RICARDO WILLIAM MUOTRI

**O exercício físico como terapia de exposição no
tratamento do transtorno de pânico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto

São Paulo

2018

RICARDO WILLIAM MUOTRI

**O exercício físico como terapia de exposição no
tratamento do transtorno de pânico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Muotri, Ricardo William

O exercício físico como terapia de exposição no
tratamento do transtorno de pânico / Ricardo William
Muotri. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Francisco Lotufo Neto.

Descritores: 1.Exercício 2.Transtorno de pânico
3.Terapêutica 4.Ansiedade 5.Transtornos de
ansiedade

USP/FM/DBD-184/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

*Para minha esposa Fernanda Laís e para os meus
filhos Julia e Gabriel por todo o carinho, apoio e
compreensão, mas, acima de tudo, pelo amor e pela
alegria que oferecem à minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo aos meus pais Canio e Vitória que me ensinam a cada dia, nunca desistir de um sonho, e lutar por ele sempre com dignidade e sabedoria.

Aos meus irmãos e amigos Savério e Alysson, por serem modelos na busca do conhecimento e do respeito ao próximo, me dando esperanças a acreditar, que o ser humano pode ser sempre melhor, e assim, trabalhar por isso incansavelmente.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para este percurso solitário e que paradoxalmente só se se trilha muito bem acompanhado....

Agradeço a alguns nominalmente pela contribuição direta neste trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Francisco Lotufo Neto, pela dedicação e paciência na minha orientação, me ajudando a crescer como pesquisador, ensinando valores éticos, morais e profissionais.

A toda equipe do Instituto de Ortopedia e Traumatologia – IOT – HCFMUSP:

Dra. Julia Greve, em disponibilizar a parceria entre os institutos, ao Dr. Alfredo J. Fonseca na análise dos dados cardiorrespiratórios, Dr. Paulo R. Santos-Silva na execução dos testes ergoespirométricos, a enfermeira Márcia L. da Silva no preparo dos pacientes antes e pós exame e a Lúcia G. M. da Cunha Sales pela organização administrativa e agendamento dos mesmos.

Aos colegas Marcionilo Laranjeiras e Silvia Scenes pela colaboração fundamental a esta pesquisa, ao Dr. Márcio A. Bernik por abrir portas não apenas a esta pesquisa, mas para a intervenção do exercício no ambiente psiquiátrico e a toda equipe do Programa de Ansiedade – Amban – do IPq HCFMUSP pelas preciosas contribuições ao trabalho e por todo esforço para que esta pesquisa se tornasse realidade.

Aos pacientes e seus familiares que generosamente aceitaram participar desta pesquisa, que ao longo do tempo a ciência possa fazer cada vez mais por vocês, por nós!

As secretárias do departamento de pós-graduação do IPq, Isabel Ataíde e Eliza Fukushima por todas orientações.

Aos membros titulares e suplentes da banca de qualificação e de defesa pelas considerações valorosas para o engrandecimento deste trabalho e aos membros da defesa pelo apoio dedicação e disponibilidade.

Aos amigos da Universidade Paulista – UNIP, em especial a Priscilla Ferronato pelo apoio e compreensão.

À FAPESP, fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de SP, que financiou esta pesquisa (projeto nº: 1154/05).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pela concessão de bolsa pesquisa.

*"O maior desespero é o surto no silêncio
A alma esfria e o pensamento foge
Por algum motivo não sou capaz de dizer
Mas agora posso correr e tudo fica em paz
Assumo o instinto em direção à liberdade e vejo que existe a
oportunidade da mudança"*

Trecho retirado de uma conversa informal,
com um dos participantes, ao final da
pesquisa.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação. Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	02
1.1 Transtornos de ansiedade e sua epidemiologia	02
1.2 Apresentação clínica, sinais e sintomas	04
1.3 Ataque de pânico	07
1.4 Transtorno de pânico	08
1.5 Agorafobia	09
1.6 Transtorno de pânico: curso e evolução	10
1.7 Neuroanatomia e fisiopatologia do transtorno de pânico	10
1.7.1 Duplo papel da 5-HT nas reações de defesa	11
1.8 Modelo teórico Deakin-Graeff	11
1.9 Neurobiologia do Transtorno de Pânico	13
1.10 Alterações Fisiológicas corporais do Transtorno de pânico	15
1.11 Neuroanatomia do medo	16
1.12 A rede central do medo	17
2. TRATAMENTO COMPORTAMENTAL DO TRANSTORNO DE PÂNICO	23
3. A INCIDÊNCIA E A PREVALÊNCIA DO EXERCÍCIO E DA ATIVIDADE FÍSICA NA ANSIEDADE E NA DEPRESSÃO	25
4. O EXERCÍCIO NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE	27
4.1 Transtorno de Pânico, Hipocondria e Esquiva de Atividade Física	28
5. TERAPIA DE EXPOSIÇÃO INTEROCEPTIVA	30

6. EXERCÍCIO FÍSICO COMO TERAPIA DE EXPOSIÇÃO A ESTÍMULOS INTEROCEPTIVOS	33
7. OBJETIVO	39
8. HIPÓTESES	41
9. HIPÓTESES NULAS	42
10. METODOLOGIA	44
10.1 Aspectos formais e éticos	44
10.2 Casuística	44
10.2.1 Recrutamento e Pré-Seleção	45
10.2.2 Amostra	46
10.2.3 Critérios de Inclusão	47
10.2.4 Critérios de Exclusão	47
10.3 Procedimentos	48
10.4 Planejamento Experimental de Intervenção	49
10.5 Instrumentos: Questionários, Escalas e Testes Utilizados	52
10.5.1 Análise de sensações autonômicas induzidas durante AP	52
10.5.2 Escala de Risco Cardiovascular	53
10.5.3 Escala de Avaliação de Gravidade de Sintomas	53
10.5.4 Escala de Esquiva de Atividade Física	54
10.5.5 Dados Antropométricos	54
10.5.6 Escala de Qualidade de Vida	56
10.5.7 Teste Ergoespirométrico	57
10.5.8 Exames Clínicos	63
10.5.9 Escalas de Ansiedade e Depressão	63
10.5.10 Critério Diagnóstico	63
10.5.11 Avaliação de queixas pontuais	64
11. DESFECHOS PRIMÁRIOS	65
11.1 <i>Panic and Agoraphobic Scale</i> (PAS)	65
11.2 Questionário de qualidade de vida (SF-36)	65
12. DESFECHOS SECUNDÁRIOS	66
12.1 <i>Physical Activity Readiness Questionnaire</i> (PAR-Q)	66
12.2 Teste ergoespirométrico	66
12.3 Escala de esquiva de atividade física	66
12.4 Escalas de Ansiedade e Depressão	66
12.5 Escala de Problemas e Objetivos	67
12.6 Análise de sensações autonômicas induzidas durante AP	67
13. ANÁLISE ESTATÍSTICA	68
14. PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS AO PROJETO / DIVISÃO TÉCNICA	69
15. ÉTICA	70
16. RESULTADOS	72

16.1 Dados demográficos e antropométricos	72
16.2 Desfechos Primários	75
16.2.1 Avaliação de Gravidade de Sintomas	75
16.2.2 Qualidade de Vida	78
16.3 Desfechos Secundários	81
16.3.1 <i>PAR-Q</i> e Ergoespirometria	81
16.3.2 Escala de esquivas de atividade física	81
16.3.3 Escalas de Ansiedade e Depressão	83
16.3.4 Escala de Problemas e Objetivos	84
16.3.5 Análise de sensações autonômicas induzidas durante AP	85
16.3.6 Frequência e Intensidade de AP	86
17. DISCUSSÃO	87
18. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	94
19. CONCLUSÃO	96
20. ANEXOS	98
21.1 Anexo A – Questionário de Sensações Corporais (QSC)	98
21.2 Anexo B – Questionário PAR-Q	99
21.3 Anexo C – Escala Para Pânico e Agorafobia	100
21.4 Anexo D – Escala de Esquiva de Atividade Física	104
21.5 Anexo E – <i>Medical Outcomes Study 36- Item Short- Form Health Survey</i> (SF-36)	105
21.6 Anexo F – Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton – HAM - A	109
21.7 Anexo G – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton – HAM - D	111
21.8 Anexo H – Escala de Problemas e Objetivos	115
21.9 Anexo I – Artigo	116
21. REFERÊNCIAS	125

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

bras.	brasileiro(a)
colab.	colaborador(es)
Dr.	doutor
ed.	edição
et al.	e outros
ex.	exemplo
fig.	figura
p.	página
prof.	professor
rev.	revista
v.	volume

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
H	hora
Kg	quilograma
kg/m³	quilograma por metro cúbico
m	metro
m/s	metro por segundo
s	segundo
W	watt
>	maior que
<	menor
=	igual a
%	porcentagem

LISTA DE SIGLAS

TP	transtorno de pânico
R	grupo com a intervenção de relaxamento
ETE	grupo com a intervenção de exercício físico
AF	atividade física
AP	ataque de pânico
APs	ataques de pânico
TEPT	transtorno de estresse pós-traumático
QSC	questionário de sensações corporais
M	média
DP	desvio padrão
EAF	escala de esquivas de atividade física
N	tamanho da amostra
PETO₂	pressões expiradas de oxigênio
PETCO₂	pressões expiradas de dióxido de carbono
FR	frequência respiratória
LA	limiar anaeróbio
VO_{2máx.}	consumo máximo de oxigênio
VE	ventilação pulmonar
LV1	limiar ventilatório um
LV2	limiar ventilatório dois
USP	Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial da Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diagrama de fluxo para avaliação	48
Tabela 2. Classificação do grau de obesidade através do IMC (Kg/m ²)	54
Tabela 3. Tabela subjetiva de esforço	57
Tabela 4. Características demográficas da amostra	73
Tabela 5. Dados antropométricos	74
Tabela 6. Escores da <i>PAS</i> em relação aos grupos e ao tempo de intervenção	75
Tabela 7. Análise de componente físico e mental para qualidade de vida através do questionário SF-36	79
Tabela 8. Abordagem para seleção inicial da modalidade de tratamento para transtornos de ansiedade	90

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Planejamento de intervenção correspondente ao efeito placebo	50
Gráfico 2. Média dos escores referentes à <i>PAS</i>	76
Gráfico 3. Intervalo de confiança na semana 12 dos escores da <i>PAS</i> para ambos os grupos	77
Gráfico 4. Intervalo de confiança no follow-up dos escores da <i>PAS</i> para ambos os grupos	77
Gráfico 5. Médias marginais estimadas da <i>PAS</i>	78
Gráfico 6. Comparação entre os grupos em relação ao componente físico (CF), previsto pela escala de qualidade de vida SF-36 x tempo de intervenção	80
Gráfico 7. Comparação entre os grupos em relação ao componente mental (CM), previsto pela escala de qualidade de vida SF-36 x tempo de intervenção	80
Gráfico 8. Comparação do medo em realizar uma atividade física em relação ao tempo e o tipo de intervenção	82
Gráfico 9. Comparação entre a esquiva de atividade física em relação ao tempo e o tipo de intervenção	82
Gráfico 10. Médias longitudinais de HAM - A	83
Gráfico 11. Médias longitudinais de HAM - D	84
Gráfico 12. Análise de intensidade e dos dois principais problemas relatados em ambos os grupos	85
Gráfico 13. Médias dos índices do QSC por grupo e tempo	86
Gráfico 14. Médias dos números de ataques de pânico/dia com relação aos grupos e aos tempos de intervenção	87
Gráfico 15. Médias da intensidade dos ataques de pânico/dia com relação aos grupos e aos tempos de intervenção	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Medos normativos durante a infância e a adolescência	05
Figura 2. Representação do modelo teórico Deakin – Graeff. Duplo papel da serotonina na ansiedade generalizada e no pânico	12
Figura 3. Vias neuroanatômicas de informação viscerossensorial do cérebro	18
Figura 4. Recrutamento e pré-seleção dos sujeitos	46
Figura 5. Pista de Atletismo da A.A.A.O.C. FMUSP	51
Figura 6. Eletrocardiograma computadorizado (HeartWare, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) utilizado na avaliação cardiovascular no LEM – IOT / HCFMUSP	59
Figura 7. Analisador metabólico de gases computadorizado respiração a respiração (CPX/D, MedGraphics, Saint Paul, MN, EUA) utilizado na avaliação ergoespiométrica no LEM – IOT / HCFMUSP	59
Figura 8. Indivíduo sendo submetido ao teste ergoespiométrico por meio de analisador metabólico de gases computadorizado respiração a respiração (CPX/D, MedGraphics, Saint Paul, MN, EUA)	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sintomas essenciais segundo DSM – 5 e CID – 10	06
Quadro 2. Circunferência abdominal (cm) e risco de complicações metabólicas e cardiovasculares associadas com obesidade em homens e mulheres.	55

RESUMO

Muotri RW. *O exercício físico como terapia de exposição no tratamento do transtorno de pânico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O Transtorno de Pânico é um transtorno de ansiedade que se caracteriza pela recorrência de ataques de pânico: crises súbitas de mal-estar e sensação de perigo ou morte iminente, acompanhadas de diversos sintomas físicos e cognitivos. Os indivíduos com Transtorno de Pânico apresentam, caracteristicamente, preocupações acerca das implicações ou consequências dos ataques de pânico. É uma condição clínica complexa que envolve diferentes modalidades ou conglomerados de sintomas. Assim, o foco nas sensações físicas erroneamente interpretadas no transtorno de pânico e na hipocondria, centraliza-se basicamente nas manifestações autonômicas, como taquicardia e dispneia. Há poucos estudos sobre atividade física e transtorno de pânico.

Objetivo: O estudo visa verificar a influência do exercício como terapia de exposição nesta população, em comparação a atividades de relaxamento para pacientes com transtorno de pânico isentos de tratamento medicamentoso. **Método:** Foram incluídos neste estudo 72 pacientes, de ambos os gêneros com idades entre 18 e 55 anos, diagnosticados com TP com ou sem agorafobia. Foram submetidos a diferentes questionários e a uma ergoespirometria para avaliação inicial do transtorno de ansiedade e identificação de risco cardiovascular. Após adequar aos critérios de inclusão os pacientes foram dispostos aleatoriamente em dois grupos para realização dos protocolos. A ideia foi comparar os grupos e avaliar a eficiência do exercício (grupo ETE) e do relaxamento (grupo R) na amenização dos ataques de pânico e consequente aumento da qualidade de vida dos pacientes, através de diferentes testes e questionários.

Resultados: Ambos os grupos apresentaram resultados significativos na redução dos sintomas de pânico, aumento da qualidade de vida e diminuição do número de ataques por dia e na intensidade dos ataques, porém o grupo ETE, que utilizou o exercício como terapia de exposição apresentou melhores resultados, comparado ao grupo R e maior eficácia de manutenção. **Conclusão:** a pesquisa destaca o potencial do exercício como um suporte autônomo ou intervenção complementar para tratamento de transtornos de ansiedade, e se tratando de TP, o exercício também pode ser considerado como uma exposição terapêutica.

Descritores: exercício; transtorno de pânico; terapia; ansiedade; transtornos de ansiedade.

ABSTRACT

Muotri RW. *Physical exercise as exposure therapy in the treatment of panic disorder* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: The panic disorder is an anxiety disorder that is characterized by recurrent attacks of panic: sudden crises of malaise and sense of danger or imminent death, accompanied by various physical and cognitive symptoms. Individuals with panic disorder have, characteristically, concerns about the implications or consequences of the attacks of panic. A complex clinical condition involves different modalities or clusters of symptoms. Thus, the focus on physical sensations erroneously interpreted as a panic disorder and hypochondria, is basically centered in the autonomic manifestations such as tachycardia and dyspnea. There are few studies on physical activity and panic disorder. **Purpose:** The study is to investigate the influence of exercise as interoceptive exposure therapy in this population, compared to the relaxation activities for patients with panic disorder-free drug treatment. **Method:** We included 72 patients, of both genders aged between 18 and 55 years, diagnosed with PD with or without agoraphobia. They were submitted to different questionnaires and an ergospirometry for initial evaluation of anxiety disorder and cardiovascular risk identification. After adjusting for the inclusion criteria, the patients were randomly placed into two groups for the protocols. The idea was to compare the groups and to evaluate the efficiency of exercise (ETE group) and relaxation (R group) in the mitigation of panic attacks and consequent increase in patients' quality of life through different tests and questionnaires. **Results:** Both groups presented significant results in reducing panic symptoms, increased quality of life and a reduction in the number of attacks per day and in the intensity of the attacks, but the TEE group, which used exercise as exposure therapy, presented better results, compared to the R group and greater maintenance effectiveness. **Conclusion:** the research highlights the potential of exercise as an autonomous support or complementary intervention for the treatment of anxiety disorders, and if it is a question of PD, exercise can also be considered as a therapeutic exposition.

Descriptors: Physical Exercise, Panic Disorder, Therapy, Exposure, Anxiety, Anxiety Disorders.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transtornos de Ansiedade e sua Epidemiologia

A ansiedade é uma função mental complexa e útil (Gormam, 2000). Ela gera uma série de comportamentos que ocorrem em resposta a qualquer ameaça. Como se trata de uma emoção, a ansiedade é difícil de ser definida com precisão, mas pode ser apreendida e estudada através da introspecção ou, indiretamente, por seus correlatos fisiológicos (Gentil, 1997). A ansiedade é considerada patológica quando o mecanismo de alerta para os perigos internos ou externos em potencial é excessivo, desproporcional, desadaptativo ou leva a sofrimento intenso, o que caracteriza o transtorno. Nos últimos anos, a investigação sobre a fenomenologia, fisiopatologia e neurobiologia dos transtornos de ansiedade cresceu tanto que os resultados traduzíveis na prática clínica podem oferecer esperança e ajuda a pessoas com estes transtornos.

Como um grupo os transtornos de ansiedade são a classe mais comum dos transtornos mentais (Kessler RC, et al., 2010). Em uma revisão sistemática (Baxter AJ, et al., 2013) de estudos de prevalência em 44 países, a prevalência global de transtornos de ansiedade foi estimada em 7,3% (95% CI 4,8-10,9), o que sugere que uma em cada 14 pessoas em todo o mundo, em determinado momento, tem um transtorno de ansiedade. Além disso, cerca de uma em nove pessoas (11,6% [IC 95% 7,6-17,7]) terá um transtorno de ansiedade em um determinado ano. Em todo o mundo, as mulheres são duas vezes mais propensas que os homens a ter um transtorno de ansiedade; adultos com idades entre 55 anos ou mais de idade são 20% menos propensos que aqueles com idades entre 35-54 anos. Notavelmente, as estimativas de prevalência de transtornos de ansiedade variam de país para país, com uma prevalência em 12 meses variando de 2,4% na Itália a 29,8% no México (Craske MG, Stein MB, 2016). Controlando as variações na caracterização dos métodos, a prevalência nos EUA e países europeus tendem a ser mais elevadas do que em outras áreas do mundo. Estimativas recentes sugerem que 61,5 milhões de pessoas na União Europeia são afetadas por um transtorno de ansiedade ao longo de um período de 12 meses (Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al., 2011). Embora não existam dados para a prevalência de transtornos de ansiedade

através das gerações, algumas evidências sugerem aumento dos sintomas de ansiedade, (Twenge JM, et al., 2010), o que pode se refletir pelo aumento da exposição a informações sobre ameaças relevantes (por exemplo, através da Internet) ou por melhora dos métodos de detecção.

No Brasil, um estudo realizado na cidade de São Paulo (Andrade LH e cols., 2012), mostrou que entre os transtornos mentais, os transtornos de ansiedade foram os distúrbios mais comuns, afetando 19,9% da amostra, seguido dos transtornos do humor com 11%, transtornos do controle de impulsos 4,3% e transtornos por uso de substâncias 3,6%. A exposição ao crime foi associada com todos os quatro tipos de transtornos. Para os transtornos de ansiedade, os mais frequentes foram: fobia simples (4,8%), transtorno de ansiedade generalizada (4,2%), fobia social (3,5%), agorafobia (2%) e transtorno de pânico (1,6%).

Apenas 27% dos indivíduos com transtornos de ansiedade recebem tratamento apropriado. O restante não é diagnosticado ou recebe tratamento inadequado, levando à cronificação dos sintomas e ao surgimento de complicações como a depressão e o abuso ou dependência de substâncias (Greenberg e cols., 1999).

A grande prevalência dos transtornos ansiosos gera custos sociais diretos, como medicamentos e exames, e indiretos, como os associados à queda na produtividade e à perda de renda. Estima-se que, em 1990, nos EUA, os gastos com os transtornos de ansiedade foram cerca de US\$ 42,3 bilhões e chegaram a US\$ 63,1 bilhões em 1998, mostrando que os custos são crescentes. Cinquenta e quatro por cento deste total foram gastos com procedimentos médicos não psiquiátricos, portanto, potencialmente desnecessários (Greenberg e cols., 1999).

Os transtornos de ansiedade são os mais prevalentes e economicamente onerosos de todos os diagnósticos psiquiátricos, mas estão entre os mais comumente subdiagnosticados e subtratados (Berrios, 1996).

Somente nas últimas décadas os cientistas foram capazes de desenvolver rigorosos esquemas de diagnóstico para melhorar os dados de pesquisas clínica e básica sobre transtornos de ansiedade (Gormam, 2000). Nos últimos cinco anos, entretanto, a pesquisa no campo dos transtornos de ansiedade tem crescido em um ritmo tão rápido que um suplemento atualizado é apenas uma ferramenta em nosso esforço para manter os resultados da pesquisa ao alcance dos leitores da área (Machado, 2012).

A tradução das descobertas da neurociência introduziu novos insights sobre as causas da ansiedade e apoiou o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento psicossocial e farmacológico, além de levar a uma melhor compreensão da interação entre genes e meio ambiente. Estudos em animais indicaram que os estados de medo e similares à ansiedade são mediados por estruturas que incluem a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal, o locus coeruleus e a matéria cinzenta periaquedutal (Gormam, 2000).

Pelo menos três sistemas de neurotransmissores centrais — noradrenérgicos, serotoninérgicos e ácido gama-aminobutírico (GABA) — são profundamente afetados por certos compostos farmacológicos que trazem algum tipo de benefício terapêutico (Gormam, 2000). No entanto, outros sistemas de neurotransmissores também são subjacentes a sintomas e transtornos de ansiedade, tais como o sistema endocanabinoide, (Zuardi, 2010).

A ansiedade e o medo estão enraizados nas reações defensivas dos animais, observados em resposta aos perigos normalmente encontrados no meio ambiente. A interpretação de um estímulo ou situação como sendo perigosa depende da natureza das operações cognitivas. Nos seres humanos, fatores cognitivos adquirem importância devido à intervenção do sistema de símbolos socialmente codificados, sejam eles verbais ou não verbais. As respostas comportamentais ao medo são acompanhadas por intensas alterações fisiológicas – sintomas físicos – e mudanças no estado emocional (Nardi, 2012).

1.2 Apresentação Clínica, Sinais e Sintomas

Indivíduos com transtornos de ansiedade apresentam excessivamente medo, ansiedade ou esquivar-se a ameaças percebidas no ambiente (por exemplo, situações sociais ou locais desconhecidos) ou internas a si mesmo (por exemplo, sensações corporais incomuns). A resposta é desproporcional ao risco real ou perigo representado. O medo ocorre como resultado da percepção da ameaça iminente ao passo que a ansiedade é um estado de expectativa sobre a ameaça percebida, (Craske MG, et al., 2009).

Medo e ansiedade são comuns na vida cotidiana. Para serem diagnosticados como um transtorno de ansiedade, o medo e a ansiedade são intensos (em excesso ou fora de proporção com a ameaça real), persistentes, e associados há deficiências em

áreas sociais e ocupacionais. A maioria dos medos desenvolve durante a infância e adolescência, (**figura 1**) apenas cerca de 23% se tornam transtornos de ansiedade (Muris P, et al., 2000). Durante a vida adulta, o medo transitório ou a ansiedade podem surgir em períodos de estresse, mas estes sintomas não são diagnosticados como transtornos de ansiedade, a menos que persistam (por exemplo, durante pelo menos 6 meses) e venham a interferir no cotidiano funcional.

FONTE: Beesdo-Baum and Knappe, (2012), por Craske MG e Stein MB, 2016.

Figura 1. Medos normativos durante a infância e adolescência

Os principais transtornos de ansiedade são o transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento, transtorno de ansiedade devido a outra condição médica, outro transtorno de ansiedade especificado, transtorno de ansiedade não especificado (DSM-5). O **quadro 1** resume os sintomas essenciais para o transtorno de pânico e agorafobia, como especificados na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5, 2013) e na décima edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10, 1993). A essência das descrições é semelhante entre DSM-5 e CID-10, e em ambos, o medo ou a ansiedade são acentuados, persistentes e incapacitantes. A revisão da CID está em andamento, e a

décima-primeira edição deverá ser publicada em 2018. As primeiras indicações são de que o uso clínico será enfatizado na CID-11, (Keeley JW, 2016).

Quadro 1. Sintomas essenciais segundo DSM-5 e CID-10

Transtorno de Pânico
Ataques de pânico, recorrentes e inesperados (ou seja, sem uma sugestão aparente), preocupação persistente ou se preocupar em ter mais ataques ou comportamento alterado em maneiras não-adaptativas de pânico (por exemplo, evitar o exercício ou locais desconhecidos).
Agorafobia
Medo acentuado, ansiedade ou evitação de duas ou mais das seguintes situações (DSM-5): transporte público (por exemplo, viajando em automóveis, autocarros, comboios, navios, aviões), espaços abertos (por exemplo, estacionamentos, praças, pontes) , locais fechados (por exemplo, lojas, teatros, cinemas), filas ou multidões, ou estar fora de casa sozinho; para CID-10, as situações são multidões, lugares públicos e viajar sozinho, (DSM-5 especifica que o medo ou ansiedade deve estar fora de proporção com a ameaça representada; CID-10 especifica reconhecimento de que os sintomas são excessivos ou irracionais).
DSM-5: o paciente teme que a fuga pode ser difícil ou a ajuda pode não estar disponível em caso de sintomas semelhantes ao pânico ou outros incapacitantes ou embaraçosos (por exemplo, incontinência).
CID-10: lista somente sintomas de pânico.

FONTE: DSM-5, 2013

Embora os critérios diagnósticos categóricos possam ser clinicamente úteis, a ansiedade é um construto dimensional, e a distinção entre o que é normal e anormal repousa sobre julgamentos clínicos de gravidade, frequência de ocorrência, persistência ao longo do tempo e grau de sofrimento e prejuízo no funcionamento. Além disso, os transtornos de ansiedade podem ser pensados como a partilha de dimensões comuns, tais como o medo agudo, ansiedade antecipatória, ou resposta de ameaça sustentada, que formam parte da construção de valências negativas delineadas no *Research Domain Criteria* (RDoC) por iniciativa do Instituto Nacional de Saúde Mental Americano, (Insel T, et al., 2010 e Insel TR, et al., 2015). Essas dimensões poderiam explicar as comorbidades comuns entre os transtornos de ansiedade.

1.3 Ataque de Pânico

Um ataque de pânico (AP) é caracterizado como um período de intenso medo ou desconforto, no qual uma série característica de sintomas, como, palpitações, taquicardia, sudorese, tremores ou abalos; sensações de falta de ar ou sufocamento, sensação de asfixia, dor ou desconforto no peito, náuseas ou dor abdominal, angústia; tonturas, sensação de instabilidade, vertigem ou desmaio; desrealização ou despersonalização, medo de perder o controle ou enlouquecer, medo de morrer, parestesias, calafrios ou ondas de calor, que se desenvolvem abruptamente e atingem um pico dentro de 10 minutos de seu início (Associação Psiquiátrica Americana, 2002).

O ataque de pânico é uma reação do organismo, desencadeado em situações de perigo com risco iminente de destruição. Deste modo é intrinsecamente aversivo, pois objetiva interromper o comportamento em curso. Os ataques podem ficar condicionados a desencadeantes externos (locais ou situações) ou internos (determinados pensamentos ou sensações corporais).

Os ataques de pânico estão entre os diagnósticos mais frequentes que levam os pacientes a procurar atendimento em serviços clínicos de emergência.

Um ataque de pânico é distinto da *ansiedade generalizada ou antecipatória* por ser súbito, abrupto e geralmente inesperado. O primeiro ataque de pânico, é em geral, seguido de outros, em lugares e situações diversas. De acordo com Deakins e Graeff, 1991 o ataque de pânico faz parte dos sistemas cerebrais de alerta e defesa normais do organismo.

Os ataques de pânico, entretanto, são centrais para o diagnóstico e sua supressão é o principal objetivo do tratamento. Porém, manifestações como *ansiedade antecipatória*, esquiva fóbica e depressão secundária estão frequentemente associadas ao quadro e são fonte de grande incapacitação (Katon, 1996).

Ataques de pânico inesperados e associados a estímulos ativadores seguem-se na história do paciente. Geralmente, neste estágio já existe esquiva fóbica de situações, locais e sensações físicas associadas por condicionamento clássico aos ataques de pânico. As interpretações de sensações corporais como ativadores de pânico são centrais para muitos pacientes. As sensações assim interpretadas são aquelas normalmente associadas a uma resposta ansiosa, (ex.: palpitações, tonturas, falta de ar, etc.). E se esses estímulos (neste caso sensações corporais) forem percebidos como

ameaça, um estado de apreensão será caracterizado, segundo o modelo de Clark, 1986, Beck, Emery e Greenberg, 1985 e Griez e Hout, 1984.

