ÂNGELO GERALDO JOSÉ CUNHA

Asma, ansiedade e alterações de equilíbrio: a conexão pulmão-cérebro-labirinto

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

Programa de: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Patrocínio Tenório Nunes

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cunha, Ângelo Geraldo José
Asma, ansiedade e alterações de equilíbrio : a conexão pulmão-cérebro-labirinto / Ângelo Geraldo José Cunha. -- São Paulo, 2012.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos.
Orientadora: Maria do Patrocínio Tenório Nunes.

Descritores: 1.Asma 2.Ansiedade 3.Equilíbrio postural 4.Escalas de graduação psiquiátrica

USP/FM/DBD-002/12

DEDICATÓRIA

Para Sônia, Amarildo, Dra. Vera, Cristóvão, Mirtes,
Marcos e Geovânia. Devo-lhes o retorno à vida.

AGRADECIMENTOS

Para conseguir finalizar este trabalho, precisei da colaboração de inúmeras (certamente mais de uma centena) pessoas. Para citá-las individualmente, correria o risco de a memória me trair. Sou bastante grato a todos, do mais humilde colaborador aos professores com máxima titulação. Prefiro generalizar. Assim não corro o risco de cometer ingratidões.

Primeiramente, Deus acima de tudo.

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria do Patrocínio Tenório Nunes (“Patrô”), que apostou em mim em um momento crítico da minha carreira.

Ao Prof. Dr. Renato Ramos, que deu dicas preciosas, juntamente com a Mestra Catarina Boffino, cuja ajuda nas posturografias foi crucial.

À Dra. Regina Carvalho e equipe do ambulatório de asma do HC, que abriram as portas do referido ambulatório.

Aos Drs. Alberto Cukier e Maria Lúcia Bueno, participantes da qualificação, que me ajudaram, muito, a lapidar a tese.

À minha família, bem representada por Fernanda, Marta e Tia Cunha, pela motivação.

Aos amigos e colegas (muitos, felizmente), pela força e incentivo. Milca, Francisca, Cristóvão e Mirtes são ótimos exemplos.

Aos pacientes entrevistados, pela