Este modelo, cognitivista, revisto por Austin e Richards (2001), mostra que os ataques de pânico resultam sempre de interpretações catastróficas de estímulos físicos ou psicológicos. Este modelo não se sustenta após a descrição da indução de ataques de pânico durante a fase IV do sono, quando não ocorre nenhum processamento cognitivo. O modelo de condicionamento de medo é mais apropriado que o cognitivo.

Segundo Bouton, Mineka e Barlow, 2001, o desenvolvimento do TP, ocorre por que a exposição ao ataque de pânico induz a condicionamento de ansiedade, (e algumas vezes pânico), para estímulos externos e interoceptivos, anteriormente neutros. Este processo envolve fundamentalmente aprendizagem emocional como o princípio de condicionamento.

1.4 Transtorno de Pânico

O transtorno de pânico é uma condição clínica complexa que envolve diferentes modalidades ou conglomerados de sintomas.

O transtorno de pânico (TP) é um transtorno de ansiedade que se caracteriza pela recorrência de ataques de pânico: crises súbitas de mal-estar e sensação de perigo ou morte iminente, acompanhadas de diversos sintomas físicos e cognitivos, que em geral atingem seu ponto máximo em minutos e decrescem logo após (Gentil, 1997).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição, (DSM-5, 2013) o TP é caracterizado por ataques de pânico súbitos, que muitas vezes ocorrem de forma inesperada, seguido por um mês ou mais de preocupação em ter um novo ataque ou a consequência do ataque (por exemplo, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral). Os sintomas mais comuns durante um ataque de pânico incluem taquicardia, falta de ar, aperto no peito, parestesia, distúrbios gastrointestinais, sudorese, ondas de frio e/ou calor, medo de morrer e medo de perder o controle. Quem sofre de TP frequentemente desenvolve agorafobia, evitando lugares ou situações onde acredita-se que pode haver um ataque de pânico.

No início o TP costuma evoluir para um curso crônico em comparação a outros transtornos de ansiedade ou do humor (Biederman, Faraone e Marrs et al., 1997).

O TP é comumente acompanhado de comorbidades psiquiátricas, como a depressão (Kessler, 1998), transtorno bipolar (Goodwin e Hoven, 2002) e outros transtornos de ansiedade (Goisman, et al. 1995), além da dependência de álcool (Zimmermann, et al. 2003).

Nos últimos anos, o avanço tecnológico, assim como as pressões sociais, políticas e econômicas, têm contribuído para o aumento de problemas mentais de ordem emocional. Em situações emocionais, o ser humano pode experimentar basicamente três emoções principais, em resposta a uma situação ameaçadora: raiva dirigida para fora (o equivalente à cólera), raiva dirigida contra si mesmo (depressão) e ansiedade ou medo (McGauch, Weinberger, Whalen, 1977).

Encontrando-se em estado de alerta, o organismo reage com um comportamento de fuga ou de ataque ao agente estressor. Ainda que esta reação seja exacerbada com uma descarga de hormônios mais elevada, poderá ser considerada normal, se logo após esta fase de excitação o corpo retornar a seu estado homeostático. No entanto, esta fase pode perdurar, levando a exaustão, ou se reiniciar repetidas vezes em curto espaço de tempo, o que sugere então, um possível diagnóstico dos transtornos de ansiedade (Selye, 1974).

1.5 Agorafobia

O TP não tratado pode evoluir para a agorafobia, isto é, um medo incontrollável de ter um ataque de pânico em uma configuração que pode ser difícil escapar ou receber ajuda. Cerca de dois terços das pessoas com TP desenvolve agorafobia (DSM -5), mas a agorafobia sem histórico de ataques de pânico é muito rara, com uma prevalência de cerca de 0,17% (Bienvenu, 2006).

Um paciente típico que começa a ter ataques de pânico recorrentes, consequentemente, evita situações em que outros ataques de pânico podem ocorrer, e teoricamente teria que ser classificado como tendo "transtorno de pânico com agorafobia" pelo DSM-IV, mas é tido como tendo "transtorno de pânico" mais "agorafobia" no DSM-5, e como tendo "agorafobia com transtorno de pânico" pelo CID-10. Isso é confuso, pois existe uma óbvia associação lógica entre ataques de pânico e esquiva de situações agorafóbicas (Bandelow, 2017a).

Portanto, o transtorno de pânico está listado entre outros transtornos de ansiedade, enquanto a agorafobia com ou sem pânico está listada entre os distúrbios fóbicos.

Os terapeutas comportamentais podem favorecer a agorafobia como transtorno primário, pois é mais fácil o tratamento para evasão agorafóbica por meio da terapia de Exposição do que tratar ataques de pânico espontâneos ocorrendo do nada, uma condição que não pode ser treinada em sessões de Exposição in vivo (apesar do transtorno de pânico poder ser tratado com exposição interoceptiva) (Bandelow, 2017b).

1.6 Transtorno de Pânico: Curso e Evolução

O quadro diagnóstico do TP é baseado na existência de três grupos ou “clusters” de sintomas: 1) os ataques de pânico, 2) a ansiedade antecipatória e 3) a esquiva fóbica.

A esquiva fóbica e sintomas agorafóbicos são as complicações mais frequentes dos ataques de pânico (Hirschfeld, 1990). Em amostras de pacientes clínicos, a esquiva ocorre em até 70 a 90% dos pacientes e o diagnóstico de agorafobia é feito em até 50 a 80% dos pacientes com TP (Breier e cols. 1984 e Woods e cols. 1993).

Segundo Rapee (1988), existe a hipótese de que as "reações de alarme" são mais prováveis em indivíduos vulneráveis biologicamente (herança genética) ou psicologicamente (sensibilidade aos sintomas de ansiedade).

Após o primeiro ataque, a pessoa fica apreensiva sobre novos ataques e desenvolve medo das sensações físicas associadas à excitação autonômica (Rapee, 1988).

1.7 Neuroanatomia e Fisiopatologia do Transtorno de Pânico

Em 1989, Gorman et al. elaboraram uma hipótese neuroanatômica para o TP com o objetivo de explicar como duas terapias diferentes – psicofarmacoterapia e psicoterapia cognitivo-comportamental – eram eficazes no seu tratamento. Esta teoria postulava que o AP se originava de pontos no tronco cerebral que compreendem a transmissão serotoninérgica, noradrenérgica e o controle respiratório; que a ansiedade antecipatória surgia após a ativação de estruturas do sistema límbico; e, finalmente, que a esquiva fóbica era decorrente da ativação pré-cortical. Esta hipótese, então, explicava

que a medicação atuava através da normalização da atividade do tronco cerebral em pacientes com TP, enquanto a terapia cognitivo-comportamental trabalharia no córtex.

1.7.1 Duplo Papel da 5-HT nas Reações de Defesa

As evidências acima configuram um aparente paradoxo, o de que a 5-HT aumenta a ansiedade em testes de conflito, enquanto a diminui no modelo da estimulação aversiva da MCPD. A solução proposta para esta contradição foi admitir que os dois modelos geram estados emocionais distintos, relacionados com reações de defesa funcionalmente diferentes.

Esta solução foi encontrada a partir do conceito dos três níveis de defesa, elaborado pelo casal Blanchard, após análise das estratégias de defesa apresentadas por ratos selvagens diante de diferentes tipos de ameaça predatória (Blanchard RJ, Flannelly KJ, Blanchard DC. 1986). O primeiro nível de defesa seria induzido por ameaça potencial; o segundo, por ameaça presente, porém distante; o terceiro, por ameaça muito próxima. No primeiro caso, o animal depara-se com a novidade, que contém tanto possíveis fontes de satisfação de necessidades biológicas como possíveis perigos. Nestas circunstâncias, a reação de defesa apresentada é a exploração cautelosa. No segundo nível de defesa, o rato já identificou o predador, porém este se encontra a uma distância maior que um determinado limite crítico. Neste caso, verifica-se inibição comportamental, culminando em imobilidade tensa ou "congelamento". Finalmente, no terceiro nível de defesa, o predador se encontra a uma distância inferior ao limite crítico ou já estabeleceu contato com a presa, reagindo a esta com a fuga ou a luta.

1.8 Modelo Teórico Deakin-Graeff

As contradições sobre o papel da serotonina na ansiedade não se limitam aos modelos animais, porém se estendem à ansiedade clínica e à ansiedade experimental humana. Por exemplo, ensaios clínicos mostraram que o antagonista de receptores 5-HT₂, ritanserina, alivia manifestações do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), porém agrava o transtorno de pânico (TP). Além disso, estudos experimentais mostraram que a mesma droga diminui respostas de condutância elétrica da pele a estímulos condicionados aversivos, porém prolonga o aumento de ansiedade provocado

pela simulação de falar em público em voluntários sadios. Tais evidências levaram Deakin e Graeff, 1991; a conceberem um modelo teórico (**figura 2**) relacionando defesa potencial ou distal, amígdala e ansiedade antecipatória ou generalizada, de um lado, e defesa proximal, MCPD e pânico, de outro. Nesta proposta, a 5-HT facilita a ansiedade, porém inibe o pânico.

FONTE: Deakin e Graeff, 1991

Figura 2. Representação do modelo teórico Deakin-Graeff. Duplo papel da serotonina na ansiedade generalizada e no pânico

Os ataques de pânico são integrados na matéria cinzenta periventricular-periaquedutal (MCPD), onde a 5-HT exerce papel inibitório. Os ataques de pânico teriam relação com reações de defesa induzidas por ameaças proximais, de natureza principalmente inata. Isto não impede que circuitos neurais que embasam o medo condicionado, salientados por Gorman et al, 2000, participem de manifestações adicionais do TP, tais como a ansiedade antecipatória em relação a novos ataques e a esquiva de ambientes de onde não se pode sair facilmente, que culmina na agorafobia.

As principais implicações clínicas são as de que um déficit de 5-HT na MCPD possa participar da fisiopatogenia do TP e de que a intensificação da ação da 5-HT na mesma região medeie a ação antipânico dos medicamentos antidepressivos, (Graeff, 2009).

1.9 Neurobiologia do Transtorno de Pânico

Os sintomas de ansiedade parecem originar-se de uma rede de medo com alteração da sensibilidade (Gormam, 2000). Pesquisas recentes sobre os correlatos fisiológicos das características de ansiedade produziram resultados notáveis sobre a atividade regional e estrutura do cérebro em diferentes estudos de neuroimagem (Linares, 2012).

A evidência experimental indica a existência de circuitos neurais específicos que modulam o comportamento emocional, que responde de acordo com a natureza do estímulo ao qual o indivíduo está exposto. O sistema cerebral aversivo (SCA), representado pelo hipotálamo medial dorsal, substância cinzenta periaquedutal e da amígdala, estariam associadas com a emissão de respostas não condicionadas (inatas e não aprendidas), por exemplo, pressão sanguínea elevada, aumento da frequência cardíaca e respiração, piloereção, micção e defecação (Brandao ML et al. 94 e 99). Há indícios de que anormalidades anatômicas e funcionais ligadas ao sistema de inibição comportamental (SIC) poderiam causar reações de defesa anormais, tais como ataques de pânico e sintomas fóbicos, (Dantendorfer K et al., 96). A organização de respostas condicionadas é realizada pelo (SIC), representada pelo sistema septo hipocampal, do núcleo mediano da rafe, e substância cinzenta periaquedutal (Gray JA, 1996) sabe-se que a amígdala está envolvida na ativação de ambos os (SCA) e (SIC), atuando como a interface primária entre ambos (McNaughton N, Corr PJ. 2004 e Brandao ML et al., 2003).

Os principais componentes do circuito do medo, incluindo a amígdala (e seus subnúcleos), hipocampo, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, núcleos do tronco cerebral, os núcleos do tálamo, o córtex insular, e algumas regiões pré-frontais foram identificados (Quirk e Mueller, 2008).

Estas regiões têm suas respectivas funções nos diversos componentes do processamento de medo, tais como, a percepção de ameaça ou de estímulo incondicionado, o emparelhamento de um estímulo incondicionado e resposta condicionada (aprendizagem / condicionamento), a execução de componentes eferentes da resposta ao medo à modulação e ao exercício das respostas de medo através da potencialização e modulação contextual, ou ainda extinção.

Estes componentes básicos de circuitos do medo, como o modelo do neurocircuito do TP, que inclui amígdala, hipocampo, tálamo e estruturas do tronco cerebral, demonstram ser hipersensíveis (Shin, 2009).

Segundo Gorman et al. (2000), o córtex frontal não apresentaria uma saída inibitória adequada para a amígdala, levando a ativação da amígdala de forma exagerada e desnecessária e à ativação da rede de medo, resultando em um ataque de pânico.

A substância cinzenta periaquedutal também estaria envolvida na mediação do pânico (Massana et al., 2003).

As alterações encontradas em pacientes com transtorno do pânico são diminuição do volume da amígdala e do lobo temporal (Massana et al., 2003), diminuição do metabolismo de glicose na amígdala, hipocampo e tálamo (Sakai et al., 2005).

Há ainda, redução na densidade de receptores benzodiazepínicos nas áreas para-hipocampal e amígdala (Bremner et al., 2000). Além disso, pacientes com transtorno do pânico têm baixas concentrações de ácido gama-amino-butírico (GABA) (Goddard, Mason e Almai et al., 2001).

Também foi demonstrada a redução nas concentrações de receptores serotoninérgicos 5HT_{1a}, estabelecendo uma ligação entre dois sistemas de neurotransmissão, que são responsáveis pelo mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento do transtorno do pânico (ISRS e benzodiazepínicos), (Neumeister et al., 2004).

Resumindo os achados dos estudos com agentes panicogênicos (Mezzasalma, 2004), afirmam que o AP se origina de uma rede de medo com sensibilidade alterada, incluindo o córtex pré-frontal e cíngulo, a ínsula, o tálamo, a amígdala e as projeções da amígdala para o tronco cerebral, hipotálamo e sistema septo-hipocampal.

Ao administrarmos o agente panicogênico, não estaríamos agindo sobre uma área autonômica específica do tronco cerebral, mas sim, ativando toda a rede de medo; assim, explicaríamos a inconsistência das respostas autonômicas e a heterogeneidade de agentes panicogênicos.

Pacientes com TP queixam-se de sensações somáticas desconfortáveis. A administração de um agente panicogênico corresponderia a uma ativação não específica

e como todos esses agentes produzem agudamente sensações físicas incômodas, a hipótese é que eles atuem estimulando uma rede cerebral sensível que foi condicionada para responder a estímulos nocivos. Ao longo do tempo, as projeções do núcleo central da amígdala para centros do tronco cerebral, como o *locus ceruleus*, a região cinzenta periaquedutal e o hipotálamo, podem se tornar mais ou menos sensíveis. Também pode haver uma diferença interindividual na força dessas projeções aferentes. Desse modo, o padrão de respostas neuroendócrinas e autonômicas apresentadas durante o ataque de pânico podem variar de um paciente para o outro e em um mesmo paciente ao longo do tempo (Mezzasalma, 2004).

Fisiologicamente, um ataque de pânico é uma reação do organismo, desencadeado em situações de perigo próximo onde exista risco iminente de destruição do organismo (Bernik, 1998).

Deste modo um AP é intrinsecamente aversivo, pois objetiva interromper o comportamento em curso e levar à busca de segurança. Os ataques podem ficar condicionados a desencadeantes externos (locais ou situações) ou internos (determinados pensamentos ou sensações corporais), aonde tenham ocorridos ataques espontâneos (Barlow e Craske, 1994).

Segundo Bouton, Mineka e Barlow, (2001) no desenvolvimento dos diferentes aspectos clínicos do TP, ocorre exposição a um ataque de pânico devido a um condicionamento de ansiedade. Este condicionamento é para estímulos externos e interoceptivos, que anteriormente, eram considerados neutros. Este processo envolve fundamentalmente condicionamento do medo (Mineka, Oehlberg, 2008).

Outras substâncias, como cafeína, isoproterenol, ioimbina, dióxido de carbono e colecistoquinina, também podem desencadear ataques de pânico em pacientes, mas não em controles normais (Krystal et al., 1996).

1.10 Alterações Fisiológicas Corporais do Transtorno de Pânico

Todos os ataques de pânico apresentam ativação autonômica e neuroendócrina. Taquicardia transitória e elevação moderada da pressão sanguínea sistólica ocorrem durante alguns ataques de pânico. (Bernik et. al., 1998).

Entretanto há diferenças entre os indivíduos com TP.

Alterações fisiológicas periféricas em alguns indivíduos com TP mostram sinais de alcalose respiratória compensada (isto é, diminuição dos níveis de dióxido de carbono e de bicarbonato com um pH quase normal). Ataques de pânico em resposta à infusão de lactato de sódio ou inalação de dióxido de carbono são mais comuns no TP do que em outros transtornos de ansiedade (Coplan et al., 1998).

A administração de lactato de sódio precipita ataques de pânico em até 75% dos pacientes com história de ataques de pânico, porém, doses equivalentes têm apenas efeitos ansiogênicos menores ou nenhum efeito em pessoas não afetadas. Esses ataques são bloqueados por drogas antidepressivas (Pitts et al., 1967).

1.11 Neuroanatomia do Medo

Um dos maiores desafios da psiquiatria moderna consiste no uso de informações avançadas de pesquisas pré-clínicas da neurociência básica. Avanços foram obtidos no desenvolvimento de modelos animais de estados emocionais e comportamentais, mas não é fácil compreender de que modo um animal, incapaz de expressar verbalmente seu estado emocional, pode refletir de forma significativa a psicopatologia humana. Isto pode ser uma limitação quando tentamos conceber um modelo animal para avaliação de depressão ou de psicoses, que dependem da capacidade do paciente de nos informar verbalmente os sintomas necessários ao diagnóstico.

Modelos animais podem ser utilizados para estudo da ansiedade em seres humanos. Os comportamentos de medo, fuga, esquiva e respostas semelhantes ao AP ocorrem em toda a filogenia animal. É praticamente intuitivo que um roedor que evita entrar em uma jaula onde foi anteriormente submetido a um estímulo aversivo se assemelha a um paciente que se recusa a atravessar uma ponte sobre a qual já sofreu um ataque de pânico. De forma semelhante, um animal apresenta elevação na frequência cardíaca, pressão arterial e liberação de glicocorticoides quando escuta um tom sonoro que foi anteriormente pareado com um leve estímulo adverso, demonstrando várias alterações autonômicas características de um AP. Entretanto, a analogia entre AP em humanos e o medo e comportamentos de esquiva nos animais não é perfeita. A maioria dos modelos de estados ansiosos em animais pressupõe o condicionamento (a correlação com a exposição prévia ao estímulo adverso), o que não ocorre em nenhum outro transtorno de ansiedade – com exceção do transtorno de estresse pós-traumático. A

incapacidade dos animais de fornecer informações verbais do ponto de vista subjetivo é outra importante limitação ao estudo do medo. Além disso, alguns autores postulam que os modelos de medo animal não refletem estados ansiosos, como Klein, 1993, que descreve as diferenças biológicas entre medo e as manifestações dos transtornos de ansiedade em seres humanos.

Mesmo assim, existem aspectos do medo condicionado em animais que fazem com que sua analogia aos APs seja praticamente irresistível. A análise da neuroanatomia do medo condicionado em roedores e outros animais pode nos fornecer dados importantes e podem servir como base para o estudo em pacientes com TP.

O paradigma do medo condicionado usado em estudos neurobiológicos se origina do trabalho de Pavlov, 1927. Normalmente, consiste na exposição de um animal a um estímulo neutro – um tom sonoro ou um flash luminoso –, ao mesmo tempo em que recebe um leve estímulo adverso. O primeiro é chamado de estímulo condicionado e o segundo de estímulo não-condicionado. Após várias exposições pareadas, o animal aprende a responder à exposição ao estímulo condicionado com a mesma resposta autonômica e comportamental que ao estímulo não-condicionado, mesmo que este não esteja presente.

1.12 A Rede Central do Medo

Atualmente conseguimos uma maior elucidação dos neurotransmissores e das vias cerebrais necessárias para a aquisição do medo condicionado (**figura 3**). A informação sensorial para o estímulo condicionado atravessa o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala, sendo, então, transferido para o núcleo central da amígdala, (LeDoux JE, et al. 1990).

Informações viscerossensoriais são conduzidas para a amígdala por duas vias: uma “abaixo” do núcleo do trato solitário, através do núcleo parabraquial ou do tálamo sensorial; outra “acima” do córtex viscerossensorial primário, via transmissão córtico-talâmica, permitindo processamento cognitivo e modulação das informações viscerossensoriais. Informações contextuais armazenadas na memória, no hipocampo, são transmitidas diretamente para a amígdala. As principais projeções eferentes da amígdala, relacionadas com a ansiedade, são para: Locus ceruleus (aumenta liberação de noradrenalina, que contribui para a ativação fisiológica e comportamental), substância

cinzenta periaquedutal (promove comportamentos defensivos e paralisia postural), núcleo paraventricular do hipotálamo (ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando a liberação de adrenocorticóides), núcleo hipotalâmico lateral (ativa o sistema nervoso simpático) e o núcleo parabraquial (influencia frequência e amplitude respiratória).

O núcleo central da amígdala atua como ponto central para disseminação de informações, que então coordenam as respostas autonômicas e comportamentais (LeDoux JE, 1988 e Davis M. 1992).

FONTE: LeDoux JE, et al. 1990

Figura 3. Vias neuroanatômicas de informação viscerossensorial do cérebro

Nos trabalhos pré-clínicos, projeções da amígdala foram identificadas e relacionadas com estas respostas. Vias eferentes do núcleo central da amígdala possuem diferentes destinos: o núcleo parabraquial, produzindo aumento no ritmo respiratório (Takeuchi Y et al. 1982) e o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso simpático e causando ativação autonômica e descarga simpática, (Price JL e Amaral DG. 1981), o locus ceruleus, resultando em um aumento da liberação de norepinefrina com conseqüente aumento na pressão arterial, frequência cardíaca e resposta comportamental

ao medo, (Cedarbaum JM, Aghajanian GK 1978); o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando aumento na liberação de adrenocorticóides (Dunn JD e Whitener 1986); e a substância cinzenta periaquedutal, responsável por respostas comportamentais adicionais, incluindo comportamentos de defesa e paralisia postural, que podem ser o equivalente animal da evitação fóbica (De Oca BM, et al. 1998).

As respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais que ocorrem durante os APs são incrivelmente semelhantes aos sintomas que ocorrem nos animais como resultado da atividade nestas regiões cerebrais frente ao estímulo condicionado. Apesar da sobreposição entre as consequências da estimulação das estruturas do tronco cerebral pelo núcleo central da amígdala e os eventos biológicos que ocorrem durante o AP em humanos ser sugestiva, ela não considera as importantes conexões recíprocas entre a amígdala e o tálamo sensorial, córtex pré-frontal, ínsula e o córtex somatosensorial primário. (de Olmos J., 1990).

Deste modo, a amígdala recebe informações sensoriais diretamente das estruturas do tronco cerebral e do tálamo sensorial, permitindo, com isso, uma rápida resposta a estímulos potencialmente perigosos; mas também recebe aferências de regiões corticais responsáveis pelo processamento e avaliação da informação sensorial.

Caso haja a ocorrência de um déficit neurocognitivo nestas vias de processamento corticais, isso pode resultar em um erro no processamento de informações sensoriais (sensações corporais), que é um dos componentes do TP, levando a uma ativação inapropriada desta "rede de medo" através de estímulos excitatórios errôneos para a amígdala. Podemos especular que no TP pode haver um déficit na transmissão e coordenação de informações sensoriais "acima" (cortical) e "abaixo" (tronco cerebral), resultando em atividade aumentada da amígdala com consequente ativação neuroendócrina, comportamental e autonômica.

No entanto, devemos levar em consideração a frequência com que os pacientes com TP realmente demonstram ativação neuroendócrina e autonômica durante os APs. Os estudos realizados nesta área são incompletos e, por vezes, contraditórios. Por exemplo, alguns estudos de monitoramento ambulatorial demonstram que há um aumento na frequência cardíaca (Freedman RR, Ianni P, Ettedgui E, Puthezhath N. 1985), e respiratória (Martinez JM, et al.1996), durante APs ocorridos espontaneamente.

Apesar de pacientes com TP responderem à inalação de CO₂ com mais ansiedade, APs e aumento da frequência respiratória do que voluntários normais ou

pacientes com outros transtornos psiquiátricos (Papp LA, et al. 1999, Gorman JM, et al. 1994 e Valença AM, et al. 2001) os estudos que foram realizados medindo a proporção da mudança na ventilação em relação à mudança na concentração final de CO₂ – que é a medida mais sensível de resposta fisiológica ao CO₂ –, encontraram resultados conflitantes. (Papp LA, et al. 1993).

Apesar de alguns pesquisadores terem encontrado evidências de hipersensibilidade ao CO₂, outros encontraram resultados nos quais os pacientes com TP apresentam variações normais desta medida. A elevação do cortisol em pacientes com TP é observada com confiabilidade durante a antecipação de APs, (Coplan JD, Goetz R, Klein DF, Papp LA, Fyer AJ, Liebowitz MR, et al. 1998) mas não durante o AP. (Woods SW, et al. 1987).

Analisando todas estas evidências, podemos concluir que nem todos os APs apresentam ativação neuroendócrina e autonômica.

Esta conclusão nos permite, então, analisar que, se os APs fossem o resultado direto de uma alteração do controle autonômico no tronco cerebral, teríamos que observar a ativação neuroendócrina e autonômica em todos. Assim sendo, a ativação do tronco cerebral seria, provavelmente, uma manifestação da atividade de outra área do cérebro. O achado das pesquisas pré-clínicas de que a atividade do núcleo central da amígdala inicia a estimulação de todos os centros relevantes do tronco cerebral e de que a manipulação de projeções específicas do núcleo central da amígdala para neurônios do tronco cerebral interfere seletivamente com as respostas autonômicas reforça este conceito.

Outro achado que torna a contradizer a ideia de que existe uma anormalidade específica no controle autonômico do tronco cerebral no TP é a diversidade de agentes com propriedades biológicas distintas que produzem APs em pacientes com TP, mas não em indivíduos normais ou pacientes com outros transtornos psiquiátricos.

A lista desses agentes é grande e parece aumentar com o tempo, incluindo lactato de sódio, (Liebowitz MR, et al. 1985); CO₂, (Gorman JM, et al. 1988, Nardi AE, et al. 1999); ioimbina, (Charney DS, et al. 1987); noradrenalina, (Pyke RE, Greenberg HS. 1986); adrenalina, (Veltman DJ, 1996); dentre outros. Com base na diversidade destas substâncias, é difícil concluir qual núcleo anômalo do tronco cerebral poderia ser especificamente ativado.

Não podemos deixar de levar em consideração os trabalhos de McNaughton, 2000, Gray, 2000, Ledoux, 1990, 1994, Deakin, 1991, Graeff 1994, 1991 e Blanchard & Blanchard 1989, 1990 em modelos animais da organização neural de mecanismos de defesa e organizados em conceitos como distância e direção de defesa. De modo sintético, podemos dizer que os níveis neurais mais inferiores do sistema (especialmente a substância cinzenta periaquedutal) controlam respostas de forma simples e imediata quando a distância de defesa é muito pequena (ameaça proximal). Na medida em que esta distância aumenta, estratégias de defesa mais complexas surgem e são controladas por níveis progressivamente superiores do sistema, com o córtex do cíngulo representando os níveis mais superiores (ameaça distal). A evitação ou esquiva defensiva ("medo") é controlada pela amígdala e pelo cíngulo anterior. A aproximação defensiva ("ansiedade") ocorre quando uma forte tendência de gratificação entra em conflito com a evitação – caracterizada por elevados índices de comportamento de avaliação de risco –, que é controlada pelo sistema septo-hipocampal e pelo cíngulo posterior.

O modelo elaborado por Gray 2000, sugere que a transmissão colinérgica ocorra do septo em direção ao hipocampo, enquanto dados de Degroot e Treit 2003, sugerem que a transmissão colinérgica proceda do hipocampo para o septo. Este e outros achados não inviabilizam o modelo de Gray, mas reforçam o papel do septo medial no controle da ansiedade.

Os achados pré-clínicos e clínicos são compatíveis com a hipótese de Deakin & Graeff 1991, de que diferentes neurotransmissores e moduladores possuem efeitos distintos e opostos na modulação de variados tipos de ansiedade em diferentes regiões cerebrais. Os padrões opostos de resposta, observados com o uso de agonistas e antagonistas de receptores serotoninérgicos em diferentes modelos, não são mutuamente excludentes, mas, ao invés disso, sugerem que os subtipos de receptores serotoninérgicos exercem uma elaborada forma de controle de diferentes tipos de ansiedade. Com base neste complexo mecanismo neural de ansiedade, a serotonina poderia facilitar ou inibir distintos tipos de medo em diferentes regiões cerebrais.

REVISÃO DE LITERATURA

2. TRATAMENTO COMPORTAMENTAL DO TRANSTORNO DE PÂNICO

As técnicas comportamentais para os transtornos de ansiedade têm em comum o objetivo de diminuir e/ou extinguir o medo e o comportamento de esquiva. Baseiam-se no conceito de habituação, que supõe o declínio da resposta de ansiedade após repetidas apresentações do estímulo temido. O confronto sistemático com a situação ansiogênica além de promover a redução do medo ou desconforto, também extingue a esquiva fóbica.

As primeiras técnicas comportamentais utilizadas no tratamento das fobias foram a *Dessensibilização Sistemática* de Wolpe (1973) e a *Implosão* de Stampfl e Levis (1967). A *Dessensibilização Sistemática* e a *Implosão* são técnicas que se baseiam na Teoria dos Dois Fatores de Mowrer (1969), que propõe que a esquiva fóbica, reduzindo o medo, reforça-o, mantendo um círculo vicioso.

Procurando identificar o fator que tornava essas técnicas eficazes na redução da ansiedade, verificou-se que era a exposição à situação fóbica real, e não seus outros componentes como imaginação, hierarquização de itens, maximização de ansiedade e relaxamento. A partir desse momento, diversos experimentos, investigaram maneiras de otimizar o tratamento com exposição (Marks, 1987).

Atualmente, a exposição interoceptiva - a exposição do paciente a sintomas físicos associados à ativação autonômica experimentada durante episódios de ansiedade e ataques de pânico - é considerada elemento fundamental do tratamento de orientação cognitivo-comportamental do TP (Hofmann SG, Smits JA. 2008). A prática da exposição interoceptiva apresenta algumas desvantagens, uma vez que é um procedimento aversivo para os pacientes, além de exigir do terapeuta uma estrutura do espaço físico do consultório que favoreça tal prática. A maior parte dos terapeutas orienta seus pacientes a praticarem os exercícios de exposição em locais improvisados, como o próprio consultório, em casa, ou subindo as escadas do prédio, por exemplo. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar afecções clínicas que impeçam a prática segura de exercícios de exposição interoceptiva sem supervisão médica, o que deixa o terapeuta em posição delicada e prejudica o progresso e a eficácia do tratamento.

A exposição é o fator essencial do tratamento. Consiste em permanecer em contato por tempo prolongado com os desencadeantes dos ataques de pânico (externos, cognitivos ou interoceptivos) e/ou ansiedade situacional. Para ser eficaz, deve durar até que a ansiedade diminua de maneira significativa ou cesse; deve ser planejada, repetida sistematicamente e a atenção deve estar voltada para o exercício.

Exercícios, como, por exemplo, correr no local, hiperventilação, ficar respirando através de um pano, são frequentemente incluídos como componente de tratamento cognitivo-comportamental para o TP, e têm-se revelado como uma intervenção eficaz.

Pode-se tratar ataques de pânico pela exposição a sensações físicas experimentadas durante os ataques de pânico. O modo mais fácil de provocar estas sensações é através da hiperventilação. Outras maneiras incluem em abaixar e levantar a cabeça rapidamente, girar em uma cadeira, tencionar determinado grupo muscular, sustentar a respiração com o tórax cheio de ar, esvaziar o tórax e cruzar os braços ao seu redor contraindo os músculos para dentro, correr sem sair do lugar, exposição à luz brilhante, mudanças bruscas de temperatura, pensamentos catastróficos, etc. (Ito e cols., 1995).

Exercícios físicos, especialmente exercícios aeróbicos, como correr, pedalar, nadar ou caminhar, são uma maneira de provocar tais sintomas, além de produzirem impacto favorável no prognóstico de transtornos ansiosos e do humor (Lee K et al. 2006). Na prática clínica, algumas vezes, os terapeutas incentivam seus pacientes a praticarem exercícios físicos, mas essa não é considerada uma parte significativa do tratamento, sendo mantidas, normalmente, as exposições interoceptivas e esta orientação é muitas vezes realizada de forma pouco sistemática (Lee K et al. 2006).

Dessa forma, a prática de exercícios físicos poderia desempenhar papel ainda mais importante no tratamento de pacientes com TP que apresentam doenças cardiovasculares concomitantes, uma vez que pode atuar tanto na melhora da afecção clínica do paciente, como em sua afecção psiquiátrica (Araújo SRC, Mello MT, Leite JR. 2007).

Os psicofármacos (Kent JM, et al. 1998) e a terapia cognitivo-comportamental (Welkowitz LA et al., 1991) são realmente eficazes no tratamento de pacientes com TP.

Uma forma mais agradável é através da atividade física.

3. A INCIDÊNCIA E A PREVALÊNCIA DO EXERCÍCIO E DA ATIVIDADE FÍSICA NA ANSIEDADE E NA DEPRESSÃO

Estudos transversais têm consistentemente associado grandes níveis de atividade física habitual com a melhor saúde mental e uma correlação do mesmo nível habitual de exercício com níveis menores de sintomas da depressão (mas não ansiedade) sendo descrito em adolescentes (Morris et al.1990) e idosos (Ruuskanen e Ruoppila 1995).

Stephoe e Butler (1996) mostraram em uma grande amostra (n = 5.061) que o exercício vigoroso foi relacionado a um menor desgaste emocional.

Em consonância, Steptoe et al. (1997) relataram que após o controle para a idade e gênero, o exercício está correlacionado com menor índice de depressão em 16.483 estudantes.

Porém na maioria dos estudos, o exercício não foi diretamente avaliado e Thirlaway e Benton (1992) constataram que sujeitos com falta de atividades físicas regulares apresentaram pior estado de saúde mental do que todos os outros.

Camachos et al. (1991) relataram que a ausência de exercício físico foi associada a depressão tardia e Farmer et al. (1988) que o exercício regular reduziu o risco de desenvolver depressão.

Em consonância, Motl et al. (2004) mostraram que ocorrem naturalmente alterações na atividade física que são inversamente relacionadas com os sintomas depressivos durante a adolescência.

Lampinem et al. (2000) verificaram que idosos que reduziram as atividades praticadas após 8 anos apresentaram aumento nos sintomas de depressão, enquanto que os indivíduos que aumentaram ou mantiveram a intensidade das atividades não apresentaram esse efeito. Resultados similares foram encontrados por estudos que avaliaram o treinamento através de outras ferramentas quantitativas, como consumo de oxigênio e pedômetro.

Blumenthal et al. (1999) compararam três grupos: exercício, medicamento e ambos combinados. O grupo exercício foi monitorado quanto à intensidade e frequência do treinamento. A redução da depressão ocorreu nos três grupos, sem diferença

significativa entre eles. Após 6 meses, foi realizada uma nova análise (Babyak et al., 2000) da mesma amostra, sem randomização, concluindo que, quanto maior for o tempo gasto com exercícios, menores serão os níveis de depressão. Além disso, o grupo exercício apresentou menos recaídas do que os outros observados.

O exercício pode estimular processos moleculares de neuroplasticidade subjacentes à maior resiliência a transtornos do humor induzidos por estresse, tais como a depressão, bem como, ao melhor desempenho de aprendizagem e memória (Correia PR et al., 2011).

4. O EXERCÍCIO NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Comparado com o vasto leque de investigações sobre os aspectos positivos dos efeitos do exercício na depressão maior, na ansiedade tem sido menos estudado. Porém estudos sobre indivíduos saudáveis e dois relatos de casos (Orwin 1974; Muller e Armstrong 1975) sugerem que o exercício pode ser ansiolítico. Em contraste, o exercício pode induzir ataques de pânico (Broocks et al. 1998; Barlow e Craske 1994) ou aumento subjetivo da ansiedade em pacientes com transtorno de pânico mais do que em outras pessoas.

No entanto, existem evidências preliminares de que o exercício pode ser uma atividade antipânico em indivíduos saudáveis (Strohle et al. 2005) e em pacientes com transtorno de pânico (Esquivel et al. 2002), e que pacientes com transtorno de pânico são mais vulneráveis às experiências de sintomas somáticos após o exercício.

Em pacientes com intensa ansiedade e ansiedade generalizada com ou sem tratamento, o exercício aeróbico foi comparável e eficaz com a terapia comportamental cognitiva (Meyer T., 1998, McEntee DJ, Halgin RP, 1999).

Há uma linha de terapias para transtornos de ansiedade (Bystritsky A, et al. 2013). Vários antidepressivos visam suprimir comportamentos induzidos por ansiedade induzida pelo estresse em diferentes modelos animais (Lecci A, et al. 1990 e Kim KS et al. 2012) e revelaram que vários neurotransmissores, incluindo GABA, monoaminas e canabinoides, bem como neuropeptídeos, neurotrofinas e citocinas, regulam estados de ansiedade (Millan MJ, 2003, Kim KS, et al. 2008, Pardon MC, 2010 e Bowers ME, et al. 2012).

Estes resultados sugerem que múltiplos mecanismos complexos estão envolvidos na indução de transtornos de ansiedade e inibição de sintomas de ansiedade [Bystritsky A, et al. 2013 e Millan MJ, 2003]. O exercício físico ajuda a melhorar os sintomas de ansiedade (Herring MP, et al. 2010, Anderson E, et al. 2013) e, portanto, tem os efeitos opostos do estresse. O treinamento de resistência pode até evocar certas respostas de estresse, mas com uma intensidade baixa a moderada.

Apesar dos mecanismos pelos quais o exercício exerce efeitos ansiolíticos não serem claramente entendidos, o exercício pode induzir mudanças fisiológicas nas

regiões do cérebro que regulam estados emocionais, incluindo o hipocampo (Anderson E, et al. 2013, Leuner B, et al. 2010) onde pode ocorrer neurogênese (Van Praag H, 2008).

Metanálises indicam o efeito ansiolítico do treinamento com exercícios aeróbicos (Long & van Stavel, 1995; McDonald & Hogdon, 1991; Petruzzello, Landers, Hatfield, Kubitz, & Salazar, 1991). No entanto, a evidência se assemelha à da depressão. Muitos os relatórios positivos foram incontrolados ou inadequadamente controlados por procedimentos que foram menos envolventes (por exemplo, Goldwater & Collis, 1985) ou menos plausíveis do que exercícios (por exemplo, Fasting & Gronningsaeter, 1986). O exercício claramente ajuda a reduzir a ansiedade assim como na depressão. Exercitar-se reduz o humor ansioso tanto em indivíduos com transtornos ansiosos (Steptoe et al., 1989; em que o efeito permaneceu no seguimento de 3 meses) quanto em indivíduos normais (Moses, Steptoe, Mathews & Edwards, 1989; Norris et al., 1992).

4.1 Transtorno de Pânico, Hipocondria e Esquiva de Atividade Física

O exercício físico traz sensações muito semelhantes com as sentidas por pessoas com TP, como hiperventilação, dispneia, sudorese e taquicardia (Frontera et al., 2001).

De fato, o exercício pode induzir ataques de pânico agudos (Broocks et al., 1998, Barlow e Craske, 1994) ou aumentar ansiedade subjetiva em pacientes com transtorno de pânico mais do que em outras pessoas (Cameron e Hudson, 1986).

Muitos pacientes com pânico desenvolvem esquiva de praticar exercício, o que pode perpetuar o transtorno.

Os efeitos ansiolíticos de treinamento com exercícios aeróbicos têm sido descritos em estudos em voluntários saudáveis (Long, Satvel, 1995).

Em consonância, relatos de caso têm sugerido que o treinamento pode ter uma utilização terapêutica em pacientes com neurose de angústia (Sexton, Maere e Dahl, 1989) e transtorno de pânico, (Broocks et al, 1998 e Dratcu, 2001). Estudos em indivíduos saudáveis e relato de dois casos (Orwin, 1974, Muller e Armstrong, 1975) sugeriram que mesmo uma sessão aguda de exercício também é ansiolítica.

Martinson e colaboradores, 1994, observaram redução nos escores de ansiedade após oito semanas de exercícios aeróbios ou treinamento com pesos e relaxamento em pacientes psiquiátricos hospitalizados, observando, posteriormente, que o envolvimento em exercícios e esporte se associou à redução de recaída entre pacientes adultos não-psicóticos.

Por outro lado, em 1998, Broocks et al., pretenderam avaliar a resposta ao tratamento do TP, testaram a eficácia do tratamento convencional com clomipramina, exercício físico e placebo. Tiveram como resultado que o exercício físico reduziu mais que os outros tratamentos o nível de ansiedade e sintomas depressivos, .Neste estudo houve uma desistência muito grande (31%) dos pacientes tratados com exercícios, em comparação com os tratados com clomipramina (0%).

O mecanismo pelo qual o exercício físico mostrou-se útil no TP pode exercer alguns dos seus efeitos benéficos de uma forma semelhante à terapia de exposição interoceptiva utilizada nas intervenções cognitivo-comportamentais no tratamento do TP (Smits et al., 2008).

Assim, o exercício se aplica como uma estratégia adicional para o tratamento do TP, com a vantagem de eficácia nas condições que são comumente comorbidades com o pânico, como, perturbação do sono, depressão, hipertensão, doenças crônicas e cefaleias (Smits, 2008).

Após a revisão da literatura os autores formularam a hipótese de que os pacientes com TP interpretaram as mudanças autonômicas ocasionadas pelo exercício como um gatilho ou mesmo o início de um ataque de pânico.

Neste entendimento a dispneia seria o principal gatilho.

Desta forma nossa predição é que pacientes com TP apresentariam mais esquiva de atividade física que a população geral e como consequência haveria diferenças entre os grupos na avaliação ergoespirométrica.

5. TERAPIA DE EXPOSIÇÃO INTEROCEPTIVA

O aspecto cognitivo, sintomas ansiosos podem ser caracterizados por sentimentos subjetivos como apreensão, tensão, medo, tremores indefinidos, impaciência, entre outros; no aspecto somático, por alterações fisiológicas, como taquicardia, vômitos, diarreia, cefaleia, insônia e outros. Estes sintomas não são prejudiciais ao organismo, na verdade são benéficos; a função da ansiedade é protegê-lo e não o prejudicar. No entanto, podem adquirir contornos patológicos e variar em frequência, duração ou intensidade, de pessoa para pessoa (Del-Bem, 2004).

Os tratamentos consistem em psicoterapia e/ou farmacoterapia. No primeiro caso alguns pacientes são submetidos à exposição prolongada à situação ou ao objeto temido e, em outros, à terapia cognitiva, que visa modificar a maneira com que o paciente interpreta os sinais corporais.

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é composta por um conjunto de procedimentos que são utilizados de forma integrada e podem, para fins didáticos, ser subdivididos em aqueles que auxiliam o paciente a lidar com os sintomas físicos da ansiedade, como o relaxamento e as técnicas cognitivas, os que visam à redução da esquiva fóbica, como a terapia de exposição aos estímulos desencadeantes dos ataques de pânico, e a modificação dos pensamentos disfuncionais, como a reestruturação cognitiva (Craske, 1991; Lotufo-Neto e Ito, 1997).

Diversas situações de dificuldade devem ser confrontadas na imaginação até que o desconforto diminua e que o paciente sinta que possa tolerar a prática da exposição interoceptiva e da exposição ao vivo.

Na exposição interoceptiva tenta-se reproduzir as sensações físicas que desencadeiam ou acompanham o ataque de pânico. Pede-se para o paciente praticar um exercício por alguns segundos, até a ocorrência de uma sensação física (como tontura, taquicardia ou falta de ar) acompanhada de medo, e aguardar até que tal sensação desapareça. Esse exercício deve ser praticado inicialmente na presença do terapeuta e, depois, como tarefa de casa entre as consultas. A finalidade desse tipo de exposição é treinar o paciente para enfrentar os sintomas, de forma controlada, para que ele se sinta capaz de lidar com uma crise de ansiedade, quando essas ocorrerem nas diversas

situações. Esse tipo de exposição demonstrou ser eficaz na redução dos ataques de pânico (Ito et al., 1995; Ito et al., 2001).

A Exposição ao vivo é essencial no tratamento do medo e dos sintomas de esquiva e consiste em permanecer em contato por tempo prolongado com as situações temidas, até que a ansiedade diminua de maneira significativa, cesse ou habitue.

O paciente deve lembrar que tem controle sobre si próprio, mesmo na vigência de um ataque de pânico, e que, apesar do desconforto provocado pela situação, pode, conversando consigo mesmo, entrar e conseguir permanecer na mesma. É o confronto com a situação e a avaliação correta e realista dos sintomas físicos e dos pensamentos associados que produzem os melhores efeitos terapêuticos, (Ito et al., 2001).

Procedimentos como a Exposição podem ser rigorosos e requererem várias tentativas por parte do paciente até a obtenção do alívio de sintomas. Não é raro o paciente despendar vários meses de dedicação intensa para completar tarefas mais difíceis. Além disso, a TCC é considerada um tipo de terapia de alta demanda, pois exige a participação ativa do paciente através da execução de tarefas prescritas, como lição de casa e preenchimento de diários, que funcionam como coleta de informação sobre o problema e orientam o andamento da terapia. O terapeuta deve incentivar cada etapa percorrida pelo paciente e a adesão às técnicas, enfatizando a importância da aquisição da nova aprendizagem no processo de enfrentamento do medo. O esforço sistemático e o desconforto decorrentes da Exposição podem produzir, inicialmente, a intensificação momentânea de sintomas de ansiedade, que tende a desaparecer ao longo do tratamento. Entretanto, tal reação inicial pode ser responsável pela rejeição ao tratamento, incluindo abandono e não-adesão. O terapeuta deve antecipar ao paciente esse tipo de dificuldade e mostrar-se disponível a dar suporte tanto pessoalmente quanto através de contatos por telefone, sempre que necessário, (Ito et al., 2001).

Já nos tratamentos com uso de fármacos, normalmente são utilizados os da classe dos benzodiazepínicos, da classe dos antidepressivos tricíclicos e da classe dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (Hetem e Scaldo, 2004, Graeff e Brandao, 1993).

Estes tratamentos apresentam efeitos colaterais, muitas vezes intolerância e em alguns casos melhora apenas parcial, justificando os estudos que buscam novas formas de intervenção no tratamento dos transtornos de ansiedade através da prescrição

de exercícios físicos. As realizações destes estudos têm sido muito importantes, porque tentam esclarecer diversos aspectos que ainda são obscuros em relação à prescrição de exercícios físicos em indivíduos com transtornos de ansiedade, como, as discussões sobre o tipo de exercício (aeróbico ou anaeróbico) mais indicado, aliado aos fatores intensidade e duração (Barros Neto, 1996) e também devido à alta prevalência (DSM-IV, 1994, Graeff e Brandao, 1993).

6. EXERCÍCIO FÍSICO COMO TERAPIA DE EXPOSIÇÃO A ESTÍMULOS INTEROCEPTIVOS

O exercício físico está associado a uma gama de benefícios à saúde, e sua ausência pode ter efeitos nocivos, aumentando o risco para a cinecoronariografia, doença cardíaca, diabetes, alguns tipos de cancro, obesidade, hipertensão e mortalidade por todas as causas (CDC 1996). Inatividade Física pode também estar associada com o desenvolvimento de transtornos mentais: alguns estudos clínicos e epidemiológicos têm mostrado associação entre a atividade física e sintomas de depressão e ansiedade em estudos longitudinais e prospectivos (Abu Omar - et al. 2004a, b; Bhui e Fletcher 2000; Farmer et al. 1988; Dunn et al. 2001; Goodwin 2003; Haarasilta et al. 2004; Lampinen et al. 2000; Motl et al. 2004).

A atividade física (AF) é recomendada à população em geral por muitas entidades médicas, incluindo centros para controle e prevenção de doenças e do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM), por ser considerada um instrumento importante na melhoria da saúde pública (ACMS, 1998) A AF tem sido cada vez mais recomendada para indivíduos com ou sem transtornos psiquiátricos para melhorar a qualidade de vida.

Os benefícios para a saúde do exercício físico, assim como seus efeitos psicológicos positivos, estão bem estabelecidos na literatura. Sabe-se que a redução da aptidão física geral, principalmente no componente relacionado à capacidade de resistência cardiorrespiratória, normalmente resulta em complicações na realização de tarefas cotidianas relacionadas à vida profissional e à prática de atividades físicas e de lazer, aumentando as chances que o indivíduo tem de desenvolver doenças crônico-degenerativas, como osteoporose, hipertensão, doenças coronarianas e diabetes mellitus (Barlow, 1998, Brooks et. al. 1997). Também está associada a transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e alguns estados negativos do humor (Martinsen et. al. 1989, Brown et. al. 1993).

A relação entre os efeitos benéficos do exercício físico e os transtornos do humor é apontada em diversos estudos que abordam os benefícios psicológicos da prática regular de atividades físicas (Sharp, Reilley, 1975, Shephard, Bouchard, 1995).

Porém, os estudos que tentam investigar os efeitos e mecanismos pelo qual o exercício físico pode promover melhoras psicológicas e fisiológicas nos transtornos de ansiedade ainda são bastante reduzidos (Barros Neto, 1996).

A prática regular de exercícios físicos aeróbios pode produzir efeitos antidepressivos e ansiolíticos e proteger o organismo dos efeitos prejudiciais do estresse na saúde física e mental (Salmon, 2001). Neste sentido, a área de pesquisa envolvendo estudos que relacionam aspectos psicobiológicos com a prática de exercícios físicos tem apresentado resultados promissores em termos de saúde pública, principalmente no âmbito das reações emocionais a situações estressoras de medo que podem desencadear os transtornos de ansiedade. Durante algum tempo, o entendimento da definição e conceito de ansiedade, na área da Educação Física e dos Esportes, esteve muito relacionado aos sintomas, a partir da classificação da ansiedade em ansiedade-traço e ansiedade-estado. A ansiedade-traço estaria relacionada a uma condição relativamente estável de propensão à ansiedade e trata-se de uma predisposição de perceber certas situações como sendo ameaçadoras e a elas responder com níveis variados de ansiedade-estado. Esta última é considerada como um estado emocional transitório e que representa uma resposta à percepção da situação ameaçadora, estando ou não presente o perigo real (Spielberger, Gorsuch, Lushene, 1970).

Comprova-se a existência de estudos que foram realizados considerando os estados de ansiedade utilizando diferentes metodologias e com grande diversidade de variáveis, principalmente com relação aos sujeitos do estudo, tais como indivíduos jovens, universitários ou atletas, que logicamente podem ser considerados pré-condicionados, fato que limita a validade das conclusões para populações diferenciadas (Wiggins, 1984, Singer, 1993). Atualmente, é possível observar que esta tendência vem se estreitando e o número de estudos envolvendo pacientes com transtornos de ansiedade está aumentando, visto que os transtornos de ansiedade são os mais prevalentes entre os transtornos psiquiátricos que acometem a população geral (Ritchie K. et al., 2004, Kessler RC. et al., 2005) e o Brasil é considerado recordista mundial em prevalência de transtornos de ansiedade: 9,3% da população sofre com o problema, cerca de 18,6 milhões de pessoas, (OMS, 2017).

Em sua maioria, os estudos que abordaram os efeitos do exercício físico sobre a ansiedade, até meados da década de 90, priorizaram investigações de variáveis isoladas, ora relacionadas a componentes fisiológicos e de aptidão física, ora a

componentes psicológicos, tanto em indivíduos com ansiedade patológica como em indivíduos sem problemas de saúde ou, ainda, em atletas do âmbito profissional.

Os efeitos psicológicos da corrida foram analisados por Hammer e Wilmore, em um estudo que buscou avaliar a relação entre ansiedade, variáveis de personalidade e aptidão física, aplicando um programa diário de corrida ou caminhada por um período de 10 semanas (Hammer, Wilmore, 1973). Neste estudo, apenas os indivíduos que já apresentavam um bom resultado de aptidão física melhoraram seus resultados em relação à ansiedade, além de que a avaliação foi realizada de forma subjetiva por meio do instrumento *Taylor Manifest Anxiety Inventory*.

Também de forma subjetiva, em 1978, Lion investigou os efeitos da corrida na ansiedade, comparando três pacientes crônicos com um grupo controle (Lion, 1978). O grupo-controle recebeu a mesma atenção, mas sem o programa de corrida, que consistia em corridas intercaladas com caminhadas três vezes por semana, durante dois meses. Os resultados indicaram que os indivíduos do grupo de corrida apresentaram valores significativamente menores que o grupo controle em relação à ansiedade-traço, avaliada pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado. Este estudioso sugeriu que a corrida, seguida de períodos de relaxamento, reduz a ansiedade e diminui os níveis de tensão cognitiva e somática.

Brown, Morgan e Raglin, buscaram estudar componentes fisiológicos utilizando cicloergometria para avaliar os efeitos da atividade física nos níveis de ansiedade e pressão arterial de indivíduos normotensos e hipertensos (Brown et. al. 1993). Os pesquisadores concluíram que os exercícios físicos aeróbios produziram redução da ansiedade com resultados similares às estratégias de meditação e relaxamento; já em relação aos ajustes da pressão arterial, não houve alterações significativas. Apesar de não terem avaliado componentes de aptidão física, um importante fato observado foi relacionado aos indivíduos expressarem, antes do estudo, seus sentimentos de frustração em relação à sua condição física limitada.

De forma semelhante, outro estudo foi realizado para avaliar ansiedade-estado e variações na pressão arterial em função do exercício físico de resistência em cicloergômetro (aeróbio) e do exercício de força (anaeróbio). Os resultados apresentaram associação entre diminuição da ansiedade e da pressão arterial com o exercício aeróbio agudo, mas não com os exercícios de força (Raglin, Turner, Eksten, 1993) sendo que a avaliação foi realizada com atletas colegiais. Este resultado

corroborou com estudo realizado através de metanálise, na qual os autores concluíram que os exercícios aeróbios promoveram efeitos benéficos na redução da ansiedade e que este tipo de exercício é superior aos não aeróbios no que se refere à ansiedade (Petruzzello et. al. 1991).

A partir desta hipótese de que os exercícios aeróbios podem favorecer a diminuição da ansiedade mais que os exercícios anaeróbios, Altchiler e Motta, em 1994, avaliaram dois grupos de indivíduos sem problemas de saúde que participaram de um programa de oito semanas de exercícios, sendo um aeróbio e um anaeróbio, e também confirmaram a superioridade dos exercícios físicos aeróbios sobre os anaeróbios na redução da ansiedade traço-estado, mas sem alteração na frequência cardíaca de repouso. Já O'Connor et al., em 1995, utilizaram teste de exercício máximo em bicicleta ergométrica para avaliar a resposta na ansiedade-estado e na aptidão física em pessoas sem problemas de ansiedade patológica. Avaliaram três grupos diferentes (treinados, praticantes de exercício regular, mas com baixo nível de aptidão física, e sedentários), que participaram de um programa de treinamento de resistência durante oito semanas, e compararam os resultados obtidos no teste pré e pós-exercício. Os autores concluíram que o teste de exercício máximo pode estar associado a sentimentos desagradáveis de ansiedade nos primeiros cinco minutos após o teste e que se tornam positivos após 15 a 20 minutos. De qualquer forma, relataram que a resposta encontrada é transitória e depende muito dos níveis de ansiedade obtidos no pré-teste. Em contraposição, Broman-Fulks et al. 2004, verificaram resposta mais rápida em relação à redução da ansiedade geral quando submeteram 29 indivíduos com ansiedade elevada a exercício aeróbio de alta intensidade e 25 indivíduos a exercício aeróbio de baixa intensidade.

O exercício pode reduzir de modo significativo a sintomas ansiosos: Martinson e colaboradores, 1989, observaram redução nos escores de ansiedade após oito semanas de exercícios aeróbios ou treinamento com pesos e relaxamento em pacientes psiquiátricos hospitalizados, observando, posteriormente, que o envolvimento em exercícios e esporte reduziu a probabilidade de relapso entre pacientes adultos psiquiátricos não-psicóticos (Martinson, 1994).

Sexton e colaboradores (1989) acompanharam pacientes “*depressivos neuróticos ambulatoriais*” encaminhados para programas de caminhada ou *jogging* por um ano e observaram melhoras na depressão e nos sintomas globais. O efeito foi

independente do condicionamento aeróbio, embora ao longo do tempo os níveis de ansiedade fossem menores no grupo condicionado.

Merom D., (2008), desenvolveu um estudo com 41 sujeitos comparando a aplicação de TCC em pacientes sedentários diagnosticados com transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social, com TCC mais a prática de exercício físico sistemático, mostrando que o TCC com exercício apresentou efeitos mais significativos na redução dos sintomas de ansiedade, depressão e estresse.

Broocks, et. al., 1998, realizou um estudo comparando pacientes com transtorno de pânico submetidos ao tratamento com clomipramina, pacientes expostos a um treinamento aeróbio de corrida e um grupo placebo. Os autores observaram melhora no tratamento com clomipramina em todas as escalas em relação ao grupo placebo (Bandelow Panic Agoraphobia Scale, Hamilton Anxiety Scale, Clinical Global Impression Scale) e somente na, Clinical Global Impression Scale em relação ao grupo de corrida.

Segundo Hegel e Ferguson, 1997, existem diferenças na função respiratória entre pacientes com transtorno de pânico e populações com outros transtornos de ansiedade.

Estudos envolvendo outros transtornos de ansiedade, que não o pânico, ainda são bastante limitados, mas os resultados encontrados apontam efeitos positivos de intervenções acompanhadas de exercício físico. O estudo de Furlan et al. 2001, demonstrou que indivíduos com fobia social apresentavam elevados níveis de cortisol quando submetidos à tarefa de conversação, mas não para tarefa envolvendo exercício físico. Em outro estudo realizado com indivíduos que sofrem os transtornos do estresse pós-traumático, o impacto de um programa de 12 sessões de exercícios físicos aeróbios foi significativo na redução dos sintomas de ansiedade, sugerindo que estes exercícios podem ser utilizados como recurso auxiliar no tratamento de transtornos de ansiedade (Manger, Motta, 2005).

Foi avaliado o uso da atividade física como uma forma auxiliadora no tratamento de pacientes com TP.

Contudo ainda não foi relatado na literatura o uso direto do exercício como terapia de exposição interoceptiva, o que pode ser considerado como uma hipótese deste estudo para futuras pesquisas na área das terapias comportamentais.

OBJETIVO

7. OBJETIVO

Avaliar a eficácia do exercício físico como forma de terapia de exposição em pacientes com transtorno de pânico, em comparação a atividades de relaxamento.

HIPÓTESES

8. HIPÓTESES

A) O exercício é eficaz como terapia de exposição a pacientes com transtorno de pânico;

A.1) melhora a qualidade de vida dos pacientes;

A.2) diminui significativamente os sintomas dos ataques de pânico;

A.3) proporciona um decréscimo no risco de depressão em pacientes com transtorno de pânico;

B) Pacientes com transtorno de pânico apresentam capacidade cardiorrespiratória menor em relação a população sem diagnóstico psiquiátrico.

9. HIPÓTESES NULAS

A) O exercício físico não é eficaz na redução dos sintomas de pacientes com transtorno de pânico medidos pela *Panic and Agoraphobic Scale* (PAS), não sendo viável sua utilização como terapia de exposição.

B) O exercício físico é semelhante ao relaxamento na perspectiva de melhora dos sintomas dos pacientes com transtorno de pânico.

C) A atividade física não leva a melhora da qualidade de vida dos pacientes com transtorno de pânico medida pela escala SF-36.

METODOLOGIA

10. METODOLOGIA

10.1 Aspectos Formais e Éticos

Este projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, projeto nº 01163-0 e foi desenvolvido nesta instituição (HCFMUSP – IPq) em colaboração com o Instituto de Ortopedia e Traumatologia – IOT (HCFMUSP).

O estudo foi aprovado, como protocolo de pesquisa nº 1154/05 em seu mérito científico, aspectos metodológicos e éticos na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e se encontra de acordo com a resolução número 196 do Conselho Nacional de Saúde de 10 de outubro de 1996.

Todos os pacientes tinham pleno conhecimento dos objetivos, métodos, benefícios e riscos potenciais do experimento e aceitaram dar seu consentimento por escrito. Após a obtenção do consentimento informado, os pacientes que atenderam a todos os critérios de inclusão e que não restringiram nenhum dos critérios de exclusão foram designados a atividade. Foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

Os indivíduos que não foram selecionados para entrar no estudo por apresentarem diagnósticos ou sintomas indicativos de algum transtorno psiquiátrico maior ou condição médica geral foram orientados de modo a que conseguissem atendimento específico.

10.2 Casuística

A presente pesquisa refere-se a um ensaio clínico transversal prospectivo controlado e aleatorizado.

Foram incluídos neste estudo 72 pacientes (Fluxograma, figura 4), de ambos os gêneros com idades entre 18 e 55 anos, diagnosticados pelo MINI (*International Neuropsychiatric Interview*, Sheehan et al., 1998) com TP com ou sem agorafobia.

Todos os pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos, dentro do seguinte planejamento experimental:

- ✓ Grupo de Exercício como Terapia de Exposição (ETE), n= 37.
- ✓ Grupo para a intervenção por Relaxamento (R), n= 35.

10.2.1 Recrutamento e Pré-Seleção

O recrutamento de todos os participantes para o projeto temático, como um todo, ocorreu das seguintes formas: (1) contato com pacientes já na lista de espera do Programa Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (AMBAN – IPq – HC – FMUSP); (2) pacientes encaminhados após triagem em colaboração com a unidade de pronto socorro do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (3) procura espontânea após divulgação na Associação dos Portadores de Transtornos de Ansiedade (APORTA) e (4) após divulgação na mídia (emissoras de rádio, TV, Internet e jornais).

Num total de 121 contatos, (entrevistas telefônicas) com o programa de ansiedade, 102 participantes foram selecionados ao projeto e separados aleatoriamente em dois grupos: ETE e R, ambos com n= 51.

Após duas semanas de observação com tratamento placebo, caracterizadas de “semana -2”, algumas exclusões foram contabilizadas. No grupo ETE, ocorreram catorze exclusões, sendo, seis desistências sem explicação, três pacientes relataram melhora e abandonaram o programa e cinco apresentaram mais de 85% na redução dos sintomas de pânico através da Panic Agoraphobia Scale (PAS). No grupo R tivemos dezesseis exclusões, sendo, duas desistências sem explicação, um relato de melhora, nove apresentaram mais de 85% na redução dos sintomas de pânico através da PAS, um sujeito alegou falta de disponibilidade, dois relataram problemas pessoais e um falecimento por parada cardiorrespiratória em seu ambiente de trabalho.

Desta maneira o programa de intervenções foi iniciado na semana 0 com 37 sujeitos no grupo ETE e 35 sujeitos no grupo R, como demonstrado na figura 4.

Figura 4. Recrutamento e Pré-Seleção dos sujeitos

10.2.2 Amostra

Em ambos os grupos havia participantes de ambos os gêneros e apresentaram-se na faixa etária entre 21 e 51 anos de idade, com estatura média de 170 cm, peso corporal de aproximadamente 75,7 Kg, todos eram sedentários, 30 % tabagistas, 61 % casados, tinham no mínimo o segundo grau completo de escolaridade (Ensino Médio), informaram uma renda familiar média de aproximadamente 4 salários mínimos, relataram o primeiro ataque de pânico por volta dos 28 anos de idade em média aproximada e 55 % trabalhavam fora de casa.

10.2.3 Critérios de Inclusão

1. Apresentar-se na faixa etária de 18 a 55 anos de ambos os gêneros;
2. Primeiro grau completo de escolaridade mínima;
3. Residência na cidade de São Paulo;
4. Diagnóstico de transtorno de pânico com ou sem agorafobia (entrevista MINI, Sheehan et al., 1998, critérios DSM-IV TR, 2004);
5. Outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo;
6. Sem uso de benzodiazepínicos e de antidepressivos nos últimos 90 dias, (mesmo ocasional).
7. Não praticar atividades físicas regularmente nos últimos três meses, (mínimo de 2x por semana, 30 minutos por dia) ou atingir no mínimo o nível: “acima da média” na tabela para valores normais de consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) de acordo com o nível de aptidão funcional cardiorrespiratória e metabólica dos 13 aos 60 anos de idade entre homens e mulheres não atletas, (Heyward, 1998).

10.2.4 Critérios de Exclusão

1. Qualquer outro diagnóstico, que não o de transtorno de pânico com ou sem agorafobia, incluindo o diagnóstico de depressão;
2. Apresentar fatores de risco significantes para doenças cardiovasculares de acordo com a escala PAR-Q (Thomas et. al., 1992), respondendo mais de uma questão como “sim”;
3. Presença de condições clínicas crônicas ou agudas que possam interferir com os procedimentos do estudo ou prejudicar o voluntário;
4. História prévia ou presença atual de abuso / dependência de álcool ou outras drogas psicoativas;
5. História de tentativas de suicídio;
6. Presença de gravidez ou amamentação, ou história de parto nos últimos seis meses anteriores à seleção;
7. Contraindicação para realização de teste ergoespirométrico.
8. Praticar exercício físico regular no mínimo 150 minutos por semana.

10.3 Procedimentos

Os participantes foram triados e passaram por uma avaliação diagnóstica com um psiquiatra experiente, utilizando o MINI (*International Neuropsychiatric Interview*, Sheehan et al., 1998), como critério diagnóstico.

As avaliações foram realizadas como demonstrado na **tabela 1**.

Antes do início das intervenções consideramos semana menos dois e semana zero foi o início das terapias. Algumas avaliações foram aplicadas em ambos os grupos, porém outras foram direcionadas apenas para um dos grupos pela sua especificidade em relação à sua objetividade.

Tabela 1. Diagrama de Fluxo para Avaliação

	Meses																	
	1				2				3				6					
	Semanas		-2	-1	0	1	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	Semanas de Teste		-2		0		6		8		10		12		22		24 / FU	
Avaliações	Anamnese	ETE+R																
	Antropometria	ETE+R										ETE+R				ETE		
	MINI	ETE+R																
	HAM-A	ETE+R		ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	HAM-D	ETE+R		ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	PAS	ETE+R		ETE+R		ETE+R						ETE+R				ETE+R		
	SF-36			ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	EAF	ETE+R		ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	Ergoespirometria	ETE										ETE						
	PAR-Q	ETE																
	E. M.	ETE+R														ETE		
	PO			ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	QSC	ETE+R		ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	Diário AP			ETE+R								ETE+R				ETE+R		
	Manutenção EX															ETE		

NOTA: Avaliações e suas aplicações durante o estudo. R: Pacientes com transtorno de pânico selecionados para o Relaxamento. ETE: Pacientes com transtorno de pânico selecionados para o exercício como terapia de exposição. MINI: International Neuropsychiatric Interview. HAM-A: Escala de avaliação de ansiedade. HAM-D: Escala de avaliação de depressão. PAS: Panic and Agoraphobic Scale. SF-36: Questionário de qualidade de vida. EAF: Escala de esquivas de atividade física. PAR-Q: Physical Activity Readiness Questionnaire. E.M.: Exames metabólicos. PO: Escala de problemas e objetivos, com avaliação de esquivas e medo. QSC: Questionário de sensações corporais. Diário AP: Diário de ataques de pânico. Manutenção EX: Manutenção do exercício físico. FU: *follow-up*.

10.4 Planejamento Experimental de Intervenção

Os grupos ETE e R foram distribuídos aleatoriamente para as intervenções de atividade física ou para relaxamento. A distribuição foi realizada com o programa Microsoft Excel, após a verificação de distribuição normal da amostra, através de um estatístico colaborador que não revelou à randomização dos grupos.

Todos os pacientes foram avaliados no início do protocolo (semana -2) e medicados com placebo e após 2 semanas (semana 0) foram reavaliados.

A utilização do placebo foi administrada com o intuito de excluir possíveis influências positivas de seu efeito o que poderia interferir nas análises das implicações da exposição pelo exercício ou pela atividade de relaxamento. De acordo com Coryell, 1988 pacientes com transtorno de pânico com ou sem agorafobia que tomaram medicamento placebo durante 8 semanas, um em cada quatro melhoraram os sintomas decorrentes dos ataques de pânico e foi mais significativo naqueles com escores mais baixos de ansiedade no início do tratamento.

Efeito 1: os pacientes que apresentaram piora ou manutenção do transtorno de pânico pela PAS após a semana 0, deram início ao tratamento e no período total de três meses (36 sessões), foram reavaliados.

Efeito 2: após 4 semanas os pacientes que apresentaram uma melhora de até 70% na PAS do início caracterizado como 100% do escore inicial apresentado, tiveram o tratamento prorrogado por mais 2 semanas com a medicação placebo, sem qualquer tipo de intervenção. No total das 6 semanas, estes pacientes foram novamente avaliados, aqueles que, mostraram uma manutenção ou piora dos 70%, deram início ao tratamento e no período total de três meses (36 sessões), foram reavaliados. Porém se a melhora após 6 semanas foi maior que 70% os mesmos não participaram dos grupos por serem respondedores ao placebo e foram encaminhados à acompanhamento clínico de observação.

Efeito 3: após as duas semanas iniciais com efeito placebo, os pacientes que apresentaram uma melhora de no mínimo 50% da PAS não participaram dos grupos por serem respondedores ao placebo.

Durante todo o protocolo os pacientes continuaram com o medicamento placebo.

Os efeitos podem ser observados no gráfico 1:

Gráfico 1: Planejamento de intervenção correspondente ao efeito placebo.

As atividades físicas propostas (caminhada e corrida) foram previstas quanto à duração, frequência e intensidade do exercício, baseadas na aptidão física do sujeito pela ergoespirometria realizada.

Todo o quadro de exercícios foi realizado em colaboração com a Associação Atlética Acadêmica Oswaldo Cruz, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pista de atletismo (Figura 5).

FONTE: www.aaaoc.com.br

Figura 5. Pista de atletismo da A.A.A.O.C., Faculdade de Medicina USP.

As atividades eram iniciadas por uma sessão curta de alongamento, e um aquecimento, seguindo a especificidade do exercício, de aproximadamente 5 minutos à 55% da frequência cardíaca máxima ($F_{cm\acute{a}x.}$) do indivíduo, previamente estipulada pelo teste de esforço (Ergoespiometria).

Após aquecimento o paciente realizava uma caminhada de 15 minutos em 65% de $F_{cm\acute{a}x.}$ seguido de uma corrida com 30 segundos de duração à 85% de $F_{cm\acute{a}x.}$, voltando a uma recuperação ativa de mais 15 minutos de caminhada à 65% de $F_{cm\acute{a}x.}$, seguido de mais 5 minutos à 55% de $F_{cm\acute{a}x.}$, finalizando com um alongamento específico.

Todos os participantes tinham suas frequências cardíacas monitoradas por um frequencímetro da marca Polar, modelo RS300X.

O tempo de atividade anaeróbia foi ampliado gradativamente como forma de treinamento desta capacidade e como fator motivador ao exercício.

A aplicação das avaliações, ergométricas e os questionários referentes aos sintomas da doença, foram realizados duas semanas antes do início da atividade pelo próprio autor do projeto e por um médico do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, respectivamente, no início do programa e a cada três semanas, como forma de monitorar a evolução clínica dos pacientes durante todo o programa elaborado.

O Avaliador não tinha conhecimento de qual grupo pertencia cada paciente e os mesmos eram orientados a não revelarem isto durante as avaliações, com a finalidade de proteger as análises.

As atividades de relaxamento foram conduzidas por um psicólogo colaborador ao projeto. Foram feitas três sessões semanais com duração de 45min. durante três meses. O relaxamento seguiu critérios baseados nas Técnicas de Relaxamento Muscular Progressivo (Jacobson, 1938).

A técnica de Jacobson pode reduzir ou anular a tensão muscular encontrada no momento ansioso. A técnica oferece uma maneira fácil de identificar os músculos em tensão e o seu relaxamento, visto que a maioria dos pacientes não percebe que os músculos estão em tensão.

O paciente é colocado em decúbito dorsal. Contrai-se cada grupo muscular ou músculo isolado durante 5 a 7 segundos e depois relaxa-se de vinte a trinta segundos. A sequência é realizada uma única vez, porém quando a região continuava tensa, repetia-se por até 5 vezes a sequência. No momento do relaxamento foi introduzido algumas instruções verbais para ajudar no mesmo, como “jogue fora a tensão”, “sinta-se calmo e descansado”, “relaxe e amacie os músculos” e “deixe a tensão diluir”. O mais importante no processo era fazer com que o paciente notasse a diferença entre a contração e o relaxamento muscular.

10.5 Instrumentos: Questionários, Escalas e Testes Utilizados

10.5.1 Análise de Sensações Autonômicas Induzidas Durante Ataques de Pânico

Escala QSC (Questionário de sensações corporais) (Anexo A), de Chambless et al. 1984, contém dezessete itens que descrevem sensações corporais e medos associados ao TP.

Esta lista de sensações físicas está associada com a ansiedade, em que os pacientes relatam como sensações perturbadoras. Os itens do questionário foram desenvolvidos através de relatórios de pacientes com agorafobia durante entrevistas e em sessões de terapia de exposição. Os itens foram submetidos à validação pelo seguinte processo: os dados foram coletados e a confiabilidade replicadas, as relações das escalas com outras medidas da patologia e da sensibilidade em mudar com o tratamento foram avaliadas como medidas de validade, e a capacidade de discriminar uma agorafobia de uma amostra normal também foi testada como medida final de

validade. A confiabilidade e validade discriminante eficiência de quase todos os itens são de tal que o avaliador pode ter confiança na interpretação das respostas de cada item (Chambless, et al., 1984).

10.5.2 Escala de Risco Cardiovascular

O Questionário de fatores de risco para atividade física, *Physical Activity Readiness Questionnaire* (PAR-Q) (Anexo B), (Thomas et. al., 1992), tem como objetivo determinar padrões mínimos para adultos que desejam participar de um programa de atividade física de intensidade baixa à moderada e oferecer uma triagem preliminar para os candidatos ao teste ergoespirométrico. O questionário conta com 7 questões objetivas de respostas “Sim ou Não”, que visam averiguar possíveis sintomas, que podem ser ocasionados por problemas cardiorrespiratórios; principalmente em pessoas sedentárias, (o que desqualifica para o programa).

10.5.3 Escala de Avaliação de Gravidade de Sintomas

Avaliação da gravidade dos sintomas de pânico, *Panic and Agoraphobic Scale* (PAS) (Anexo C), (Bandelow, 1992; tradução de Lotufo, 1995): a escala oferece uma definição de um ataque de pânico e descreve os sintomas comumente associados. É composta de cinco itens (A, B, C, D, E), e cada um contém questões relativas à frequência dos ataques de pânico, intensidade da esquivas fóbica, da ansiedade antecipatória, grau de incapacitação e preocupações sobre a saúde, respectivamente. Avalia fatores que influenciam a qualidade de vida dos pacientes com TP (ataques de pânico, esquivas fóbicas, ansiedade antecipatória, comprometimento do relacionamento social e do trabalho e sintomas somáticos).

Cada questão é avaliada em escala de 0 a 4 de acordo com o aspecto investigado (por exemplo, para pânico: 0 = nenhum ataque na última semana; 2 = dois ou três ataques na última semana; 3 = quatro a seis ataques na última semana; 4 = mais que 6 ataques na última semana). A soma dos escores obtidos em cada item resulta em um escore total, que varia de 0 a 52. Esse instrumento possui versão para a auto aplicação e para a aplicação por um avaliador.

Neste estudo a aplicação foi realizada por um avaliador, (médico colaborador do projeto).

10.5.4 Escala de Esquiva de Atividade Física

Escala de esquiva de atividade física (EAF) (Anexo D).

Construída baseada nos princípios descritos por Bond e Lader, (1972), com afirmações bipolares ao longo de uma linha para escalas visuais analógicas, porém com pontos de ancoragem para facilitar a resposta. Nesta escala se utiliza de duas linhas divididas uniformemente em seis itens de 0 a 10, sendo cada um representante de uma afirmação em resposta à pergunta proposta.

A escala descreve os possíveis sintomas comumente associados à prática de atividades físicas. Avalia fatores que influenciam na prática do exercício físico (1. pensar nas consequências negativas do exercício, 2. as sensações do exercício às vezes assustam, 3. ter medo de o exercício desencadear algo, 4. medo de morrer durante o exercício, 5. nunca evitei o exercício e tenho prazer em praticá-lo, 6. não evito, 7. as consequências preocupam-me, mas não evito, 8. já evitei ocasionalmente, 9. evito exercícios esportivos, mas não cotidianos, 10. evito qualquer tipo de esforço físico).

Esse instrumento é auto aplicativo.

10.5.5 Dados Antropométricos

A) Índice de massa corpórea (IMC) é uma medida internacional usada para calcular se uma pessoa está no peso ideal. Trata-se de um método fácil e rápido para a avaliação do nível de gordura de cada pessoa, sendo, por isso, um preditor internacional de obesidade adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), conforme **tabela 2**. O cálculo foi baseado na fórmula de Hindenburg Melão Jr., 2006 como $IMC = 1,3 \times m / h^{2,5}$ sendo m = peso corporal em Kg e h = altura em metros.

Tabela 2. Classificação do grau de obesidade através do IMC (Kg/m²)

<i>IMC</i>	<i>CLASSIFICAÇÃO</i>
<i>< 16</i>	Magreza grave
<i>16 A < 17</i>	Magreza moderada
<i>17 A < 18,5</i>	Magreza leve
<i>18,5 A < 25</i>	Saudável
<i>25 A < 30</i>	Sobrepeso
<i>30 A < 35</i>	Obesidade Grau I
<i>35 A < 40</i>	Obesidade Grau II (grave)
<i>> 40</i>	Obesidade Grau III (mórbida)

FONTE: World Health Organization (WHO/OMS). Consultado em 2 de Julho de 2017

B) Medida da circunferência abdominal: reflete o conteúdo de gordura visceral. A OMS estabelece como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado medida de circunferência abdominal igual ou superior a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres (**Quadro 2**).

Quadro 2. Circunferência abdominal (cm) e risco de complicações metabólicas e cardiovasculares associadas com obesidade em homens e mulheres.

Risco de complicações metabólicas	Homem	Mulher
Aumentado	≥ 94	≥ 80
Aumentado substancialmente	≥ 102	≥ 88

FONTE: World Health Organization (WHO/OMS). Consultado em 2 de Julho de 2017

10.5.6 Escala de Qualidade de Vida

Questionário de qualidade de vida (SF-36) (Anexo E), (Ciconelli, 2003).

O SF-36 é um questionário genérico de avaliação de qualidade de vida que apresenta como principais vantagens: 1) versatilidade (podendo ser aplicado como índice discriminativo, avaliativo e preditivo), 2) ser curto (composto de 36 questões e oito escalas) com tempo de aplicação que varia de 5 a 10 minutos, 3) aplicável tanto por entrevista como autoadministração. Atualmente, o SF-36 é o instrumento de avaliação de qualidade de vida mais amplamente utilizado.

A estrutura definitiva do SF-36 pode ser dividida em 3 componentes: itens (perguntas), escalas (correspondente a cada um dos domínios de qualidade de vida) e medidas sumárias (resumo da componente física e mental). Os 36 itens estão, portanto, divididos em 8 escalas ou domínios. Na versão traduzida e adaptada culturalmente para o Brasil, estes domínios são designados: Capacidade funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental. Cada escala possui de 2 a 10 itens, sendo que o conjunto delas pode ser resumido através das duas medidas sumárias: Componente Físico e Componente Mental.

O resultado é expresso numa pontuação de 0-100 para cada uma das oito escalas ou através do escore normalizado (descrito adiante). As escalas que mais se correlacionam com o Componente Físico, contribuindo de forma mais consistente para o cálculo deste escore são: Capacidade Funcional (ou Função Física), Aspectos Físicos (ou Desempenho Físico) e Dor (ou Dor Total). Já as que mais se correlacionam com o Componente Mental são: Saúde Mental, Aspectos Emocionais (ou Desempenho Emocional) e Aspectos Sociais (ou Função Social). Três das escalas, Vitalidade, Estado Geral de Saúde (ou Saúde Geral), Aspectos Sociais (ou Função Social) correlacionam-se igualmente bem com as duas componentes.

10.5.7 Teste Ergoespirométrico

Avaliação da capacidade cardiorrespiratória através de um teste de esforço (ergoespirometria).

Os pacientes realizaram o teste de esforço cardiopulmonar, no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IOT – HC/FMUSP); no Laboratório de Estudos do Movimento (LEM).

Todos os indivíduos foram orientados a não fazer exercícios físicos e/ou atividades físicas vigorosas no mínimo dois dias antes do teste e a estarem descansados para as avaliações. Além disso, foi orientado a consumir alimentos leves uma hora antes do exame e não consumir bebidas alcoólicas ou café (termo de anuência) e a se apresentar vestidos com camiseta, calção e tênis propício ao teste (Myers, 1991 e Rashid et al. 2006).

Realizou-se um teste de esforço em esteira rolante (Inbramed, ATL – 10200, Porto Alegre, RS, BRA) de velocidade ($\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$) e inclinação (%) variável, utilizando-se o protocolo de Heck modificado estilo rampa, com velocidade fixa e incrementos de inclinação de 2% a cada minuto (Santos – Silva et al. 2007).

Antes de iniciar o teste propriamente dito, o indivíduo era testado em uma das seguintes velocidades (2,4; 3,6; 4,8; 6,0; 6,5; 7,2 km/h) e escolhia-se a velocidade que melhor se adequava às condições do avaliado. Portanto, é um protocolo com característica individualizada (Karila et al., 2001).

Nesse, os indivíduos permaneceram um minuto em repouso, sendo, logo em seguida, iniciado o protocolo na velocidade previamente testada.

A fase de recuperação foi ativa, com duração de três minutos, iniciada, imediatamente, com velocidades decrescentes com duração de um minuto em cada velocidade.

A percepção subjetiva do esforço, quando possível e entendida pelo indivíduo avaliado foi quantificada, em cada estágio do teste ergoespirométrico, pela escala linear gradual de 15 pontos (6 a 20) de Borg fixada próxima à esteira (Borg, 1970; Faulkner e Eston, 2007).

Esta escala (Borg, 1970; Faulkner e Eston, 2007), facilita a interpretação das alterações da frequência cardíaca através da percepção individual durante a prática de

atividades físicas. Ela pode ser utilizada para qualquer atividade aeróbia e qualquer idade, sendo recomendada como uma estratégia prática na avaliação da intensidade de esforço. Na tabela 3 abaixo, os números da primeira coluna são baseados na frequência cardíaca de 60 até 200 batimentos por minuto, sendo que o número 12 corresponde aproximadamente a 55% e 16 a 85% da FC_{máx}.

Tabela 3. Tabela Subjetiva de Esforço.

NÚMERO (TABELA ORIGINAL- X 10= bpm)	INTENSIDADE DO ESFORÇO PERCEBIDO
6	-
7	muito fácil
8	-
9	fácil
10	-
11	relativamente fácil
12	-
13	ligeiramente cansativo
14	-
15	cansativo
16	-
17	muito cansativo
18	-
19	exaustivo
20	-

FONTE: Borg RPE scale © Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998.

Todos os indivíduos submeteram-se a eletrocardiograma (ECG) e neste usaram-se 13 derivações para avaliar a resposta eletrocardiográfica no repouso, durante o esforço e na fase de recuperação do teste de esforço.

A frequência cardíaca (FC) foi registrada no repouso, durante o esforço e na fase de recuperação em ECG computadorizado (HeartWere, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) (**Figura 6**).

Figura 6. Eletrocardiograma computadorizado (HeartWere, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) utilizado na avaliação cardiovascular no LEM-IOT/HCFMUSP

A pressão arterial (PA) foi medida indiretamente pelo método auscultatório antes do início do teste, durante o esforço e na fase de recuperação, utilizando-se esfigmomanômetro com leitura aneróide em mmHg (Tycos, EUA).

Utilizou-se um sistema computadorizado de análise de troca gasosa (CPX/D, Medgraphics, Saint Paul, MN, EUA) e o *software Breeze Suíte 6.4.1.* para captação dos dados respiração-a-respiração, armazenamento e processamento das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas (**Figura 7**).

Figura 7. Analisador metabólico de gases computadorizado respiração-a-respiração (CPX/D, MedGraphics, Saint Paul, MN, [EUA]) utilizado na avaliação ergoespiométrica no LEM-IOT/HCFMUSP

A análise dos fluxos e volumes foi realizada por um pneumotacômetro bidirecional preVent de pressão diferencial de alta precisão e espaço morto de 39 ml. Calibrou-se o pneumotacômetro, antes da realização de cada teste, com uma seringa (5530, Hans Rudolph, Kansas City, MO, EUA) por meio de dez movimentos (cinco expirações e cinco inspirações) com capacidade para 3 litros e espaço morto de 100 ml, empregada como fator de correção que determinou a leitura do volume respiratório. Mediram-se as pressões expiradas de oxigênio (P_{ETO_2}) por meio de uma célula do tipo zircônia de resposta rápida e elevada precisão ($\pm 0,03\%$ de O_2), enquanto as pressões expiradas de dióxido de carbono (P_{ETCO_2}), foram pelo princípio infravermelho com precisão de $\pm 0,05\%$ de CO_2 e resposta < 130 ms.

Os analisadores de O_2 e de CO_2 foram calibrados, antes e imediatamente após a realização de cada teste, com mistura gasosa conhecida, em dois cilindros ($O_2 = 12,1\%$ e $20,9\%$ e $CO_2 = 4,96\%$), e balanceada com nitrogênio (N_2), com a utilização da própria composição do ar atmosférico (Albouaini et al. 2007). As variáveis ventilatórias foram registradas instantaneamente e depois calculadas para o tempo médio de 30 segundos (Carey et al. 2005).

Os indivíduos posicionaram-se na esteira com um capacete no qual se acoplou um bocal esterilizado. Vedou-se o nariz com um prendedor, com o objetivo de captar o ar atmosférico para a análise dos gases pelos sensores de O_2 e CO_2 (**Figura 8**).

Figura 8. Indivíduo sendo submetido ao teste ergoespirométrico por meio de Analisador metabólico de gases computadorizado respiração-a-respiração (CPX/D, MedGraphics, Saint Paul, MN, [EUA])

A técnica de amostragem respiração-a-respiração avaliou a quantidade de O_2 consumida, resultante da diferença entre o O_2 inspirado, constante na atmosfera, e a quantidade de O_2 expirado além da produção de CO_2 (Casaburi et al. 2003 e Albouaini et al. 2007). Durante todo o protocolo de teste, os gases expirados foram coletados e analisados a cada ciclo respiratório.

Avaliaram-se, em repouso e no esforço, a ventilação pulmonar (V_E BTPS), a frequência respiratória (FR), o volume corrente (VC), o consumo de oxigênio (VO_2), a produção dióxido de carbono (VCO_2), o quociente respiratório ($QR=VCO_2/VO_2$), o equivalente ventilatório de oxigênio (V_E/VO_2), a pressão expirada final de oxigênio ($PETO_2$), o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (V_E/VCO_2) e a pressão expirada final de dióxido de carbono ($PETCO_2$).

Determinaram-se, no esforço: 1) o limiar anaeróbio (LA) que se refere à intensidade de exercício onde o nível de lactato sanguíneo começa a se acumular numa velocidade mais alta do que vinha acontecendo em intensidades de exercício mais leves e é a partir desse ponto que a velocidade de produção de lactato ultrapassa a velocidade de remoção causando um acúmulo que vai se acentuando cada vez mais; 2) o ponto de compensação respiratória (PCR) que representa o ponto onde a produção de lactato é aumentada desproporcionalmente em relação ao que vinha acontecendo nas intensidades inferiores do exercício, e a fonte de energia aeróbia não conseguem mais ser predominante, passando a necessitar de ajuda das fontes anaeróbias, que acentuam o acúmulo de lactato induzindo a fadiga precocemente (Bassett e Howley, 2000); e 3) o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{ máx.}}$), que é a capacidade máxima do organismo para transportar e utilizar oxigênio durante o exercício incremental que reflete a aptidão física do indivíduo.

O Limiar ventilatório um (LV_1) é o momento do exercício a partir do qual o aumento da ventilação (trocas gasosas), proporcionada pelo indivíduo passa a ser desproporcional à produção de potência ou a velocidade de locomoção (Svedahl e McIntosh, 2003) e foi determinado, seguindo os seguintes critérios: 1) perda linearidade da relação entre ventilação pulmonar (V_E) e o consumo de oxigênio (VO_2), verificada a partir do menor equivalente ventilatório de oxigênio (V_E/VO_2) (quando era atingido o valor mais baixo de (V_E/VO_2) antes de começar a aumentar (Bhambhani e Singh, 1985); 2) verificação do menor valor de pressão expirada de oxigênio ($PETO_2$); 3) ascensão do

quociente respiratório (QR); 4) aumento abrupto da frequência respiratória (FR); 4) platô do volume corrente (VC) e 5) incremento abrupto da ventilação pulmonar (V_E).

O Limiar ventilatório dois (LV_2) foi determinado, seguindo os seguintes critérios: 1) perda da linearidade da relação entre ventilação pulmonar (V_E) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2), verificada a partir do menor equivalente ventilatório de dióxido de carbono (V_{ECO_2}) (quando era atingido o valor mais baixo de V_{ECO_2}) antes de começar a aumentar (Bhambhani e Singh, 1985); 2) verificação do maior valor da pressão expirada de dióxido de carbono ($PETCO_2$), precedendo sua queda abrupta (valor mais alto de $PETCO_2$) antes de começar a sua diminuição, (Bhambhani e Singh, 1985); 3) abrupto aumento da frequência respiratória [FR] (James et al. 1989); 4) platô do volume corrente [VC] (Carey et al. 2005) e 5) incremento abrupto da ventilação pulmonar [V_E] (Wasserman, 1987).

O $VO_{2\text{ máx.}}$ foi verificado, quando os indivíduos atingiam pelo menos três dos seguintes critérios de validação fisiológica: 1) platô do VO_2 , quando não era verificado aumento no VO_2 maior que $2,0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ para incremento de inclinação entre o penúltimo e o último estágio do teste (Shephard, 1971); 2) quociente respiratório (QR) máximo, igual ou superior a 1.10 (Dupont et al. 2005; Lucía et al. 2006); 3) frequência cardíaca (FC) máxima, igual ou superior a 95% da resposta cronotrópica máxima predita para a idade, de acordo com a equação de Tanaka [$208 - (0,7 \times \text{idade})$] (Tanaka et al. 2001); 4) valor igual ou superior a 18 na escala de percepção subjetiva de cansaço de Borg (ACSM, 2000) e 5) sinais de cansaço extremo como: (i) intensa hiperpnéia, (ii) suor excessivo, (iii) rubor facial ou (iv) dificuldade de manter coordenação motora adequada com o incremento de velocidade da esteira rolante (Armstrong e Welsmann, 2000; ACSM, 2000). Como critério subjetivo, a escala de Borg de percepção de cansaço foi utilizada em todos os testes como meio de complementar a monitoração da intensidade do exercício (ACSM, 2000).

Este teste apresenta risco relativo para eventos cardíacos, muito baixo, de um para 10.000-20.000.

10.5.8 Exames Clínicos

Foram solicitados exames de glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides e proteína C reativa, para todos os pacientes, com intuito de excluir diferentes comorbidades.

Todos os exames foram feitos no prédio dos ambulatórios do complexo HCFMUSP.

Os exames foram solicitados por segurança para descartar problemas clínicos.

10.5.9 Escalas de Ansiedade e Depressão

Sintomas de ansiedade generalizada e depressão foram avaliados através das escalas:

A) Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Anexo F). A resposta foi avaliada com a redução superior ou igual a 50% dos escores da contagem inicial da escala.

B) Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Anexo G). A resposta ao tratamento é avaliada como a redução superior ou igual a 50% dos escores da contagem inicial da escala. A resposta parcial corresponde à redução de 25-49% nos escores e não há resposta em reduções inferiores a 25% (Hamilton, 1959).

10.5.10 Critério Diagnóstico

MINI (*International Neuropsychiatric Interview* – 2000) como avaliação psiquiátrica.

O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV.

Esta avaliação psiquiátrica é organizada por módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade do instrumento, a

despeito de um possível aumento de falso-positivos. Para permitir a redução da duração da entrevista são utilizadas as seguintes estratégias:

- a prioridade é a exploração dos transtornos atuais, de forma a guiar o clínico na escolha da terapêutica mais adaptada;
- a cotação das questões é dicotômica (SIM/NÃO);
- para todas as seções diagnósticas (exceto a seção transtornos psicóticos), uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas;
- a disfunção induzida pelos transtornos e a exclusão de causas somáticas e/ou tóxicas dos sintomas não são sistematicamente exploradas;
- os algoritmos são integrados à estrutura do questionário, permitindo estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista.

10.5.11 Avaliação de Queixas Pontuais

Escala de problemas e objetivos, com avaliação de esquiva e medo (Gelder e Marks, 1965) (Anexo H).

Situações fóbicas que o paciente evita são descritas como problemas principais a serem enfocados durante o tratamento. As situações são avaliadas em escala de 0 a 8, em relação ao grau de esquiva fóbica. A escala é preenchida pelo próprio paciente.

11. DESFECHOS PRIMÁRIOS

11.1 *Panic and Agoraphobic Scale (PAS)*

Uma redução $> 15\%$ nos escores da Escala PAS – versão do avaliador, na soma dos escores obtidos em cada item, resulta em diminuição significativa da sintomatologia geral do TP, ou redução $\geq 75\%$ significa em remissão total.

11.2 Questionário de Qualidade de Vida (SF-36)

O SF-36 em seus oito componentes ou domínios apresenta um aumento de 10% acima da média inicial para legitimidade na melhora do estado de saúde, em ambos os componentes físicos e mentais.

12. DESFECHOS SECUNDÁRIOS

12.1 *Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q)*

Duas ou mais respostas positivas caracterizam um risco cardiovascular subjetivo progressivo correspondente ao número de respostas positivas.

12.2 Teste Ergoespirométrico

Durante o teste foi verificado os valores do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx.}}$), o que caracteriza o nível de aptidão funcional cardiorrespiratória em sedentários. Para mulheres valores abaixo de 24,4 ml/kg;min e homens valores abaixo de 32,2 ml/kg;min. correspondem a uma aptidão ruim.

Foi esperado um aumento significativo após o cronograma de atividade física sistemática.

12.3 Escala de Esquiva de Atividade Física

Nesta escala um item a menos na intensidade referente a cada pergunta demonstra o resultado menor a esquiva ou medo de atividade física. O que foi esperado nos grupos que sofreram a intervenção do exercício como terapia de exposição.

12.4 Escalas de Ansiedade e Depressão

Para ambas as escalas Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) e Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) a resposta ao tratamento foi avaliada como a redução superior ou igual a 50% dos escores da contagem inicial. A resposta parcial corresponde à redução de 25-49% nos escores e não há resposta em reduções inferiores a 25%. Para os dois instrumentos a hipótese de redução nos sintomas de ansiedade e depressão após as intervenções foi considerada.

12.5 Escala de Problemas e Objetivos

A resposta de evolução na redução dos sintomas se dá quando apenas um medo e/ou fobia é citado e descrito ou quando a soma dos dois resulta em um score total que varia de 0 a 4, e em relação a intensidade do medo, a soma dos dois produzindo um escore total que varia de 0 a 8.

Após a terapia de Exposição almejou-se uma redução na intensidade dos problemas relacionados.

12.6 Análise de Sensações Autonômicas Induzidas Durante Ataques de Pânico (AP).

Com a finalidade de avaliar a intensidade do medo associados com sintomas físicos de excitação (Antony, 2001a) o QSC já foi usado amplamente na literatura de pesquisa. Indivíduos com transtorno de pânico têm escores significativamente mais altos (Chambless e Gracely, 1989) com amostras de ($M=46,3$; $DP=8,7$) em relação a controles saudáveis ($M=28,4$; $DP=6,5$) (p.ex., Kroeze e van den Hout, 2000b). O QSC também é sensível a efeitos de tratamento com escores pós-tratamento caindo dentro da variação normal (Clark et al., 1994). A análise é baseada na diminuição da responsividade às sensações corporais apresentadas.

13. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise da distribuição de variáveis categoriais foi utilizado o teste de Qui-Quadrado de Pearson. O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar se as variáveis contínuas seguem distribuição normal. Para comparação entre dois grupos, as variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas por meio do Teste t de Student ou, alternativamente, pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Na ausência de distribuição normal de variáveis entre os parâmetros de interesse, estas foram avaliadas por meio do teste de Friedman, um teste não paramétrico.

Os cálculos de poder amostral realizaram-se com ajuda do programa G*Power v. 3.1.2 (Faul et al., 2009).

Foi utilizado na elaboração do banco de dados e na análise deste experimento os softwares: Microsoft Office Excel versão 2003 para o gerenciamento do banco de dados e formatação de tabelas e SPSS (Statistical Package for Social Science) para Windows versão 22 para a execução dos cálculos estatísticos e descritivos, elaboração e edição de tabelas e gráficos. Todos os testes foram realizados com um nível de significância de 5%.

14. PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS AO PROJETO / DIVISÃO TÉCNICA

Este é um estudo colaborativo na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre o Instituto de Psiquiatria - AMBAN e o Instituto de Ortopedia e Traumatologia – LEM. Cada pesquisador realizou a seguinte função:

Dr. Francisco Lotufo Neto (investigador responsável); realizou a orientação e supervisão do projeto.

Dr. Márcio A. Bernik (médico colaborador): idealizador do estudo e auxílio na supervisão do projeto.

Dr. Marcionilo Laranjeiras (médico colaborador): triagem dos pacientes, coleta de sangue e aplicação das escalas de PAS, Hamilton-HAM-D, Hamilton-HAM-A e MINI.

Ricardo William Muotri (investigador principal): aplicação de diferentes questionários, escalas e instrumentos, estruturação e aplicação do protocolo de exercício físico como terapia de exposição, organização do banco de dados e análise estatística.

Dra. Julia Greve e equipe do laboratório de estudos do movimento - LEM; realizou os testes ergoespirométricos.

Ms. Silvia Scemes (psicóloga colaboradora): aplicação e psicoeducação da intervenção com relaxamento.

15. ÉTICA

Este projeto se encontra de acordo com a resolução número 196 do Conselho Nacional de Saúde de 10 de outubro de 1996.

O estudo foi aprovado em sessão de 08.03.2006, protocolo de pesquisa nº 742/05 em seu mérito científico, aspectos metodológicos e éticos na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq.) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento dos objetivos, métodos, benefícios e riscos potenciais do experimento e assentiram seu consentimento por escrito. Após a obtenção do consentimento informado, os pacientes que atenderam a todos os critérios de inclusão e que não restringiram nenhum dos critérios de exclusão foram designados às atividades. Todos foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

RESULTADOS

16. RESULTADOS

16.1 Dados Demográficos e Antropométricos

Os grupos apresentaram distribuição semelhante quanto ao gênero, idade e nível de escolaridade.

Observou-se que o pareamento planejado para gênero e idade entre os grupos foi respeitado, com uma proporção maior de mulheres (52,8%), corroborando com a literatura (Craske MG et al., 2016) e uma média de faixa etária de 33,25 ($\pm 7,74$) anos.

A maioria dos participantes estava casado (61,1%). A maior parte da amostra tinha grau de escolaridade equivalente ao nível universitário (65,3%) e com vínculo empregatício estável no trabalho fora de casa (55,6%). Todos eram sedentários e 30,6% eram tabagistas.

A média de idade correspondente ao início dos ataques de pânico foi de $28,32 \pm 4,45$ anos, sem diferença entre os grupos ($U = 593,50$ e $p = 0,541$).

Na descrição demográfica da amostra o cruzamento de dados entre os grupos para verificar a relação de dependência foi feito através do teste Qui-Quadrado com razão de verossimilhança (para dados categóricos). Também utilizamos a análise de variância (ANOVA) para testar a homogeneidade entre os grupos (**Tabela 4**).

Observou-se também homogeneidade na comparação dos grupos em relação aos dados antropométricos: peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal. Para tal descrição utilizou-se a análise de variância – ANOVA, o Teste Kolmogorov-Smirnov e o teste não paramétrico de Kruskal Wallis (**Tabela 5**). Específico para o peso ocorreu efeito de interação entre tempo e grupo (Exercício como Terapia de Exposição) com $F = 4,809$, $p = 0,01$, porém não ocorreu mudança significativa no IMC, permanecendo todos os sujeitos no limite da normalidade para sobrepeso, segundo o preditor internacional de obesidade adotado pela OMS.

Tabela 4. Características Demográficas da Amostra

<i>Variáveis</i>	<i>ETE</i> <i>n=37</i>	<i>R</i> <i>n= 35</i>	<i>Total</i> <i>n= 72</i>	<i>Valor</i> <i>Estatístico</i>	<i>Valor</i> <i>P</i>
<i>Gênero (%)</i>	F= 51,4 M= 48,6	F= 54,3 M= 45,7	F= 52,8 M= 47,2	Q ² = 0,062	0.803
<i>Idade (anos)</i> <i>Média (± DP)</i>	33,54 (±8,40)	32,94 (±7,09)	33,25 (±7,74)	U= 637	0,906
<i>Tabagista (%)</i>	27	34,3	30.6	Q ² = 0,447	0.504
<i>Escolaridade (%)</i>	- Univ. 32,1 + Univ. 67,6	- Univ. 37,1 + Univ. 62,9	- Univ. 34,7 + Univ. 65,3	Q ² = 0,176	0,675
<i>Status Ocupacional</i> <i>(%)</i>	STFC 35,1 TFC 64,9	STFC 54,3 TFC 45,7	STFC 44,4 TFC 55,6	X ² = 2,672	0,102
<i>Estado Civil (%)</i>	Não Casado 35,1 Casado 64,9	Não Casado 42,9 Casado 57,1	Não Casado 38,9 Casado 61,1	X ² = 0,451	0,502
<i>Início dos Ataques de</i> <i>Pânico</i> <i>Média (±DP)</i>	28,84 (±4,27)	27,77 (±4,64)	28,32 (±4,45)	U= 593,50	0,541

NOTA: F= Feminino, M= Masculino, - Univ.= Grau de escolaridade inferior ao nível universitário, + Univ.= Grau de escolaridade pelo menos ao nível universitário, STFC= Sem trabalho fora de casa, TFC= Trabalho fora de casa.

Tabela 5. Dados Antropométricos

<i>Variáveis</i>	<i>Semanas</i>	<i>ETE</i> <i>n=37</i>	<i>R</i> <i>n= 35</i>	<i>Total</i> <i>n= 72</i>	<i>Valor</i> <i>Estatístico</i>	<i>Valor</i> <i>P</i>
<i>Estatura (cm)</i>						
<i>Média (± DP)</i>		169 (±0,09)	172 (±0,08)	170 (±0,09)	t= -1,651	0,103
<i>Peso (Kg)</i>	-2	74,73 (±16,29)	76,37 (±15,07)	75,53 (±15,62)	t= -0,443	0,659
<i>Média (± DP)</i>	12	73,65* (±16,24)	76,43 (±14,88)	75,06 (±15,51)	t= -0,742	0,461
	FU	74,03* (±16,35)	77,17 (±14,79)	75,62 (±15,54)	t= 0,837	0,405
<i>IMC (Kg/m^{2,5})</i>	-2	25,94 (±3,90)	25,20 (±3,35)	25,58 (3,63)	t= 0,863	0,391
<i>Média (± DP)</i>	12	25,69 (±4,03)	25,23 (±3,34)	25,45 (±3,68)	t= 0,512	0,610
	FU	25,82 (±4,05)	25,48 (±3,30)	25,65 (±3,66)	t= 0,376	0,708
<i>Circunferência</i>	-2	88,38 (±11,76)	83,06 (±5,84)	85,79 (±9,67)	U = 525	0,166
<i>Abdominal (cm)</i>	12	87,68 (±11,35)	83,06 (±6,06)	85,33 (±9,29)	U = 500	0,253
<i>Média (± DP)</i>						

NOTA: * efeito de interação entre tempo e grupo (ETE) com F= 4,809 e p= 0,01, na variável peso. IMC= índice de massa corporal.

16.2 Desfechos Primários

16.2.1 Avaliação de Gravidade de Sintomas

Na comparação entre as medias dos escores obtidos pela escala PAS, para os grupos foi utilizado o Teste t quando existiu a normalidade dos dados verificado pelo teste de Kolmogorov (tempos: -2 e 0) e sem normalidade utilizou-se o teste de Mann-Whitney, com ausência de diferenças no tempo 6, porém com uma diferença significativa de scores nos tempos 12 e 24 (follow-up), (**Tabela 6**).

Tabela 6. Escores da PAS, em Relação aos Grupos e ao Tempo de Intervenção

<i>Semanas</i>	<i>ETE</i> <i>Média (±DP)</i> <i>n=37</i>	<i>R</i> <i>Média (±DP)</i> <i>n= 35</i>	<i>Total</i> <i>Média (±DP)</i> <i>n= 72</i>	<i>Valor</i> <i>Estatístico</i>	<i>Valor</i> <i>P</i>
-2	32,05 (±7,63)	30,40 (±8,31)	31,25 (±7,96)	t= -0,880	0,382
0	30,54 (±8,10)	27,80 (±9,23)	29,21 (±8,72)	t= 1,340	0,185
6	19,66 (±6,28)	24,26 (±9,02)	21,96 (±8,06)	U= 481,00	0,121
12	14,89* (±5,29)	23,11* (±9,36)	19,00 (±8,61)	U= 319,50	0,001*
FU	14,23 (±5,51)	24,71 (±8,54)	19,39 (±8,85)	U= 197,00	0,000*

NOTA: * efeito de interação entre tempo e os grupos com F= 56,08, p= 0,000 e existe uma diferença entre os grupos e no grupo (ETE e R) considerando um nível de significância de 5%.

Ocorreu uma diferença significativa ($p < 0,05$) nos escores da escala PAS após 12 semanas de intervenção tanto no exercício físico como no relaxamento, porém os resultados mais expressivos se concentraram na intervenção através do exercício (**Gráficos 2 a 5**).

Gráfico 2. Média dos Escores Referentes à *Panic Agoraphobia Scale*

NOTA: Semana 12 *U= 319,500, $p < 0,05$, IC = 95% e Semana FU * U= 197,00, $p < 0,05$, IC = 95%

Gráfico 3. Intervalo de confiança na semana 12 dos escores da *Panic Agoraphobia Scale* para ambos os grupos.

NOTA: U= 319,500, $p < 0,05$, IC = 95%.

Gráfico 4. Intervalo de confiança no *follow-up* (FU) dos escores da *Panic Agoraphobia Scale* para ambos os grupos.

NOTA: U= 197,00, $p < 0,05$, IC = 95%.

Gráfico 5. Intervalo de confiança nas semanas dos escores da *Panic Agoraphobia Scale* para ambos os grupos.

NOTA: Intervalo de Confiança, IC = 95%.

16.2.2 Qualidade de Vida

Para a análise da qualidade de vida através do questionário SF-36, observou-se os componentes físicos (CF) e os componentes mentais (CM) conforme **tabela 7**. Os **gráficos 6 e 7** mostram uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes em ambos os componentes avaliados e para o grupo ETE observou-se os maiores índices de evolução no CM.

Tabela 7. Análise de componente físico e mental para qualidade de vida através do questionário SF-36

VARIÁVEL / GRUPO	MÉDIA	IC	± DP	VALOR ESTATÍSTICO	VALOR P
Total CF 0 (n=72)	63,92	59,95-67,88	±16,86	F = 0,025	p > 0,05
Total CF 12 (n=70)	71,40	67,05-75,74	±18,21		
Total CF FU (n=70)	68,63	64,52-72,73	±17,20		
CF 0 ETE (n=37)	64,60	59,25-69,95	±16,05	U = 618,00	p > 0,05
CF 0 R (n=35)	63,20	57,05-69,34	±17,88		
CF 12 ETE (n=35)	72,03	66,79-77,28	±15,27	U = 590,50	p > 0,05
CF 12 R (n=35)	70,76	63,56-77,95	±20,94		
CF FU ETE (n=35)	69,07	63,92-74,23	±15,00	U = 598,00	p > 0,05
CF FU R (n=35)	68,18	61,53-74,83	±19,36		
Total CM 0 (n=72)	57,34	52,31-62,37	±21,39	F = 30,04	p < 0,05
Total CM 12 (n=70)	58,38	54,45-62,30	±16,45		
Total CM FU (n=69)	58,80	54,92-62,69	±16,17		
CM 0 ETE (n=37)	47,31	40,59-54,04	±20,17	U = 285,50	p < 0,05
CM 0 R (n=35)	49,95	42,00-56,89	±18,31		
CM 12 ETE (n=35)	57,41	51,19-63,64	±18,11	t = -0,487	p > 0,05
CM 12 R (n=35)	51,34	44,26-55,42	±14,79		
CM FU ETE (n=35)	54,86	48,35-61,36	±18,93	t = -2,122	p < 0,05
CM FU R (n=34)	48,87	41,79-55,94	±11,67		

NOTA: F = efeito de interação entre tempo e os grupos. CF= componente físico, CM= componente mental. É possível verificar diferença entre os grupos (ETE e R) considerando um nível de significância de 5%, durante as semanas 0 e FU no CM.

Gráfico 6. Comparação entre os grupos em relação ao componente físico (CF), previsto pela escala de qualidade de vida SF-36 x tempo e tipo de intervenção

NOTA: $p > 0,05$, considerando um nível de significância de 5%.

Gráfico 7. Comparação entre os grupos em relação ao componente mental (CM), previsto pela escala de qualidade de vida SF-36 x tempo e tipo de intervenção.

NOTA: * $p < 0,05$, considerando um nível de significância de 5%.

16.3 Desfechos Secundários

16.3.1 PAR-Q e Ergoespirometria

Todos os sujeitos estavam aptos a realizar as atividades propostas visto que não apresentaram fatores de risco significantes para doenças cardiovasculares de acordo com a escala PAR-Q e o teste ergoespirométrico. Em relação a análise ergoespirométrica foi possível verificar que os pacientes com TP apresentaram níveis mais baixos de consumo máximo de oxigênio em relação a sujeitos saudáveis, [VO₂max (mL / kg / min): PD = 29,42 ± 6.50; Teste t de Student = -3,51; p <0,05]. Além disso, entre os indivíduos com TP, a frequência cardíaca máxima durante o teste foi menor do que o esperado [FC máxima prevista (bpm) = 200.85 ± 6.33 x FC máxima alcançada = 178,86 ± 7,28; Z = -5,64; p <0,05]. O esforço percebido, medido pela Escala Subjetiva de Esforço de Borg (RPE) (Noble, 1998) também foi superestimado em relação à frequência cardíaca em 90% do consumo máximo de oxigênio (RPE90% VO₂max: 18,93 ± 0,55; U = 8,00; Z = 7,42; p <0,05).

Em pacientes com transtorno de pânico, uma avaliação simples do esforço percebido como indexado pela Escala de Percepção de Borg não é suficiente para capturar com precisão a intensidade do esforço físico (Muotri, 2017).

16.3.2 Escala de Esquiva de Atividade Física

O medo (**Gráfico 8**) e a esquiva (**Gráfico 9**) de atividade física de acordo com a EAF, em ambos os tipos de intervenção, foi reduzido significativamente entre as semanas 0 e 12 e mantido no “*Follow up*” (FU), com tendência de reincidência. Entre ambos os grupos os resultados foram significativos. Esta análise foi realizada com o Teste Mann-Whitney e Teste de igualdade de variâncias do erro de Levene com nível de significância de alpha= 0,5.

Gráfico 8. Comparação do medo em realizar uma atividade física em relação ao tempo e o tipo de intervenção.

NOTA: $F= 27,32$ e $p < 0,05$.

Gráfico 9. Comparação entre a esquiva de atividade física em relação ao tempo e o tipo de intervenção.

NOTA: $F= 14,67$ e $p < 0,05$.

16.3.3 Escalas de Ansiedade e Depressão

As escalas HAM-A e HAM-D foram analisadas inicialmente com o Teste-t para igualdade de médias e teste de efeito dentre-sujeitos (Esfericidade considerada), com objetivo de verificar se os resultados longitudinais mostraram uma melhora significativa para os pacientes, o que se confirmou nos dois grupos, (**Gráficos 10 e 11** respectivamente).

Gráfico 10. Médias Longitudinais de HAM-A.

NOTA: F= 5,04 e * p< 0,05.

Gráfico 11. Médias longitudinais de HAM-D.

NOTA: $F = 13,96$ e $* p < 0,05$.

16.3.4 Escala de Problemas e Objetivos

O principal problema relatado foi o "medo de sofrer um novo ataque de pânico", seguido do "medo da morte iminente" e outros medos, como permanecer em lugares fechados, no trânsito, no metrô, no ônibus e praticar exercício físico intenso, (problemas específicos).

Através de tabulações cruzadas foi possível verificar de maneira descritiva as médias da intensidade em "evitar" o problema e em "temer" o problema relatado para cada grupo e em diferentes medidas de tempo. Para isso foi utilizado o Teste Mann-Whitney que comprovou a diferença ou não entre os grupos considerando um nível de significância de 5%.

Todas as amostras foram consideradas independentes e a média das intensidades dos problemas relatados diminuiu com o tempo em todos os grupos, porém ocorreu uma diferença significativa em "evitar" o problema na intervenção com o exercício, comparado ao grupo de relaxamento na semana 12 e no tempo *follow-up* (FU), ($U = 448$, $p < 0,05$, $U = 396,50$, $p < 0,05$ e $F = 7,77$, $p = 0,001$, respectivamente), com exceção do problema dois ("morte iminente"), o que ocorreu diminuição significativa apenas no FU, ($U = 420,50$, $F = 2,69$ e $p < 0,05$) conforme **gráfico 12**.

Gráfico 12. Análise da intensidade e dos dois principais problemas relatados em ambos os grupos.

NOTA: *U= 448, $p < 0,05$, **U= 396,50, $p < 0,05$, ***U= 420,50, $p < 0,05$.

16.3.5 Análise de Sensações Autonômicas Induzidas Durante Ataques de Pânico

Em relação a análise de sensações autonômicas induzidas durante ataques de pânico, através do questionário de sensações corporais, verificamos uma diminuição das sensações relatadas como perturbadoras pelos pacientes do grupo ETE durante a semana 12 e no FU, quando comparados ao grupo R e em relação ao próprio grupo nos diferentes intervalos de tempo, (**Gráfico 13**).

Gráfico 13. Médias dos índices do QSC por grupo e tempo.

NOTA: *12 U= 247,50, $p < 0,05$; *FU U=235, $p < 0,05$ e $F = 9,54$.

16.3.6 Frequência e Intensidade de AP

Para comparar os grupos antes e após intervenção de exercício e relaxamento em relação a intensidade e número de ataques de pânico por dia, foi utilizado o teste de razão de verossimilhança com $p = 0,000$. Tanto o número de ataques por dia (**gráfico 14**), quanto a intensidade dos ataques sofreram reduções significativas chegando a próximo de zero (**gráfico 15**), porém com aumento expressivo no *follow up* para o grupo R, conforme os **gráficos 14 e 15**.

O mesmo não ocorreu de maneira significativa no grupo ETE visto que a manutenção da terapia pós intervenção, de maneira autônoma pelos sujeitos, foi mais representativa neste grupo, o que pode estar relacionado ao menor aumento na intensidade e números de ataques de pânico por dia no *follow up*.

Do total de 69 sujeitos (3 dropout sem contato), 24,64% mantiveram a terapia, sendo que desses 95,8% eram do grupo ETE.

Gráfico 14. Médias dos números de ataques de pânico/dia com relação aos grupos e aos tempos de intervenção

NOTA: U= 345, F= 7,95 e *p< 0,05.

Gráfico 15. Médias da intensidade dos ataques de pânico/dia com relação aos grupos e aos tempos de intervenção

NOTA: U= 427, F= 3,33 e *p< 0,05.

DISCUSSÃO

17. DISCUSSÃO

O presente estudo compara a eficácia de duas intervenções para tratamento do transtorno de pânico: a) o uso do exercício físico sistemático, regular e controlado como forma de terapia de exposição e b) a técnica de Relaxamento Muscular Progressivo de Jacobson. Observamos uma redução significativa na intensidade e no número de ataques de pânico e melhora da qualidade de vida com aplicação de ambas as intervenções.

Os resultados de uma metanálise (Cuijpers P et. al, 2013) mostraram poucas diferenças na eficácia entre farmacoterapia e psicoterapia para transtornos de ansiedade.

Resultados de outra metanálise (Cuijpers P et. al, 2014) mostrou que a combinação de psicoterapia (principalmente terapia cognitivo comportamental) e farmacoterapia é mais benéfica do que a farmacoterapia sozinha para tratar transtorno de pânico. A tendência não foi significativa para transtorno de ansiedade social. e os dados foram insuficientes para avaliar os efeitos combinados em outros transtornos de ansiedade.

O *National Institute for Health and Care Excellence. London, (2014)* baseado em evidências psicológicas e farmacoterapias recomenda diretrizes para o tratamento de Transtornos de Ansiedade. Os pacientes devem receber prioritariamente intervenções psicológicas e não se deve prescrever benzodiazepínicos ou antipsicóticos, a menos que indicado. Eles também especificam que as respostas dos pacientes ao tratamento devem ser avaliadas e registradas em cada visita, um aceno para a importância da mensuração frequente dos resultados. Existem poucas evidências para orientar clínicos na escolha inicial da terapia cognitivo comportamental (TCC) ou da farmacoterapia (**Tabela 8**).

Tabela 8. Abordagem para seleção inicial da modalidade de tratamento para transtornos de ansiedade

	Recomendação de Tratamento
Risco de Ansiedade e Ansiedade Leve	Espera vigilante; TCC (incluindo TCC baseado em internet ou por computador) se piorar.
Ansiedade Moderada	TCC ou Farmacoterapia ou ambos.
Ansiedade Grave	TCC e Farmacoterapia

FONTE: National Institute for Health and Care Excellence. London, (2014)

NOTA: TCC = Terapia Cognitivo Comportamental.

As preferências dos pacientes podem ser levadas em consideração na escolha inicial. Se a TCC for escolhida e é má tolerada ou insuficiente, a farmacoterapia pode ser adicionada, ou vice-versa.

O desenvolvimento do tratamento depende de maior compreensão dos aspectos neurais, biológicos, cognitivos, ambientais e outros fatores que contribuem para transtornos de ansiedade. Com este conhecimento em mãos, os tratamentos poderão ser aperfeiçoados para direcionar mecanismos específicos e possivelmente diferentes para diferentes indivíduos. Conforme observado, a generalização do medo é pensada como uma característica distintiva dos transtornos de ansiedade, explicando por que a mesma experiência aversiva pode levar a uma disseminação e medos persistentes de estímulos relacionados em alguns indivíduos e não em outros.

Os tratamentos padrão-ouro para transtornos de ansiedade são a TCC e farmacoterapia (Hofmann SG et al., 2008; Powers MB et al., 2008a, 2008b e 2010). Embora eficaz, 14-43% dos pacientes com transtorno de ansiedade não respondem ao tratamento (Barlow DH et al., 2000; Borkovec TD et al., 2002; Davidson JR et al., 2004; Foa EB et al., 2005; Marks I et al., 1998) e 18-48% de recaída pode ocorrer em até seis meses (Barlow DH et al., 2000; Foa EB et al., 2005). Além disso, mais da metade dos que sofrem de ansiedade não iniciam ou recebem tratamento adequado (Wang OS et al., 2002; Wang PS et al., 2005) devido à falta de acesso a tratamentos empiricamente validados (Becker CB et al., 2004; Freiheit SR et al., 2004; Rosen CS et al., 2004), estigma ou desaprovação subcultural de psicoterapia ou medicação psicotrópica (Hunter LR et al., 2010; Overton SL e Medina SL. 2008) e efeitos

colaterais aversivos dos medicamentos (Choy Y, 2007; Golden RN, 2004; Mavissakalian M et al., 2002; Rivas-Vazquez RA, 2003). Juntos, esses achados exigem a consideração de outros tratamentos e alternativas complementares ou autônomas para o tratamento de transtornos de ansiedade.

A ativação neuromuscular proporcionada pela prática do exercício leva a mudança em diferentes mecanismos fisiológicos e comportamentais que interferem de maneira direta e indireta na inibição e reestruturação cognitiva da ansiedade.

Não há escassez de mecanismos viáveis para os efeitos ansiolíticos do exercício na ansiedade. Múltiplos neurotransmissores, neuromoduladores e mecanismos psicológicos fazem parte dos efeitos agudos e crônicos da ação do exercício.

Estudos de base populacional e ensaios clínicos de grande escala e bem controlados, demonstram a eficácia do exercício como uma intervenção autônoma para melhorar o bem-estar emocional (Otto MW et al., 2011).

Ensaio iniciais para transtorno de pânico e medos fundamentais relacionados indicaram que o exercício pode ser uma intervenção viável para aqueles em ambientes ambulatoriais ou não, e que tem até melhores resultados para tratamentos estabelecidos junto com TCC. No estudo de Gaudlitz K, 2015 fica evidente que o exercício aeróbico regular acrescenta um benefício adicional à TCC. Isso apoia resultados anteriores e fornece evidências sobre a intensidade do exercício que precisa ser realizada.

Hovland A, (2015) verificou a viabilidade de combinar a intervenção com exercício e a terapia cognitivo comportamental pela internet e os resultados indicaram que o tratamento combinado é viável para completar e que a combinação é percebida pelos participantes como benéfica.

Confiança nos efeitos do exercício pode ser reforçada quando existem intervenções para educação do bem-estar (Marcus BH et al., 1999) e/ou tratamento de apoio (Smits JA et al., 2009).

Além de uma análise sobre a especificidade do exercício, estudos futuros devem atender ao exame de mediadores e moderadores da eficácia do exercício. Identificar esses mediadores ajudará a aumentar o entendimento do mecanismo de mudança propiciado pelo exercício, permitindo assim o refinamento de estratégias de intervenção.

Corroborando com o presente estudo Moura (2015) em uma revisão sistemática forneceu informações sobre resultados de pesquisa relacionados aos efeitos terapêuticos do exercício aeróbico em comparação com outros tipos de intervenções para tratar a ansiedade, assinalando que podem se tornar uma aplicação clínica útil em um futuro próximo. As pesquisas mostraram a eficácia de tratamentos alternativos, como o exercício físico, minimizando altos custos financeiros e minimizando os efeitos colaterais.

O exercício aeróbico é o modo de exercício mais comumente estudado para o tratamento da depressão (Cooney et al., 2013). O exercício foi implementado como uma abordagem autônoma, bem como um tratamento adjunto concomitante com tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos (Dunn et al., 2005; Mura et al., 2014; Jacquart et al., 2014; Danielsson et al., 2014) e é eficaz na redução dos sintomas depressivos, seja empregado singularmente ou com outros tratamentos antidepressivos. Neste estudo foi verificado uma redução de aproximadamente 35% dos sintomas pela HAM-D.

Uma série de questões para pesquisas futuras surgem a partir deste estudo em relação às intervenções clínicas. Em primeiro lugar, é possível que diferentes tipos de atividade física (por exemplo, aeróbia, anaeróbia, resistência), atividades contemplativas (meditação) ou de relaxamento ou mesmo diferentes combinações podem exercer efeitos diferentes sobre o sistema imunológico e em seus potenciais benefícios clínicos (Baune e Eyre, 2012; Donges et al., 2010; Kohut et al., 2006; Martins et al., 2010). Além disso, os efeitos de diferentes tipos de exercícios podem ocorrer em indivíduos diferentes (por exemplo, diferenças de gênero e idade), com diferentes subtipos de transtorno de ansiedade e com várias intensidades.

Pesquisas testando diferentes indivíduos com diferenças sócio culturais e combinações de programas de atividade física ajudariam a planejaras melhores intervenções possíveis. Em segundo lugar, outras características dos programas de atividade física (por exemplo, supervisionadas versus não supervisionadas, grupo versus treinamento individual, intensidades e durações diferentes) potencialmente modulam o efeito do exercício em transtornos de ansiedade, e isto deve ser considerado em estudos posteriores. Seria muito útil incluir investigações com diferentes metodologias para entender os efeitos do exercício físico nos transtornos de ansiedade.

Estudo publicado pelo nosso grupo (Muotri, 2017) mostra que pacientes sedentários e com transtorno de pânico apresentam capacidade cardiorrespiratória menor em relação a sujeitos saudáveis, porém igualmente sedentários.

Em estudos futuros seria relevante identificar perfis de adequação ao tratamento associados com o gênero, idade e nível de condicionamento aeróbio.

Asztalog et al. 2010 demonstraram diferenças de gênero na resposta a diferentes formas de AF em relação aos sintomas de ansiedade onde homens se beneficiam mais intensamente da atividade vigorosa, enquanto as mulheres de formas menos intensas de AF (por exemplo, caminhada).

A partir de uma perspectiva clínica, são necessários mais estudos para determinar como e quais tipos de intensidade de exercício são mais efetivas para reduzir efeitos anti-inflamatórios e efeitos anti-oxidativos (Baune e Eyre, 2012).

A confiança nos efeitos do exercício parece ser aumentada quando os estudos utilizam comparação de intervenções, como a psicoeducação ou tratamento de apoio (Smits et al., 2009).

Além de examinar a especificidade do exercício, estudos futuros devem formalizar um exame de mediadores e moderadores da eficácia do exercício. Mas os mecanismos responsáveis relacionados ao exercício com melhorias na depressão e na ansiedade não estão todos conhecidos, e é mais provável que seja uma complexa interação neurobiológica e psicológica dos mecanismos subjacentes.

Este conhecimento poderia contribuir para uma abordagem mais holística, rápida e efetiva.

Uma compreensão da fisiopatologia do transtorno de ansiedade e o desenvolvimento de programas de AF adequados para efeitos positivos sobre os transtornos pode acarretar em recomendações importantes para a aplicação do exercício em diferentes transtornos de ansiedade ou populações. Insights como estes podem levar a melhores tratamentos e prevenção potencialmente primária de transtornos de ansiedade.

18. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Número de participantes reduzido por evidente esquiva dos pacientes com transtorno de pânico em realizar atividades físicas. Muitos pacientes abordados inicialmente não apresentaram interesse no tratamento à base desta forma de terapia, optando por tratamento medicamentoso ou abandono do tratamento, alegando melhora do quadro inicial e/ou por dificuldade de tempo e acesso ao local para as práticas do exercício físico.

Limitações de tempo e a opinião dos pacientes de que a atividade física era irrelevante são fatores potenciais que contribuíram para a baixa adesão e foram desafios na implementação de um programa de atividade física como adjuvante ao tratamento psicológico. É necessário avaliar o perfil dos participantes que aderiram ou não aderiram ao programa de atividade física para recomendar uma futura promoção do exercício para indivíduos com ansiedade, (Phongsavan P et al., 2008).

Provavelmente a falta de uma análise mais efetiva sobre a percepção dos pacientes do melhor autocontrole pré ataques de pânico, favoreceria o paciente em manter a terapia de maneira autônoma.

CONCLUSÃO

19. CONCLUSÃO

Neste estudo apresentamos justificativas suficientes para considerar o exercício como uma intervenção independente e especialmente relevante para indivíduos com alto risco para transtornos de pânico.

A atividade física sistemática e supervisionada é eficaz como terapia de exposição em pacientes com transtorno de pânico, melhora a qualidade de vida em relação aos componentes mentais dos pacientes, diminui significativamente os sintomas dos ataques de pânico o que pode proporcionar um decréscimo no risco de depressão nos pacientes que por sua vez, apresentaram uma capacidade cardiorrespiratória menor em relação a população saudável com base na literatura, porém sem relevância significativa para realização das atividades propostas e suas consequências positivas em relação aos sintomas dos ataques de pânico.

O exercício físico é semelhante ao relaxamento na perspectiva de melhora dos sintomas de pânico, porém o exercício demonstrou ser mais eficaz no *follow-up* após o término da intervenção proposta.

Novos estudos randomizados com diferentes intervenções são necessários antes de se concluir que o exercício seja promissor na prevenção da ocorrência de determinados transtornos mentais. O estabelecimento do exercício como uma intervenção empiricamente apoiada para os transtornos de ansiedade exige ensaios clínicos randomizados com amostras maiores. Tais achados podem ajudar médicos a decidir como e para quem deve-se a prescrição do exercício.

O estudo do exercício como uma forma mais prazerosa de terapia de exposição à estímulos interoceptivos, visou modificar o condicionamento catastrófico das sensações corporais, sugerindo, uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com transtorno de pânico.

Em conclusão, esta pesquisa destaca o potencial do exercício como um suporte autônomo ou de intervenção complementar para transtornos de ansiedade, e se tratando de TP, o exercício também pode ser considerado como uma exposição terapêutica (Marks de 1999).

ANEXOS

20. ANEXOS

20.1 Anexo A – Questionário de Sensações Corporais (QSC)

Body Sensations Questionnaire (Chambless et al., 1984) – vers. trad. L.M. Ito

Para cada um dos sintomas listados abaixo, faça um X na coluna que melhor descrever o que você sente quando está nervoso ou enfrentando situações temidas.

	Nada	Muito Pouco	Pouco	Moderado	Grave	Muito Grave
1. Coração disparado						
2. Pressão ou dor no peito						
3. Adormecimento nos braços e nas pernas						
4. Formigamento nas pontas dos dedos						
5. Adormecimentos em partes do corpo						
6. Tontura, Flutuação, sensação de balanço						
7. Falta de ar						
8. Visão turva ou distorcida						
9. Náusea						
10. Sensação de vazio no estômago						
11. Ondas de frio e calor						
12. Nó na garganta						
13. Pernas bambas						
14. Sudorese						
15. Boca seca						
16. Desorientação ou confusão						
17. Sensação de descontrole ou estranheza com o corpo						

20.2 Anexo B – Questionário PAR-Q

Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q), Thomas et. al., 1992

1. Alguma vez algum médico lhe disse que você possui um problema do coração e recomendou que só fizesse atividade física sob supervisão médica?

☐ SIM ☐ NÃO

2. Você sente dor no peito causada pela prática da atividade física?

☐ SIM ☐ NÃO

3. Você sentiu dor no peito no último mês?

☐ SIM ☐ NÃO

4. Você tende a perder a consciência ou cair, como resultado de tonteira?

☐ SIM ☐ NÃO

5. Você tem algum problema ósseo ou muscular que poderia ser agravado com a prática de atividade física?

☐ SIM ☐ NÃO

6. Algum médico já recomendou o uso de medicamentos para a sua pressão arterial ou condição cardiovascular?

☐ SIM ☐ NÃO

7. Você tem consciência através da sua própria experiência ou aconselhamento médico, de alguma outra razão física que impeça sua prática de atividade física sem supervisão médica?

☐ SIM ☐ NÃO

20.3 Anexo C – Escala Para Pânico e Agorafobia

Panic and Agoraphobia Scale, Bandelow, 1995) – versão trad. / F. Lotufo

Avalie a última semana!

A) Ataques de Pânico

A) 1. Frequência

0 Nenhum ataque de pânico na última semana

1 Um ataque de pânico na última semana

2 Dois ou três ataques de pânico na última semana

3 De quatro a seis ataques de pânico na última semana

4 Mais de seis ataques de pânico na última semana

A) 2. Gravidade

0 Nenhum ataque de pânico

1 Os ataques de pânico, em geral, foram muito leves

2 Os ataques de pânico, em geral, foram moderados

3 Os ataques de pânico, em geral, foram graves

4 Os ataques de pânico, em geral, foram extremamente graves

A) 3. Duração Média dos Ataques

0 Nenhum ataque de pânico

1 Um a 10 minutos

2 De 10 a 60 minutos

3 De 1 a 2 horas

4 Mais de 2 horas

U. A maioria dos ataques foi previsível (ocorreu em situações de medo) ou inesperado (espontâneos)?

0 A maioria foi inesperada

1 Mais inesperadas que previsíveis

2 Alguns inesperados, alguns previsíveis

3 Mais previsíveis que inesperados

4 Maioria previsível

B) Agorafobia, Comportamento de Esquiva

B) 1. Comportamento de Esquiva

0 Não há esquiva (ou não há agorafobia)

1 Raramente há esquiva de situações temidas

2 Esquiva ocasional de situações temidas

3 Esquiva frequente de situações temidas

4 Esquiva habitual de situações temidas

B) 2. Número de Situações

0 Nenhuma (ou não há agorafobia)

1 Uma situação

2 De duas a três situações

3 De quatro a oito situações

4 Ocorreram em diversas situações

B) 3 Importância das Situações Evitadas

O quão importante foram as situações evitadas?

0 Sem importância (não há agorafobia)

1 Não muito importante

2 Moderadamente importante

3 Muito importante

4 Extremamente importante

C) Ansiedade Entre os Ataques de Pânico

C) 1. Ansiedade Antecipatória

0 Nenhum medo de Ter ataque de pânico

1 Medo raramente de Ter um ataque de pânico

2 Medo, algumas vezes, de Ter um ataque de pânico

3 Medo frequente de Ter ataque de pânico

4 Medo constante de Ter ataque de pânico

C) 2. O quão forte foi este “medo do medo”?

0 Nenhum

1 Leve

2 Moderado

3 Acentuado

4 Extremo

D) Incapacidade

D) 1. Prejuízo no relacionamento familiar (esposa, crianças, etc.)

0 Nenhum

1 Leve

2 Moderado

3 Acentuado

4 Extremo

D) 2. Prejuízo no relacionamento social e lazer (eventos sociais como cinema, etc.)

0 Nenhum

1 Leve

2 Moderado

3 Acentuado

4 Extremo

D) 3. Prejuízo no trabalho (considere o trabalho em casa também)

0 Nenhum

1 Leve

2 Moderado

3 Acentuado

4 Extremo

E) Preocupações Sobre Saúde

E) 1. Preocupações sobre prejuízo a saúde.

Paciente esteve preocupado em estar sofrendo algum problema físico por causa da doença.

0 Não é verdadeiro

1 Raramente verdadeiro

2 Parcialmente verdadeiro

3 Quase sempre verdadeiro

4 Definitivamente verdadeiro

E) 2. Pressupõe uma Doença Orgânica

Paciente achou que seus sintomas ansiosos existem devido a uma doença somática e não por um distúrbio psicológico.

0 Não é verdadeiro, Transtorno psicológico

1 Raramente verdadeiro

2 Parcialmente verdadeiro

3 Quase sempre verdadeiro

4 Definitivamente verdadeiro, Transtorno psicológico

Escore Total: some todos os itens, com exceção de U.: _____

20.4 Anexo D – Escala de Esquiva de Atividade Física

Este questionário consiste em duas perguntas. Depois de ler cuidadosamente cada pergunta faça um x no número (0, 2, 4, 6, 8 ou 10) que melhor descreve a maneira que você se sente em relação às perguntas.

1. Você tem medo de fazer atividade física?

0 ()	2 ()	4 ()	6 ()	8 ()	10 ()
Não há Pensamentos negativos. Quando faço exercício, sinto-me muito bem.	Não há pensamentos negativos. Sinto-me normal.	Penso nas consequências negativas do exercício.	As sensações do exercício as vezes me assustam.	Tenho muito medo do exercício desencadear algo grave ou mal estar.	Fico aterrorizado com a ideia de sentir-me mal ou mesmo morrer durante o exercício.

2. Você evita atividade física por medo das sensações ou de suas consequências?

0 ()	2 ()	4 ()	6 ()	8 ()	10 ()
Nunca evitei. Tenho prazer em fazer atividades físicas.	Não evito. Nunca pensei no assunto.	Preocupa-me as consequências, mas não evito.	Já evitei ocasionalmente.	Evito atividades esportivas, mas não atividades cotidianas.	Evito qualquer esforço por medo de algo grave Acontece.

20.5 Anexo E – SF - 36

CICONELLI, R.M.- Tradução para o Português e Validação do Questionário Genérico de Avaliação da Qualidade de Vida "Medical Outcomes Study 36- Item Short- Form Health Survey (SF-36)", 1997

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)
- . Excelente 1
 - . Muito boa 2
 - . Boa 3
 - . Ruim 4
 - . Muito Ruim 5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, **agora** ?

- (circule uma)
- . Muito melhor agora do que a um ano atrás 1
 - . Um pouco melhor agora do que a um ano atrás 2
 - . Quase a mesma de um ano atrás 3
 - . Um pouco pior agora do que há um ano atrás 4
 - . Muito pior agora do que há um ano atrás 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não.Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa , passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3

e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se , ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

. De forma nenhuma	1
. Ligeiramente	2
. Moderadamente	3
. Bastante	4
. Extremamente	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas**?

(circule uma)

. Nenhuma	1
. Muito leve	2
. Leve	3
. Moderada	4
. Grave	5
. Muito grave	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

. De maneira alguma	1
. Um pouco	2
. Moderadamente	3
. Bastante	4
. Extremamente	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **as últimas 4 semanas**

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6

d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas **4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

. Todo o tempo	1
. A maior parte do tempo	2
. Alguma parte do tempo	3
. Um pequena parte do tempo	4
. Nenhuma parte do tempo	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

20.6 Anexo F – Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton – HAM - A

Escolha, para cada item, segundo sua experiência, a nota que corresponde à intensidade do comportamento observado. As definições que acompanham o enunciado do item são exemplos para orientação. Todos os itens devem ser cotados seguindo o esquema:

0 = Ausente

1 = Intensidade Ligeira

2 = Intensidade média

3 = Intensidade forte

4 = Intensidade máxima (incapacitante)

1. HUMOR ANSIOSO_____

Inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao presente ou futuro, maus pressentimentos, irritabilidade, etc.

2. TENSÃO_____

Sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, sensações de cansaço, incapacidade de relaxar, agitação.

3. MEDOS_____

Do escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões etc.

4. INSÔNIA_____

Dificuldade de adormecer, sono interrompido, sono insatisfeito, fadiga ao acordar, sonhos penosos, terror noturno, etc.

5. DIFICULDADES INTELECTUAIS_____

Dificuldades de concentração, falhas de memória, etc.

6. HUMOR DEPRIMIDO_____

Perda de interesses, oscilação do humor, depressão, despertar precoce, etc.

7. SOMATIZAÇÃO MOTORAS_____

Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.

Total parcial_____

8.SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS_____

Ondas de frio ou calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruído, zumbidos etc.

9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES _____

Taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, etc.

10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS _____

Pressão ou constrição no peito, dispnéia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc.

11. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS _____

Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarreia ou constipação, cólicas, etc.

12. SINTOMAS GENITURINÁRIOS _____

Polaciúria, urgência de micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência diminuição da libido, etc.

13. SINTOMAS NEUROVEGETATIVOS _____

Boca seca, palidez, ruborização, tendência à sudação, tonturas, cefaléia de tensão, etc.

14. COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA _____

Geral: tenso, pouco à vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, retorcer, cacoetes e tremores), franzir a testa, face tensa.

Fisiológico: engolir a saliva, eructações, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, etc.

Total Geral _____

20.7 Anexo G – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton – HAM - D

1 HUMOR DEPRIMIDO

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado

2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e
tendência ao choro

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do
paciente

ESCORE

2 SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausentes

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros

2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más Acções

3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais
ameaçadoras

3 SUICÍDIO

0. Ausente

1. Sente que a vida não vale a pena

2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte

3. Idéias ou gestos suicidas

4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)

4 INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldade

1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora

2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites

5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldade

1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite

2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)

6 INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldade

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama

7 TRABALHOS E ATIVIDADES

0. Sem dificuldade

1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza

relacionada às atividades; trabalho ou passatempos

2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade.

No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar)

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio

8 RETARDO

0. Pensamento e fala normais

1. Leve retardo durante a entrevista

2. Retardo óbvio à entrevista

3. Estupor completo

9 AGITAÇÃO

0. Nenhuma

1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc

2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10 ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem ansiedade

1. Tensão e irritabilidade subjetivas

2. Preocupação com trivialidades

3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala

4. Medos expressos sem serem inquiridos

11 ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca

seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária)

0. Ausente

1. Leve

2. Moderada

3. Grave

4. Incapacitante

12 SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0. Nenhum

1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

13 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum

1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2

14 SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais)

0. Ausentes

1. Leves distúrbios menstruais

2. Intensos

15 HIPOCONDRIA

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc

4. Idéias delirantes hipocondríacas

16 PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável)

A.

0. Sem perda de peso

1. Provável perda de peso da doença atual

2. Perda de peso definida

B.

0. Menos de 0,5kg de perda por semana

1. Mais de 0,5kg de perda por semana

2. Mais de 1kg de perda por semana

17 CONSCIÊNCIA DA DOENÇA

0. Reconhece que está deprimido e doente

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao

clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso

2. Nega estar doente

18 VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0)

0. Ausentes

1. Leve

2. Grave

19 DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias niilistas, sensações de irrealidade)

0. Ausentes

1. Leves

2. Moderadas

3. Graves

4. Incapacitantes

20 SINTOMAS PARANOIDES

0. Nenhum

1. Desconfiança

2. Idéias de referência

3. Delírio de referência e perseguição

21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum

1. Leves

2. Graves

ESCORE TOTAL = _____ PONTOS

20.8 Anexo H – Escala de Problemas e Objetivos

Avaliador

Principais problemas:1)

.....2)

Escala de esquia

1. Quanto o paciente evita cada um dos problemas listados acima por medo das sensações desagradáveis associadas a eles?0..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7..... 8nada pouco evita muito sempre1)

+-----++-----+

2) +-----++-----+

Escala de medo

1. Quanto o paciente teme cada um dos problemas listados acima?0..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7..... 8nada pouco evita muito extremamente1) +-----++-----+2) +-----++-----+

20.9 Anexo I – Artigo referente aos dados coletados da ergoespirometria

Downloaded from <http://bmjopensem.bmj.com/> on July 27, 2017 - Published by group.bmj.com

Open Access

Original research

BMJ Open
Sport &
Exercise
Medicine

Misinterpretation of the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale by patients with panic disorder during ergospirometry challenge

Ricardo William Muotri, Marcio Antonini Bernik, Francisco Lotufo Neto

To cite: Muotri RW, Bernik MA, Neto FL. Misinterpretation of the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale by patients with panic disorder during ergospirometry challenge. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017;3:e000164. doi:10.1136/bmjsem-2016-000164

Accepted 7 March 2017

ABSTRACT

Introduction The most widely used instrument to measure perceived exertion or exercise intensity is the Borg's Rating of Perceived Exertion (RPE) Scale. Panic attacks are aversive experiences that may be triggered by bodily sensations such as palpitations, breathlessness or dizziness due to increasing autonomic distress, prior sensitisation to panic and fear conditioning. The consequence is catastrophic interpretation of bodily sensations of arousal in general, which can lead to misinterpretation of exertion or exercise intensity.

Purpose To verify the effectiveness of the Borg's RPE Scale as a measure of perceived effort in panic disorder subjects.

Methods The study enrolled 72 subjects: the control group (C, healthy sedentary subjects, n=30) and patients with panic disorder (PD, n=42). All subjects were submitted to an ergospirometry challenge. Perceived exertion RPE scores and heart rate at 90% VO₂max were compared between groups.

Results Patients with PD showed lower levels of maximal oxygen consumption, when compared with C group [VO₂max (mL/kg/min): PD=29.42±6.50; C=34.51±5.35; Student's t-test=-3.51; p<0.05]. Furthermore, among PD subjects, the maximum heart rate during ergospirometry challenge was lower than expected [predict max HR (bpm)=200.85±6.33; heart rate test (bpm)=178.86±7.28; Z=-5.64; p<0.05]. Perceived exertion, as measured by RPE, was also overestimated in relation to heart rate at 90% of maximum oxygen consumption compared with controls (RPE90% VO₂max: PD=18.93±0.55; C=16.67±0.60; U=8.00; Z=7.42; p<0.05).

Conclusions The present study findings suggest that the Borg's RPE Scale may not be an appropriate measure of subjective exertion among subjects with panic disorder performing a cardiopulmonary exercise test.

INTRODUCTION

The most widely used instrument to measure perceived exertion or exercise intensity is the Borg's Rating of Perceived Exertion (RPE) Scale (6–20).¹ Objective

What are the new findings?

- Patients with panic disorder have difficulties in the interpretation of bodily sensations during intense exercise.
- Panic disorder patients have a maximum oxygen consumption (VO₂max mL/kg/min) lower than healthy subjects.
- The heart rate during the ergospirometric test of patients with panic disorder is lower than predicted.
- In patients with panic disorder, a simple rating of perceived exertion as indexed by the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale may not be sufficient to accurately capture the intensity of physical effort.

How might it impact on clinical practice in the future?

- Review the ergospirometric rating protocols in panic disorder patients.
- Physical training for patients with panic disorder should not be based only on a subjective perception of effort.
- Exercise should be an integral part of treatment for patients with panic disorder in order to develop a better understanding of autonomic sensations.

measures of effort, such as heart rate (HR) and oxygen uptake, have been used in conjunction with RPE scores in clinical settings such as cardiac rehabilitation^{2–5} and with patients receiving β -blocker therapy.⁶ Using the Borg's RPE scale improves the safety of the challenge test when used in conjunction with objective measures.

According to its author, RPE scores correlate well with both physiological measures of stress and arousal (eg, HR, ventilatory

CrossMark

Department of Psychiatry,
Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina, São
Paulo, Brazil

Correspondence to
Dr Ricardo William Muotri;
rwmotri@usp.br

BMJ

Muotri RW, et al. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017;3:e000164. doi:10.1136/bmjsem-2016-000164

1

Open Access

threshold, blood lactate and creatinine concentration) as well as psychological measures of exhaustion.⁷

The subjective weighting of these physiological changes generates a response, which is measured by the RPE scale to provide a final score of subjective exertion.⁸ The putative similar perception of the exercise intensity (corresponding to anaerobic thresholds) among different individuals makes it possible to adequately prescribe exercise intensity.⁹

Of the many exercise challenge protocols available, Heck's¹⁰ test is the most widely used in sedentary subjects,^{11–12} due to its high reproducibility.^{10–13} This protocol determines the anaerobic threshold of the individual, which is the point at which the rate of lactate production exceeds that of removal.¹⁴

It is possible that patients with panic disorder do not perceive exertion in the same way as the general population. Spontaneous panic attacks (PAs) are bouts of inappropriately released fear. However, it is more likely that the underlying physiological mechanism is another brain defence reaction such as a mammalian suffocation alarm.¹⁵ Accordingly, a PA is usually associated with marked air hunger, which is not characteristic of external danger-induced fear. Another important difference is the lack of the emergency activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis with lower levels of adrenocorticotrophic hormone and cortisol observed in PAs.¹⁶

Further situational PAs and interpanic tonic anticipatory anxiety evolve due to several factors, one of which is fear conditioning.¹⁷ Over time, bodily sensations of arousal such as palpitations, breathlessness or dizziness can come to trigger PA due to increasing autonomic distress, sensitisation to panic and fear conditioning leading to catastrophic interpretation of those sensations as symptoms of an impending medical problem.¹⁸ Consequently, avoidance of physical exercise, which share with fear activation the same arousal bodily sensations, has been previously reported (eg, Muotri and Bernik), and was observed in this sample.¹⁹

Putatively, catastrophic interpretation of exercise-induced bodily sensations can alter the perception of current state of fatigue. Fatigue compromises exercise performance and is determined by central and peripheral mechanisms. Perceived exertion and fatigue are extremely important in the regulation of self-paced physical activity. These mechanisms have been proposed to interfere with the self-evaluation in the RPE Scale through an altered sensory tolerance limit.²⁰

In the present study, we hypothesise that patients with panic disorder (PD) overestimate their exertion rendering the RPE Scale scores inappropriate for evaluating cardiovascular (CV) capacity in the patient with PD population.

MATERIALS AND METHODS

Ethical approval and study registration

Patients and controls were aware of the objectives, methods, potential risks and benefits of the study and signed consent forms. The Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School and the Hospital Ethics Committee approved the study. The study received a grant towards its total costs by the São Paulo State Foundation for the Development of Science.

PARTICIPANTS

The controls were mostly graduate students and staff of the Institute of Psychiatry, recruited after an internal ad (n=34). All were healthy, sedentary and devoid of any psychiatric disorders (using the Mini International Neuropsychiatric Interview; MINI).²¹ Patients with PD were recruited in the Emergency Room of the Institute of Cardiology in our hospital or through self-referrals for treatment to our group (Anxiety Disorders Program) after radio announcements, social media outreach and newspaper ads (n=50).

Fifty patients with PD were selected for this trial. Eight patients were excluded from the study for not having PD as the main diagnosis. Thus, 34 healthy, sedentary subjects, aged 18–55 years, who were devoid of any psychiatric disorders, were selected for this trial as controls. Four of these healthy sedentary subjects were unable to complete the challenge test due to personal reasons (figure 1).

The MINI²¹ interview was used for the psychiatric diagnosis (or lack of it) in both groups.

Other exclusion criteria were lifetime cardio-circulatory, respiratory or endocrine diseases including hypertension, pregnancy and epilepsy.

Seventy-two subjects were included in this study—patients: 22 women and 20 men (mean age 33.02 years, SD 8.21 years) and controls: 20 women and 10 men (mean age 36.17 years, SD 7.25 years).

There were no differences in baseline characteristics between the PD group and the control (C) group (n=72). The analysed characteristics were (mean±SD): age=34.33±7.92 years, $Z=-1.83$, $U=469.50$;

body mass index (BMI)=25.35±3.81 kg/m², $t=1.40$; gender (58.33% women, $\chi^2=1$); marital status (61.11% married, $\chi^2=0.107$) and sedentary status (72.22% sedentary, $\chi^2=0.127$).

There were differences between groups in terms of occupational status (73.66% working outside the home, n=26 PD group, n=27 C group, $\chi^2=7.11$, $p=0.013$) and schooling level (26.38%, below the university level, n=16 PD group, n=03 C group, $\chi^2=7.11$, $p=0.013$). No other differences were observed between groups, including the frequency of lifetime smoking (patients, 12 out of 42 and controls, 3 out of 30, $\chi^2=3.66$).

Figure 1 Recruitment and prescreening of sample. C, control group, PD, panic disorder group.

GENERAL PROCEDURE

Subjects were free from psychotropic medications for at least 4 weeks before the evaluation, alcohol free for at least 36 hours and xanthine or caffeine free for at least 8 hours. Smokers were instructed not to smoke for at least 2 hours before the evaluation, and all subjects consumed a light snack 3 hours before the test. The test took place between 11:00 and 00:00.

Eighty-nine per cent of the subjects (patients: 38; controls: 26) had previously undertake an ergospirometry challenge.

The tests took place in an ambient temperature of 22°C–25°C.

Before the test, the Physical Activity Readiness Questionnaire²² was used for assessment of CV risk even though the Heck's test protocol presents a very low risk for cardiac events (1/10.000–1/20.000).

TESTING PROCEDURE

The ergospirometry challenge assessed CV capacity. The stress test was conducted on a medical grade treadmill (IMBRAMED, ATL – 10200) with variable speed (km/hour) and slope (%). A modified version of the Heck's stress test protocol was used with fixed speed and increasing slope increments at a rate of 2% per minute.^{10 13}

The test velocity was selected after two pilot tests with different speeds, performed minutes before the test, which also allowed subjects to familiarise themselves with the settings.²³ Once the speed was chosen, the subjects had a 1 min rest period, and then began the protocol at the speed previously chosen. In the recovery phase, which lasted 3 mins, the speed was decreased steadily, in 1 min increments.

The perceived exertion was evaluated by the patient at each stage of the cardiopulmonary exercise test on a linear scale with 15 points (6–20) as described by Borg,²⁴ Albouaini *et al*²⁵ and Faulkner and Eston²⁶ (figure 2).

Rating	Perceived Exertion
6	No exertion
7	Extremely light
8	
9	Very light
10	
11	Light
12	
13	Somewhat hard
14	
15	Hard
16	
17	Very hard
18	
19	Extremely hard
20	Maximal exertion

Figure 2 The Borg's Rating of Perceived Exertion Scale.

MEASURES

The ECG was performed with 13 leads (HeartWare, Ergo 13) at rest, during the effort phase and the recovery phase of the exercise test.

Throughout the test, subjects were blind to their current HR.

The airflow and volume analysis was performed by a two-way pre-pressure differential pressure pneumotachometer with high precision and dead space of 39 mL. The pneumotachometer was calibrated prior to each test with a syringe by 10 movements (five expirations and five inspirations) with a capacity of 3 L and dead space of 100 mL, used as a correction factor that determined the reading of the respiratory volume. The expired oxygen pressures (PETO₂) were measured using a zirconia-type cell with a high accuracy and fast response ($\pm 0.03\%$ O₂), whereas the expired pressures of carbon dioxide (PET CO₂) were measured with an infrared system with $\pm 0.05\%$ CO₂ accuracy and response <130 ms. The O₂ and CO₂ analysers were calibrated, before and immediately after each test with two known gas mixtures of nitrogen and atmospheric air.²⁵

The individuals were positioned on the mat wearing a helmet with a sterilised mouthpiece attached and the nose sealed with a catch.

Throughout the test protocol, expired gases were collected and analysed at each respiratory cycle: pulmonary ventilation, respiratory rate, tidal volume (VC), oxygen consumption (VO₂), carbon dioxide (VCO₂) production, (VCO₂/VO₂), the ventilatory equivalent of oxygen (VE/VO₂), the final expired oxygen pressure (PETO₂), the ventilatory equivalent of carbon

Open Access

dioxide (VE/VCO₂) and the final expired pressure of dioxide of carbon (PETCO₂).

Ventilatory variables were recorded instantaneously, and then means were calculated over 30-second intervals.²⁷

The amount of VO₂ is calculated from the difference between the PO₂ of the inspired air (atmospheric standard) and the PO₂ of the expired air as well as the expired PCO₂.^{25–28} The VO₂max was verified when subjects reached at least three of the following physiological validation criteria: (1) VO₂ plateau, when there was no increase in VO₂ greater than 2.0 mL/kg/min for an increase of inclination between the penultimate and the last stage of the test²⁹; (2) respiratory quotient maximum, equal to or greater than 1.10³⁰; (3) maximum HR, equal to or greater than 95% of the maximum chronotropic response predicted for age to the equation $[208 - (0.7 \times \text{age})]$ ^{31–32}; (4) a value equal to or greater than 18 on the subjective perception scale of Borg^{3–33} signs of extreme fatigue such as: intense hyperpnoea, excessive sweating, facial flushing or difficulty in maintaining adequate motor coordination with the increment of speed of the treadmill.^{33–34} As a subjective criterion, the Borg's RPE Scale of fatigue perception was used in all tests as a means of complementing exercise intensity monitoring.³³

After the test, patients were referred for treatment in our group. Controls received information about their CV capacity and individualised recommendations for initiating physical exercises.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were initially tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test.

When normality assumptions were not confirmed or in variables where scores are natural numbers, non-parametric tests were used. The Mann-Whitney U test with Bonferroni correction was used to compare groups when normality assumptions were not confirmed (age, resting HR, predict maximum HR, HR reached during test, HR at 90% of maximal oxygen consumption, Borg's RPE Scale values at 90% of maximal oxygen consumption and being a smoker). Otherwise, the groups were compared using the Student's t-test.

For quantitative and qualitative variables, Pearson's χ^2 test was applied to investigate linear correlation. When there were less than six subjects in the comparisons (as in the variables smoking, schooling level and occupational status) the Fisher's exact test was chosen.

The difference observed between the predicted target HR for the test and the maximal HR in the test for both groups was compared using the Student's t-test and, when checking a significant difference between the groups, we also used the Wilcoxon W test. The Mann-Whitney U test was used to compare the values of HR at 90% of VO₂max and the RPE at 90% of VO₂max.

The level of significance was set at ≤ 0.05 (for two-tailed comparisons) throughout the study. Statistical analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.14.0.

RESULTS

Patients with PD showed lower levels of maximal oxygen consumption when compared with the control group (VO₂max (mL/kg/min): PD=29.42 $\pm$ 6.50 x C=34.51 $\pm$ 5.35; $t=-3.51$; $p<0.05$) (figure 3 and table 1).

The maximum HR during ergospirometry challenge was lower than expected in patients with PD (predict max HR (bpm)=200.85 $\pm$ 6.33xheart rate test (bpm)=178.86 $\pm$ 7.28; $Z=-5.64$; $p<0.05$).

The perceived exertion characterised by RPE was overestimated in relation to HR at 90% of maximum oxygen consumption in patients with PD when compared with the controls (HR90%VO₂max (mL/kg/min): PD=160.97 $\pm$ 6.55xC=164.73 $\pm$ 4.48; $U=408.00$; $Z=-2.54$; $p<0.05$ and RPE90%VO₂max: PD=18.93 $\pm$ 0.55xC=16.67 $\pm$ 0.60; $U=8.00$; $Z=-7.42$; $p<0.05$), as shown in figure 4 and table 1.

There were no differences between smokers and non-smokers in relation to neither the subjective perception of effort (RPE scores) nor the VO₂max (mL/kg/min) (figure 5 and table 1). Accordingly, smokers were not analysed as a separate group as it would reduce the sample size and compromise the data analysis.

DISCUSSION

Demographic characteristics of the present study subjects are similar to those reported in the literature for patients with PD who are selected for treatment programmes—predominantly younger patients and women (eg, ^{35–39}). In the present study, which focused on physical performance, we observed that patients with PD tend to be sedentary and slightly overweight

Figure 3 Comparison of the levels of maximum oxygen consumption. C, control group, PD, panic disorder group.

Table 1 Participants' physical performance results by group

Performance characteristics	PD n=42	C n=30	Total n=72	p Value	Value of statistical test
RHR (bpm)	84.00±7.32	85.23±8.09	84.51±7.62	>0.05	Z=-0.69, U=569.00
PMHR (bpm)	200.85±6.33	207.34±0.95	203.55±5.82	<0.05	Z=-7.00, U=29.00
HRRDT (bpm)	178.86±7.28	183.03±4.97	180.60±6.71	<0.05	Z=-2.54, U=408.00
VO ₂ max (mL/kg/min)	29.42±6.50	34.51±5.35	31.54±6.51	<0.05	t=-3.51
90%VO ₂ max (mL/kg/min)	26.48±5.85	31.06±4.81	28.39±5.86	<0.05	t=-3.51
HR 90%VO ₂ max (bpm)	160.97±6.55	164.73±4.48	162.54±6.04	<0.05	Z=-2.54, U=408.00
RPE 90%VO ₂ max	18.93±0.55	16.67±0.60	17.99±1.26	<0.05	Z=-7.42, U=8.00
RPE scale to 90% VO ₂ max and HR Measured at 90% VO ₂ max in the PD group		Smoker Non-smoker	2.27±1.28 1.70±1.34	>0.05	Z=-0.87, U=148.50
HRRDT x RPE scale to 90% VO ₂ max and HR measured at 90% VO ₂ max		PD C		r= -.511* r=0.005*	

The results are presented as mean and SD.

*Pearson's correlation. Alpha was set to 0.05 for all statistical analyses.

HR, heart rate; HRRDT, heart rate reached during test; HR 90%VO₂max, heart rate at 90% of maximal oxygen consumption; PMHR, predict maximum heart rate; RHR, resting heart rate; VO₂max, maximal oxygen consumption; 90%VO₂max, 90% of the maximal oxygen consumption; RPE 90%VO₂max, Borg's RPE Scale values at 90% of maximal oxygen consumption.

(BMI=25.35 kg/m²). This has also been reported previously (eg, Lykouras and Michopoulos⁴⁰).

There is a wealth of studies reporting on cardiopulmonary exercise testing (CPX) in patients with PD. Evidence suggests that aerobic fitness may be reduced in this clinical condition.⁴¹⁻⁴⁴ As already noted by other authors,^{41 42 45} VO₂max tends to be lower in patients with PD than in age-matched and sex-matched healthy subjects. This finding has been replicated in the present study (table 1). In addition, patients with PD have been shown to have a significantly higher

resting HR and resting tachycardia than healthy subjects.⁴³

There are two possible explanations: the first is that this lower aerobic fitness observed in many patients with PD may result from avoidance of strenuous activity that might trigger PAs. This leads to a reduction of exposure to exercise and outside activities that could improve subjects' aerobic fitness.⁴¹ In fact, regular exercise improves this condition, leading to levels of aerobic fitness similar to that of healthy subjects.⁴²

Alternatively, although the mechanism is not clear, performance of maximal CPX may be hampered by panic anxiety during the challenge. Autonomic manifestations naturally triggered by exercise are similar to those present in a PA.⁴⁴ It is our view that patients with PD are unwilling to achieve the exhaustion that characterises a maximal CPX due to anticipatory anxiety related to a PA.^{41 46} In accordance with this idea is the fact that patients with PD overestimate their degree of physical exhaustion as observed in our study (figures 3 and 4).

In the control group, there was a clear correlation between the percentage of the target maximum HR reached and the RPE score reported at all score levels (figure 4). This is a finding widely reported in the literature (eg, 48-50). On the other hand, in patients with PD, there was no correlation between the percentages of target HR max with the reported RPE (figure 6 and table 1) in scores lower than 17. This is consistent with the model of 'catastrophic' interpretation of autonomic symptoms in panic patients as proposed by Clark⁹ and corroborated by Carton and Rhodes⁴⁷ and Noble³. This finding supports our initial hypothesis.

Figure 4 Absolute difference between the effort reported by the groups through the Borg's RPE Scale to 90% VO₂max and HR measured at 90% VO₂max. HR, heart rate; RPE, rating of perceived exertion.

Open Access

6

Figure 5 Absolute difference between the effort reported by smokers and non-smokers in the PD group through the RPE scale to 90% VO_2max and HR measured at 90% VO_2max . HR, heart rate; PD, panic disorder; RPE, rating of perceived exertion. *Maximum value.

Finally, in the present study there were no differences between smokers and non-smokers in relation to the subjective perception of effort RPE and VO_2max . This is in contrast with previous reports in the literature.^{48–51} One possible explanation is the small sample size for this comparison, which yielded a power ($1-\beta$) of <0.8%, which is too small to rule out type II errors.

CONCLUSIONS

Perceived effort comprises several distinct inputs that are perceived differently across the duration of an executed task and among different individuals. Thus, exertion may be only one of many perceptual features experienced during exercise engagement.^{52–54} For some populations, it may be not appropriate to measure effort solely through the conceptual lens of

Figure 6 HR reached during test x Borg's RPE Scale to 90% VO_2max and HR measured at 90% VO_2max of PD group. HR, heart rate; PD, panic disorder; RPE, rating of perceived exertion.

'exertion'. This seems to be particularly true for patients with a diagnosis of panic disorder.

Psychological influences on perceived effort are hypothesised to occur when signals arising in the sensory cortex are matched with the so-called 'perceptual-cognitive reference filter'.³ Therefore, to evaluate perceived effort with only one physiological index is an oversimplification of the psychophysiological construct.

More research is needed to establish a comprehensive concept of perceived effort and to develop an associated multidimensional instrument, including psychophysiological determinants, to measure perceived effort. One alternative would be to understand the role of the central corollary discharge, a copy of the neural drive from the brain to the working muscles that provides a signal from the motor system to sensory systems and is considered a feedforward mechanism that might influence fatigue and consequently exercise performance.²⁰

In summary, these findings suggest that in patients with PD, a simple rating of perceived exertion as indexed by the Borg's RPE Scale may not be sufficient to accurately capture the intensity of physical effort.

Acknowledgements The authors would like to thank Dr Paul R Santos Silva and Dr Julia Greve for their help in data acquisition and all Movement Laboratory Studies team of orthopaedics and Traumatology Institute of the University of São Paulo Medical School in the realisation of the cardiopulmonary test. We also thank all of the Heart Institute team (INCOR - SP / Brazil) to aid the recruitment of new subjects.

Competing interests None declared.

Ethics approval Ethics Committee for Analysis of Research Projects FMUSP (CAPESQ).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Author note This study contributes to a better cardiorespiratory factor analysis in a specific population.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Noble BJ, Borg G. Exertion Borg's Perceived, et al. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998.
2. Dunbar CC, Glickman-Weiss EL, Bursztyn DA, et al. A submaximal treadmill test for developing target ratings of perceived exertion for outpatient cardiac rehabilitation. *Percept Mot Skills* 1998;87:755–9.
3. Noble BJ, Robertson RJ perceived exertion. Champaign: Human Kinetics 1996:280–5.
4. Clinical applications of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:406–11.
5. Robertson RJ. Exercise testing and prescription using RPE as a criterion variable. *Int J Sport Psychol* 2001;32:177–88.
6. Eston R, Connolly D. The use of ratings of perceived exertion for exercise prescription in patients receiving beta-blocker therapy. *Sports Med* 1996;21:176–90.
7. Borg GAV. *An introduction to Borg's RPE Scale*. New York: Movement Publications, 1985.

8. Neves AR, Doimo LA. Avaliação da percepção subjetiva de esforço e da frequência cardíaca em mulheres adultas durante aulas de hidroginástica. 9. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano* 2007;4:386-7.
9. Purvis JW, Cureton KJ. Ratings of perceived exertion at the anaerobic threshold. *Ergonomics* 1981;24:295-300.
10. Heck H, Mader A, Hess G, et al. Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:117-30.
11. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, et al. Whipp BJ - Optimizing the exercise stress test (or cardiopulmonary assessment). *J Appl Physiol* 1983;55:1558-64.
12. Baptista RR, Oliveira LG, Figueredo GB, et al. Limiar de lactato em remadores: comparação entre dois métodos de determinação. 11. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2005;4:247-50.
13. Santos-Silva PR, Fonseca AJ, Castro AW, et al. Reproducibility of maximum aerobic power (VO₂max) among soccer players using a modified heck protocol. *Clinics* 2007;62:391-6.
14. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 7.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2011.
15. Klein DF. Testing the suffocation false alarm theory of panic disorder. *Anxiety* 1994;1:1-7.
16. Klein DF, developments P. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(Suppl 1):S1-2.
17. Klein DF, Gorman JM. A model of panic and agoraphobic development. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;335:87-95.
18. Clark DM A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy* 1986;44:461-70.
19. Muotri RW, Bemik MA, disorder P. And exercise avoidance. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;36:68-75.
20. Hureau TJ, Romer LM, Amann M. The 'sensory tolerance limit': A hypothetical construct determining exercise performance? *Eur J Sport Sci* 2016;46:21-12.
21. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):2234-3357.
22. Chisholm DM, Collins ML, Kulak LL, et al. PAR-Q validation report: the evaluation of a self-administered pre-exercise screening questionnaire for adults. Victoria, Colombie-Britannique: BC Ministry of Health and Health and Welfare Canada, 1978.
23. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest* 2001;120:81-7.
24. Borg G. [Physical training. 3. perceived exertion in physical work]. *Läkartidningen* 1970;67:4548-57. Swedish.
25. Albouaini K, Eged M, Alahmar A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart* 2007;93:675-82.
26. Faulkner J, Eston R. Overall and peripheral ratings of perceived exertion during a graded exercise test to volitional exhaustion in individuals of high and low fitness. *Eur J Appl Physiol* 2007;101:613-20.
27. Carey D, Hughes J, Raymond R, et al. The respiratory rate as a marker for the ventilatory threshold: comparison to other ventilatory parameters. *Journal of Exercise Physiology* 2005;8:30-8.
28. Casaburi R. Limitation to exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: look to the muscles of ambulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:409-10.
29. Shephard RJ. Some further comments on 'cardiac frequency in relation to aerobic capacity for work'. *Ergonomics* 1971;14:425-6.
30. Dupont G, Millet GP, Guinhouya C, et al. Relationship between oxygen uptake kinetics and performance in repeated running sprints. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:27-34.
31. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR age - Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153-6.
32. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153-6.
33. ACSM. *Guidelines for exercise testing and prescription*. 6th Ed: Williams & Wilkins, 2000.
34. Welsman JR, Armstrong N. Longitudinal changes in submaximal oxygen uptake in 11- to 13-year-olds. *J Sports Sci* 2000;18:183-9.
35. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:435-43.
36. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults psychol. *Med* 1998;28:109-26.
37. Wittchen HU. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders—results of the Munich follow-up study (MFS). In: Hand I, Wittchen HU, *Panic and phobias: 2. treatments and variables affecting course and outcome*. Eds. Berlin: Springer, 1988:3-17.
38. Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Klerman MM, Ouellette J, et al. Panic attacks in the community. social morbidity and health care utilization. *Jama* 1991;265(6):742-6.
39. Pirkola SE, Isometsä J, Suvisaari H, et al. DSM-IV mood-, anxiety and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. results from the health 2000 study soc. *Psychiatry Psychiatr. Epidemiol* 2005;40:1-10.
40. Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki* 2011;22:307-13.
41. Caldirola D, Namia C, Miceli W, et al. Cardiorespiratory response to physical exercise and psychological variables in panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:385-9.
42. Meyer T, Brooks A, Bandelow B, et al. Endurance training in panic patients: spirometric and clinical effects. *Int J Sports Med* 1998;19:496-502.
43. Taylor CB, King R, Ehlers A, et al. Treadmill exercise test and ambulatory measures in panic attacks. *Am J Cardiol* 1987;60:J48-J52.
44. Telch MJ, Harrington PJ, Smits JA, et al. Unexpected arousal, anxiety sensitivity, and their interaction on CO₂-induced panic: further evidence for the context-sensitivity vulnerability model. *J Anxiety Disord* 2011;25:645-53.
45. Brooks A, Meyer TF, Bandelow B, et al. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 1997;36:182-7.
46. Sardinha AA, Nardi AE interval aerobic training as a tool in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. *J Bras Psiquiatr* 2011;60:227-30.
47. Carton RL, Rhodes EC. A critical review of the literature on ratings scales for perceived exertion. *Sports Med* 1985;2:198-222.
48. Fadda E, Galimberti E, Cammino S, et al. Smoking, physical activity and respiratory irregularities in patients with panic disorder. *Riv Psichiatr* 2013;48:293-300.
49. Fukuba Y, Takamoto N, Kushima K, et al. [Cigarette smoking and physical fitness]. *Ann Physiol Anthropol* 1993;12:195-212.
50. Louie D. The effects of cigarette smoking on cardiopulmonary function and exercise tolerance in teenagers. *Can Respir J* 2001;8:289-91.
51. Bemaards CM, Twisk JW, Van Mechelen W, et al. A longitudinal study on smoking in relationship to fitness and heart rate response. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:793-800.
52. Hardy CJ, Rejeski WJ. Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise. *Journal of Sport and Exercise Psychology* 1989;11:304-17.
53. McAuley E, Coumeya KS. The subjective exercise experiences scale (SEES): Development and preliminary validation. *Journal of Sport and Exercise Psychology* 1994;16:163-77.
54. Parfitt G, Markland D, Holmes C. Responses to physical exertion in active and inactive males and females. *Journal of Sport and Exercise Psychology* 1994;16:178-86.
55. Lissek S, Rabin S, Heller RE, et al. Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:47-55.
56. Hartshorn JE, Lamb KL. The reproducibility of perceptually regulated exercise responses during short-term cycle ergometry. *Int J Sports Med* 2004;25:362-7.
57. British Association of Sport and Exercise Sciences. *Physiological testing guidelines*. 3rd ed, 1997.
58. Smutok MA, Skrinar GS, Pandolf KB subjective regulation by perceived exertion. *Arch Physic Rehab Med* 1980;61:569-74.

Downloaded from <http://bmjopensem.bmj.com/> on July 27, 2017 - Published by group.bmj.com

Misinterpretation of the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale by patients with panic disorder during ergospirometry challenge

Ricardo William Muotri, Marcio Antonini Bernik and Francisco Lotufo Neto

BMJ Open Sport Exerc Med 2017 3:
doi: 10.1136/bmjsem-2016-000164

Updated information and services can be found at:
<http://bmjopensem.bmj.com/content/3/1/e000164>

These include:

References	This article cites 50 articles, 3 of which you can access for free at: http://bmjopensem.bmj.com/content/3/1/e000164#BIBL
Open Access	This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
Email alerting service	Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

21. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Abu-Omar K, Ru"tten A, Lehtinen V. Mental health and physical activity in the European Union. *Soz Praventiv med.* 2004a; 49:301–309.
- Abu-Omar K, Rutten A, Robine JM. Self-rated health and physical activity in the European Union. *Soz Praventiv med.* 2004b; 49:235–242.
- Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007 Nov; 83(985):675-82. Review.
- Altchiler L, Motta R. Effects of aerobic and nonaerobic exercise on anxiety, absenteeism, and job satisfaction. *J Clin Psychol.* 1994;50(6):829-39.
- American College of Sports Medicine. ACSM position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(6):975-91.
- American College of Sports Medicine. Franklin BA, Whaley MH, Howley ET, Balady GJ. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: *DSM-5.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* (4. ed.). Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.
- American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.* 4 ed. Washington, D.C., 1994. Manual diagnóstico estatístico de Transtornos Mentais, 4ed. *DSM-IV.* Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- Amorim P. Mini International neuropsychiatric interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
- Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry.* 2013;102: 4-27.
- Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, Nishimura R, Anthony JC, Gattaz WF, Kessler RC, Viana MC. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31879.
- Antony MM, McCabe RE, Leeuw I, Sano N, Swinson RP. Effect of distraction and coping style on in vivo exposure for specific phobia of spiders. *Behav Res Ther.* 2001 Oct; 39(10):1137-50.
- Araújo SRC, Mello MT, Leite JR. Anxiety disorders and physical exercise. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(2):164-71.
- Armstrong LE. Adapting to extreme environments. In: *Performing in extreme environments.* Champaign (IL): Human Kinetics, 2000: 1–14
- Asztalos M, De Bourdeaudhuij I, Cardon G. The relationship between physical activity and mental health varies across activity intensity levels and dimensions of mental health among women and men. *Public Health Nutrition.* 2010; 13, 1207–1214.
- Austin DW, Richards JC. The catastrophic misinterpretation model of panic disorder. *Behav Res Ther.* 2001; 39(11):1277-91.

- Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatry P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000; 62(5):633-8.
- Bandelow B Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia II. The panic and agoraphobia scale. *In Clin Psychopharmacol*. 1995; 10: 73-81.
- Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017b Jun; 19(2):93-107. Review.
- Bandelow B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2017a Oct; 22(5):404-406.
- Barlow DH, Brown TA, Craske MG. Definitions of panic attacks and panic disorder in the DSM-IV: implications for research. *J Abnorm Psychol*. 1994 Aug; 103(3):553-64.
- Barlow DH, Craske MG. *Mastery of your anxiety and panic*. Graywind Publications. Albany, NY. 1994.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 283(19):2529-2536.
- Barlow DH. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. *New York: Guilford Press*. 1988. In: Rief W, Hermanutz M. Responses to activation and rest in patients with panic disorder and major depression. *Br J Clin Psychol*. 1996;35(Pt 4):605-16.
- Barros Neto TL. A Atividade física e seu efeito ansiolítico. *Âmbito Medicina Desportiva*. 1996;24(3)3-14.
- Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Jan; 32(1):70-84. Review.
- Baune BT, Eyre H. Novel perspectives on the role of immune biomarkers in exercise and depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012; 26, 512.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013; 43: 897-910.
- Beck AT, Emery G. *Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective*. New York: Basic Books. 1985.
- Becker CB, Zayfert C, Anderson E. A survey of psychologists' attitudes towards and utilization of exposure therapy for PTSD. *Behav. Res. Ther*. 2004; 42(3):277-292.
- Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012; 21: 457-78.
- Bernik MA, Gorenstein C, Vieira Filho AH. Stressful reactions and panic attacks induced by flumazenil in chronic benzodiazepine users. *J Psychopharmacol*. 1998;12(2):146-50.
- Berrios GE. The History of mental Symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century. *Cambridge: University Press*; 1996.
- Bhambhani Y, Singh M. The effects of three training intensities on VO2 max and VE/VO2 ratio. *Can J Appl Sport Sci*. 1985 Mar; 10(1):44-51.
- Bhui K, Fletcher A. Common mood and anxiety states: gender differences in the protective effect of physical activity. *Soc Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2000; 35(1):28-35.
- Biederman J, Faraone SV, Marris A, Moore P, Garcia J, Ablon S, Mick E, Gershon J, Kearns ME. Panic disorder and agoraphobia in consecutively referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Feb; 36(2):214-23.

Bienvenu OJ, Onyike CU, Stein MB, Chen LS, Samuels J, Nestadt G, Eaton WW. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *Br J Psychiatry*. 2006 May; 188:432-8.

Blanchard RJ, Blanchard DC. Anti-predator defense as models of animal fear and anxiety. In: Brain PF, Parmigiani S, Blanchard RJ, Mainardi D, editors. Fear and defense. *New York: Church and Harwood Academic*. 1990; p. 89-108.

Blanchard RJ, Blanchard DC. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol*. 1989;103(1):70-82.

Blanchard RJ, Flannelly KJ, Blanchard DC. Defensive reactions of laboratory and wild *Rattus norvegicus*. *J Comp Physiol Psychol*. 1986; 100:101-7.

Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*. 1999; 25;159(19):2349-56.

Bond A., Lader M. The use of analogues scales in rating subjective feelings. *Br. J. Med. Psychol*. 1972; 47, 211-218.

Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress *Scand J Rehabil Med* 2, 92-98, 1970.

Borkovec TD, Newman MG, Pincus AL, Lytle R. A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems. *J. Consult. Clin. Psychol*. 2002; 70(2):288–298.

Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A Modern Learning Theory Perspective on the etiology of Panic Disorder. *Psychol. Rev*. 2001; 108 (1): 4-32.

Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y. *Physiol Behav*. 2012; 107:699-710.

Brandao ML, Anseloni VZ, Pandossio JE, De Araujo JE, Castilho VM. Neurochemical mechanisms of the defensive behavior in the dorsal midbrain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999; 23(6):863-75.

Brandao ML, Cardoso SH, Melo LL, Motta V, Coimbra NC. Neural substrate of defensive behavior in the midbrain tectum. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994;18(3):339-46.

Breier A, Charney DS, Heninger GR. Major depression in patients with agoraphobia and panic disorders. *Archives General Psychiatry*. 1984; 41: 1129-1137.

Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Cappiello A, Woods S, Baldwin R, Charney DS. SPECT [I-123] iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Jan 15;47(2):96-106.

Broman-Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, Webster MJ. Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity. *Behav Res Ther*. 2004; 42(2):125-36.

Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A. Comparison of exercise, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:603-09.

Broocks A, Meyer TF, Bandelow B, George A, Bartmann U, Ruther E, Hillmer-Vogel U. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 1997;36(4):182-7.

Brown DR, Morgan WP, Raglin JS. Effects of exercise and rest on the state anxiety and blood pressure of physically challenged college students. *J Sports Med Phys Fitness*. 1993; 33(3):300-5.

Bystritsky A, Khalsa SS, Cameron ME, Schiffman J. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Pharmacy Therpeu*. 2013; 38:30-57.

Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD. Physical activity and depression: evidence from the Alameda County study. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 134(2):220–231.

Cameron OG, Hudson CJ. Influence of exercise on anxiety level in patients with anxiety disorders. *Psychosomatics.* 1986; 27, 720–723.

Carey DG, Schwarz LA, Pliego GJ, Raymond RL. Respiratory Rate is a Valid and Reliable Marker for the Anaerobic Threshold: Implications for Measuring Change in Fitness. *J Sports Sci Med.* 2005 Dec 1; 4(4):482-8. eCollection 2005 Dec.

Casaburi R. Limitation to exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: look to the muscles of ambulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Aug 15; 168(4):409-10.

CDC. Physical activity and health: a report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta. 1991.

Cedarbaum JM, Aghajanian GK. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol.* 1978; 178(1):1-16.

Chambless DL, Caputo GC, Bright P e Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognition's Questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1984; 52, 1090-1097.

Chambless, DL, Gracely EJ. Fear of fear and the anxiety disorders. *Cognitive Therapy and Research.* 1989. 13(1), 9-20.

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger G. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry.* 1987; 144(8):1030-6.

Choy Y. Managing side effects of anxiolytics. *Prof. Psychol.* 2007; 14(7):68–76.

Ciconelli RM, da Mota Falcao D, Ferraz MB. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. *J Rheumatol.* 2003; 30(2):379-85.

Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry.* 1994 Jun; 164(6):759-69.

Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behavior Research and Therapy.* 1986; 24, 461–470.

Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9:CD004366.

Coplan JD, Goetz R, Klein DF, Papp LA, Fyer AJ, Liebowitz MR, et al. Plasma cortisol concentrations preceding lactate-induced panic: psychological, biochemical, and physiological correlates. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55(2): 130-6.

Correia PR, Scorza FA, Gomes SS, Pansani A, Toscano-Silva M, de Almeida AC, Arida RM. Increased basal plasma brain-derived neurotrophic factor levels in sprint runners. *Neurosci Bull.* 2011; 27(5):325-9.

Coryell W, Noyes R. Placebo response in panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1988 Sep; 145(9):1138-40.

Craske MG, Pontillo DC. Cognitive biases in anxiety disorders and their effect on cognitive-behavioral treatment. *Bull Menninger Clin.* 2001 Winter; 65(1):58-77. Review.

Craske MG, Rauch SL, Ursano R, Prenoveau J, Pine DS, Zinbarg RE. What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety.* 2009; 26: 1066–85.

Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet.* 2016 Dec 17; Epub 2016 Jun 24.

- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013; 12: 137–48.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014; 13: 56–67.
- Danielsson L, Papoulias I, Petersson EL, Carlsson J, Waern M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: a controlled study. *J Affect Disord*. 2014; 168:98–106.
- Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, Schoder M, Steinberger K, Windhaber J, Imhof H, Katschnig H. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res*. 1996 Nov 25; 68(1):41-53.
- Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive-behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004; 61(10):1005–1013.
- Davis M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci*. 1992 Jan; 13(1):35-41. Review.
- De Oca BM, DeCola JP, Maren S, Fanselow MS. Distinct regions of the periaqueductal gray are involved in the acquisition and expression of defensive responses. *J Neurosci*. 1998; 18(9):3426-32.
- De Olmos J. Amygdaloid nuclear gray complex. In: Paxinos G, editor. The human nervous system. San Diego: Academic Press; 1990. p. 583-710.
- De Souza Moura AM, Lamego MK, Paes F, Ferreira Rocha NB, Simoes-Silva V, Rocha SA, de Sá Filho AS, Rimes R, Manochio J, Budde H, Wegner M, Mura G, Arias-Carrión O, Yuan TF, Nardi AE, Machado S. Effects of Aerobic Exercise on Anxiety Disorders: A Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14(9):1184-93.
- Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol*. 1991; 5:305-15.
- Degroot A, Treit D. Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems interact in the modulation of anxiety. *Neuroscience*. 2003; 117(2):493-501.
- Del-Ben CM. Transtorno de pânico. In: Hetem LAB, Graeff FG, organizadores. *Transtornos de ansiedade*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 207-30.
- Donges CE, Duffield R, Drinkwater, EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010; 42, 304–313.
- Dratcu L. Physical exercise: an adjunctive treatment for panic disorder? *Eur Psychiatry*. 2001 Sep; 16(6):372-4.
- Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005; 28(1):1–8.
- Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcome of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33:587–S597.
- Dunn JD, Whitener J. Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*. 1986; 42(3):211-7.
- Dupont A, Pinet F. Contribution of proteomic analysis to study cardiovascular physiopathology. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005 Nov-Dec; 63(6):611-7. Review. French.
- Esquivel G, Schruers K, Kuipers H, Griez E. The effects of acute exercise and high lactate levels on 35% CO₂ challenge in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106:394–397.

Farmer ME, Locke BZ, Mosciki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff LS. Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1998; 128:1340–1351.

Fasting K, Gronningsaeter, H. Unemployment, trait-anxiety and physical exercise. *Scandinavian Journal of Sports Science*. 1986; 8, 99–103.

Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009; 41(4):1149-60.

Faulkner J, Eston R. Overall and peripheral ratings of perceived exertion during a graded exercise test to volitional exhaustion in individuals of high and low fitness. *Eur J Appl Physiol*. 2007 Nov; 101(5):613-20. Epub 2007 Aug 11.

Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162(1):151–161.

Freedman RR, Ianni P, Ettedgui E, Puthenzath N. Ambulatory monitoring of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42(3):244-8.

Freiheit SR, Vye C, Swan R, Cady M. Cognitive–behavioral therapy for anxiety: is dissemination working? *Behav. Ther*. 2004; 27(2):25–32.

Frontera WR, David MD, David MS. Exercício físico e reabilitação. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

Furlan PM, DeMartinis N, Schweizer E, Rickels K, Lucki I. Abnormal salivary cortisol levels in social phobic patients in response to acute psychological but not physical stress. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(4):254-9.

Gaudlitz K1, Plag J, Dimeo F, Ströhle A. Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder. *Depress Anxiety*. 2015; 32(3):221-8.

Gelder MG, Marks IM. A Controlled Retrospective Study of Behaviour Therapy in Phobic Patients. *Br J Psychiatry*. 1965; 111:561-73.

Gentil V, Zilberman ML, Lobo D, Henna E, Moreno RA, Gorenstein C. Clomipramine-induced mood and perceived performance changes in selected healthy individuals. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; Jun; 27(3):314-5.

Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, Charney DS, Krystal JH. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Jun; 58(6):556-61.

Goisman RM, Goldenberg I, Vasile RG, Keller MB. Comorbidity of anxiety disorders in a multicenter anxiety study. *Compr Psychiatry*. 1995 Jul-Aug; 36(4):303-11.

Golden RN. Making advances where it matters: improving outcomes in mood and anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2004; 9 Suppl. 4(6):14–22.

Goldwater BC, Collis ML. Psychologic effects of cardiovascular conditioning: A controlled experiment. *Psychosomatic Medicine*. 1985; 47, 147–181.

Goodwin RD, Hoven CW, Lyons JS, Stein MB. Mental health service utilization in the United States. The role of personality factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002 Dec; 37(12):561-6.

Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*. 2003; 36:698–703.

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.

- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;493-505.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1989; 146(2):148-61.
- 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.
- Graeff FG, Brandao ML. Neurobiologia das doenças mentais. São Paulo: Lemos. 1993. 188 p.
- Graeff FG, Frederico G. Serotonin, periaqueductal gray matter and panic disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2009. São Paulo.
- Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz J Med Biol Res*. 1994; 27(4):811-29.
- Graeff FG. Neurotransmitters in the dorsal periaqueductal gray and animal models of panic anxiety. In: Briley M, File SE, editors. New concepts in anxiety. London: MacMillan; 1991. p. 288-312.
- Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hipocampal system. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: reprise. *Nebr Symp Motiv*. 1996;43:61-134.
- Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60(7):427-435.
- Griez E, van den Hout MA. Carbon dioxide and Anxiety: an experimental approach to a Clinical claim. Unpublished Doctoral Dissertation. 1984. Rijksuniversiteit, Maastricht, The Netherlands.
- Haarasilta LM, Marttunen MJ, Kapiro JA, Aro HM (2004) Correlates of depression in a representative nationwide sample of adolescents (15-19 years) and young adults (20-24 years). *Eur J Pub Health* 14:280-285
- Hamilton M The assessment of Anxiety states by rating. *Br J Med. Psychol* 32: 50-5, 1959.
- Hammer WM, Wilmore JH. An exploratory investigation in personality measures and physiological alterations during a 10-week jogging program. *J Sports Med Phys Fitness*. 1973;13(4):238-47.
- Hegel MT, Ferguson RJ. Psychophysiological assessment of respiratory function in panic disorder: evidence for a hyperventilation subtype. *Psychosom Med*. 1997 May-Jun;59(3):224-30.
- Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010; 170:321-331.
- Hetem LA, Graeff FG. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu; 435p. 2004.
- Heyward VH. Practical body composition assessment for children, adults, and older adults. *Int J Sport Nutr*. 1998 Sep; 8(3):285-307. Review.
- Hindenburg Melão Jr. *IMC na balança*. Ferrari São Paulo 2006
- Hirschfeld RMA. The clinical course of panic disorder and agoraphobia. In: Burrows Gd (Ed.) *Handbook of anxiety*. V.5. Amsterdam: Elsevier Science, 1990.
- Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):621-32.
- Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69(4):621-632.

Hovland A, Johansen H, Sjøbø T, Vøllestad J, Nordhus IH, Pallesen S, Havik OE, Martinsen EW, Nordgreen T. A Feasibility study on Combining Internet-Based Cognitive Behaviour Therapy with Physical Exercise as Treatment for Panic Disorder--Treatment Protocol and Preliminary Results. *Cogn Behav Ther*. 2015; 44(4):275-87.

Hunter LR, Schmidt NB. Anxiety psychopathology in African American adults: literature review and development of an empirically informed sociocultural model. *Psychol. Bull.* 2010; 136(2): 211–235.

Insel TR, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 748–51.

Insel TR, Cuthbert BN. Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 2015; 348: 499–500.

Ito LM, Noshirvani H, Basoglu M, Marks IM. Does exposure to Internal cues enhance exposure to external cues in Agoraphobia with panic? A pilot control study of self-exposure. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1995; 65:24-28.

Ito, LM. Abordagem cognitivo-comportamental do transtorno de pânico. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2001; 28(6), 313-317.

Jacobson, E. Progressive Relaxation. Chicago: University of Chicago, 1938.

Jacquart SD, Marshak HH, Dos Santos H, Luu SM, Berk LS, McMahon PT, et al. The effects of simultaneous exercise and psychotherapy on depressive symptoms in inpatient, psychiatric older adults. *Adv Mind Body Med*. 2014; 28(4):8–17.

James NW, Adams GM, Wilson AF. Determination of anaerobic threshold by ventilatory frequency. *Int J Sports Med*. 1989 Jun; 10(3):192-6.

Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest*. 2001 Jul; 120(1):81-7.

Katon W. Panic disorder: relationship to high medical utilization, unexplained physical symptoms, and medical costs. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 10:11-8; discussion 19-22.

Keeley JW, Reed GM, Roberts MC, et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems field study strategies for ICD-11 mental and behavioral disorders. *Am Psychol*. 2016; 71: 3–16

Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):812-24.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005; 62(6):617–627.

Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen HU. Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010; 2: 21–35.

Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Sep; 55(9):801-8.

Kim KS, Kwon HJ, Baek IS, Han PL. Repeated short term (2h×14d) emotional stress induces lasting depression like behavior in mice. *Exp Neurobiol*. 2012; 21:16-22.

Kim KS, Lee KW, Baek IS, Lim CM, Krishnan V, Lee JK, Nestler EJ, Han PL. Adenylyl cyclase-5 activity in the nucleus accumbent regulates anxiety-related behavior. *J Neurochem*. 2008; 107:105-115.

Klein DF. Panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry*. 1993 Dec; 163:835-7.

Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, Castillo MC, Reighard AE, Vanderah E. Aerobic exercise, but not flexibility/ resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006; 20, 201–209.

Kroeze S, van Den Hout MA. Selective attention for hyperventilatory sensations in panic disorder. *J Anxiety Disord*. 2000 Nov-Dec; 14(6):563-81.

Krystal JH, Deutsch DN, Charney DS. The biological basis of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 10:23-31; discussion 32-3. Review.

Lampinen P, Heikkinen RL, Ruoppila I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up study. *Prev Med*. 2000; 12:113–180.

Lecci A, Borsini F, Volterra G, Meli A. Pharmacological validation of a novel animal model of anticipatory anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990; 101:255-261.

LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci*. 1990; 10(4):1062-9.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci*. 1988 Jul; 8(7):2517-29.

LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Sci Am*. 1994; 270(6):50-7.

Lee K, Noda Y, Nakano Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Furukawa TA. Interoceptive hypersensitivity and interoceptive exposure in patients with panic disorder: specificity and effectiveness. *BMC Psychiatry*. 2006 Aug; 16 6:32.

Leuner B, Gould E. Structural plasticity and hippocampal function. *Annu Rev Psychol*. 2010; 61:111-140, C1-3.

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.

Linares IM, Trzesniak C, Chagas MH, Hallak JE, Nardi AE, CrippaJA. Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34(1):101-11.

Lion LS. Psychological effects of jogging: a preliminary study. *Percept Mot Skills*. 1978;47(3 Pt 2):1215-8.

Long BC, van Stavel R. Effects of exercise training on anxiety. A meta-analysis. *Journal of Applied Sport Psychology*. 1995; 7, 167–189.

Lotufo-Neto F, Ito LM. Transtorno de pânico com agorafobia, In: Ito, L.M. (ed.) *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos psiquiátricos*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1997.

Lucia A, Esteve-Lanao J, Oliván J, Gómez-Gallego F, San Juan AF, Santiago C, Pérez M, Chamorro-Viña C, Foster C. Physiological characteristics of the best Eritrean runners-exceptional running economy. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006 Oct; 31(5):530-40.

Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Piedade R, Ribeiro P, Nardi AE, Arias-Carión O. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? *Neuropharmacology*. 2012; 62:125-34.

Manger TA, Motta RW. The impact of an exercise program on posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression. *Int J Emerg Ment Health*. 2005;7(1):49-57.

Marcus BH, Albrecht AE, King TK, et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med*. 1999; 159(11):1229–1234.

- Marks I, Lovell K, Noshirvani H, Livanou M, Thrasher S. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive-restructuring: a controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998; 55(4):317–325.
- Marks I. Treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1129–1130.
- Marks IM. Fears, phobias and rituals. Oxford: Oxford University, 1987.
- Martinez JM, Papp LA, Coplan JD, Anderson DE, Mueller CM, Klein DF, et al. Ambulatory monitoring of respiration in anxiety. *Anxiety*. 1996; 2(6):296-302.
- Martins RA, Neves AP, Coelho-Silva MJ, Verissimo MT, Teixeira, AM. The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults. *European Journal of Applied Physiology*. 2010; 110, 161–169.
- Martinsen EW, Strand J, Paulsson G, Kaggstad J. Physical fitness level in patients with anxiety and depressive disorders. *Int J Sports Med*. 1989; 10(1):58-61.
- Martinson, EW, Hoffart A, Solberg O. Comparing aerobic and non-aerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: a randomized trial. *Compr Psychiatry*. 1989; 30:324-31.
- Martinson, EW. Physical activity and depression: Clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; Suppl 377:23-27.
- Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):566-8
- Mavissakalian M, Perel J, Guo S. Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2002; 22(2):155–161.
- McDonald DG, Hogdon JA. *The psychological effects of aerobic fitness training: Research and theory*. New York: Springer-Verlag, 1991.
- McEntee DJ, Halgin RP. Cognitive group therapy and aerobic exercise in the treatment of anxiety. *J Coll Stud Psychother*. 1999; 13(3):39–58.
- McGauch JL, Weinberger NM, Whalen RE. Psicobiologia - As bases biológicas do comportamento. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos. 414 p. 1977.
- McNaughton N, Corr PJ. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 May;28(3):285-305. Review.
- McNaughton N, Gray JA. Anxiolytic action on the behavioral inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affect Disord*. 2000; 61(3):161-76.
- Merom D, Phongsavan P, Wagner R, et al. Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders – a pilot group randomized trial. *J. Anxiety Disord*. 2008; 22(6):959–968. Exercise augmentation to cognitive behavioral therapy outperformed active placebo in anxiety disorder patients.
- Meyer T, Brooks A, Bandelow B, Hillmer-Vogel U, Rüther E. Endurance training in panic patients: spiroergometric and clinical effects. *Int J Sports Med*. 1998 Oct; 19(7):496-502.
- Mezzasalma MA, Valença AM, Lopes FL, Nascimento I., Zin WA, Nardi AE. Neuroanatomia do Transtorno de Pânico. *Rev. Br Psiquiatr*. 2004; 26(3): 202-6.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*. 2003; 70:83-244.
- Mineka S, Oehlberg K. The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychol (Amst)*. 2008 Mar; 127(3):567-80. Review.
- Morris M, Steinberg H, Sykes EA, Salmon P. Effects of temporary withdrawal from regular running. *J Psychosomat*. 1990; Res 33:47–61.

Moses J, Steptoe A, Mathews A, Edwards S. The effects of exercise training on mental wellbeing in the normal population: A controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 1989; 33, 47–61.

Motl RW, Birnbaum AS, Kubik MY, Dishman RK. Naturally occurring changes in physical activity are inversely related to depressive symptoms during early adolescence. *Psychosom Med*. 2004; 66:336–342.

Mowrer OH. New directions in the understanding and management of depression. *Int Psychiatry Clin*. 1969; 6(3):317-60.

Muller B, Armstrong HE. A further note on the running treatment for anxiety. *Psychother Theory Res Pract*. 1975; 12:385–387.

Muotri RW, Bernik MA, Neto FL. Misinterpretation of the Borg's Rating of Perceived Exertion Scale by patients with panic disorder during ergospirometry challenge *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2017; 3: e000164.

Mura G, Moro MF, Patten SB, Carta MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. *CNS Spectr*. 2014; 19(6):496–508.

Muris P, Merckelbach H, Gadet B, Moulaert V. Fears, worries, and scary dreams in 4- to 12-year-old children: their content, developmental pattern, and origins. *J Clin Child Psychol*. 2000; 29: 43–52.

Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol*. 1991 May; 17(6):1334-42.

Nardi AE, Fontenelle LF, Crippa JA. New trends in anxiety disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 Jun;34 Suppl 1:5-6.

Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. Panic disorder and hyperventilation. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(4):932-6.

National Institute for Health and Care Excellence. Anxiety disorders. London: *National Institute for Health and Care Excellence*, 2014.

Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, Eckelman W, Herscovitch P, Charney DS, Drevets WC. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci*. 2004 Jan 21; 24(3):589-91.

Noble BJ, Noble JM. Perceived exertion: The measurement. In J.L. Duda (Ed.), *Advances in sport and exercise psychology measurement*. 1998 (pp. 351 - 360).

Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effects of physical activity and exercise training on psychological stress and well-being in an adolescent population. *Journal of Psychosomatic Research*. 1992; 36, 55–65.

O'Connor PJ, Petruzzello SJ, Kubitz KA, Robinson TL. Anxiety responses to maximal exercise testing. *Br J Sports Med*. 1995;29(2):97-102.

Orwin A. Treatment of situational phobia—a case for running. *Br J Psychiatry*. 1974; 125:95–98.

Otto MW, Smits JAJ. Exercise for Mood and Anxiety: Proven Strategies for Overcoming Depression and Enhancing Well-Being. 2011 NY, USA Oxford University Press Reviews evidence for exercise interventions for anxiety.

Overton SL, Medina SL. The stigma of mental illness. *J. Couns. Dev*. 2008; 86(2):143–151.

Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon Dioxide Hypersensitivity, Hyperventilation, and Panic Disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1993; 150(8): 1149-57.

- 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. Comment in: *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):667-8.
- Pardon MC. Role of neurotrophic factors in behavioral processes: implications for the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders. *Vitam Horm*. 2010; 82:185-200.
- Pavlov, IP. Conditioned Reflexes. London, UK: Oxford University Press; 1927.
- Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med*. 1991; 11(3):143-82.
- Phongsavan P, Merom D, Wagner R, Chey T, von Hofe B, Silove D, Bauman A. Process evaluation in an intervention designed to promote physical activity among adults with anxiety disorders: evidence of acceptability and adherence. *Health Promot J Austr*. 2008 Aug; 19(2):137-43.
- Pitts FN Jr, McClure JN Jr. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N. Engl. J. Med*. 1967; 277(25):1329–1336.
- Powers MB, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: a meta-analysis. *J. Anxiety Disord*. 2008; 22(3):561–569.
- Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin. Psychol. Rev*. 2010; 30(6):635–641.
- Powers MB, Sigmarsson SR, Emmelkamp PMG. A meta-analytic review of psychological treatments for social anxiety disorder. *Int. J. Cognitive Ther*. 2008; 12:94–113.
- Price JL, Amaral DG. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci*. 1981; 1(11):1242-59.
- Pyke RE, Greenberg HS. Norepinephrine challenges in panic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1986; 6(5):279-85.
- Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):56-72. Epub 2007 Sep 19. Review.
- Raglin JS, Turner PE, Eksten F. State anxiety and blood pressure following 30 min of leg ergometry or weight training. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(9):1044-8.
- Rapee RM, Ancis JR, Barlow DH. Emotional reactions to physiological sensations: panic disorder patients and non-clinical Ss. *Behav Res Ther*. 1988; 26(3):265-9.
- Rashid M. A decade of adult intensive care unit design: a study of the physical design features of the best-practice examples. *Crit Care Nurs Q*. 2006 Oct-Dec; 29(4):282-311.
- Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger JP. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb; 184:147-52.
- Rivas-Vazquez RA. Benzodiazepines in contemporary clinical practice. *Prof. Psychol: Res. Pr*. 2003; 34(3):324–328.
- Rosen CS, Chow HC, Finney JF, et al. VA practice patterns and practice guidelines for treating posttraumatic stress disorder. *J. Trauma. Stress*. 2004; 17(3):213–222.
- Ruuskanen JM, Ruoppila I. Physical activity and psychological well-being among people aged 65–84 years. *Age Ageing*. 1995; 24:292–296.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 2005 Jun 21; 16(9):927-31.

Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. *Clin Psychol Rev.* 2001;21(1):33-61.

Santos-Silva PR, Fonseca AJ, Castro AW, Greve JM, Hernandez AJ Reproducibility of maximum aerobic power (VO₂max) among soccer players using a modified heck protocol. *Clinics (Sao Paulo).* 2007 Aug; 62(4):391-6.

Selye H. Stress without distress. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1974.

Sexton H, Maere A, Dahl NH. Exercise intensity and reduction of neurotic symptoms: a controlled follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; Suppl 80:231-35.

Sharp MW, Reilley RR. The relationship of aerobic physical fitness to selected personality traits. *J Clin Psychol.* 1975; 31(3):428-30.

Sheehan D, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59(Suppl 20):22-33.

Shephard RJ, Bouchard C. Relationship between perceptions of physical activity and health - related fitness. *J Sports Med Phys Fitness.* 1995; 35(3):149-58.

Shephard RJ. Some further comments on 'cardiac frequency in relation to aerobic capacity for work'. *Ergonomics.* 1971 May; 14(3):425-6.

Shin LM, Handwerker K. Is posttraumatic stress disorder a stress-induced fear circuitry disorder? *J Trauma Stress.* 2009 Oct;22(5):409-15. doi: 10.1002/jts.20442. Epub 2009 Sep 9. Review.

Singer RN. Contemporary perspectives on sport psychology. *J Sports Med Phys Fitness.* 1993; 33(1):1-12.

Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, Powers MB, Behar E, Otto MW. Reducing anxiety sensitivity with exercise. *Depress. Anxiety.* 2008; 25(8):689–699.

Smits JA, Hofmann SG. A meta-analytic review of the effects of psychotherapy control conditions for anxiety disorders. *Psychol. Med.* 2009; 39(2):229–239.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The state-trait anxiety inventory. Test manual for form X (self-evaluation questionnaire). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.

Stampfl TG and Levis DJ Essentials of Implosive-therapy: A learning Theory Based Psychodynamic Behavioral Therapy. *J. Abn. Psychology,* 1967; 72:469-503.

Steptoe A, Butler N. Sports participation and emotional wellbeing in adolescents. *Lancet.* 1996; 347:1789–1792.

Steptoe A, Edwards S, Moses J, Mathews A. The effects of exercise training on mood and perceived coping ability in anxious adults from the general population. *Journal of Psychosomatic Research.* 1989; 33, 537–547.

Strohle A, Feller C, Onken M et al. The acute antipanic activity of aerobic exercise. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:2376–2378.

Svedahl K, MacIntosh BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Can J Appl Physiol.* 2003 Apr; 28(2):299-323.

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.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan; 37(1):153-6.

- Thirlaway K, Benton D. Participation in physical activity and cardiovascular fitness have different effects on mental health and mood. *J Psychosom Res.* 1992; 36:657–665.
- Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci.* 1992 Dec;17(4):338-45.
- Twenge JM, Gentile B, De Wall CN, Ma D, Lacefield K, Schurtz DR. Birth cohort increases in psychopathology among young Americans, 1938–2007: a cross-temporal meta-analysis of the MMPI. *Clin Psychol Rev.* 2010; 30: 145–54.
- Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin WA. Carbon dioxide-induced panic attacks: clinical-phenomenologic study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23(1):1-20.
- Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med.* 2008; 10:128-140.
- Veltman DJ, Van Zijderveld GA, Van Dyck R. Epinephrine infusions in panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 1996; 39(2):133-40.
- Wang PS, Demler O, Kessler RC. Adequacy of treatment for serious mental illness in the United States. *Am. J. Public Health.* 2002; 92(1):92–98.
- Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62(6):629–640.
- Wasserman K. Evaluation of dyspnea using the exercise test. *Pneumonol Pol.* 1987 Nov-Dec; 55(11-12):495-8
- Welkowitz LA, Papp LA, Cloitre M, Liebowitz MR, Martin LY, Gorman JM. Cognitive-behavior therapy for panic disorder delivered by psychopharmacologically oriented clinicians. *J Nerv Ment Dis.* 1991; 179(8):473-7.
- WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: *World Health Organization*, 1993.
- Wiggins DK. The history of psychology of sport in North America. In: Silva JM, Weinberg R, editors. *Psychological foundations of sport*. Champaign, Illinois: Human Kinetics; Cap. 1. 1984.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21:655–79.
- Wolpe J. *The Practice of Behavior Therapy*, 2nd edn. Pergamon Press, New York, 1973.
- Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks: behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44(4):365-75.
- Woods SW, Leeman E, Frosch E. The relationship between panic disorder and major depression: a new family study. *Archives General Psychiatry.* 1993; 50: 767-775, 1993.
- World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: *World Health Organization*; 2017.
- Zimmermann P, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Kessler RC, Lieb R. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol Med.* 2003 Oct; 33(7):1211-22.
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE. Cannabis sativa: the plant that can induce unwanted effects and treat them. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(Suppl1): 1-2.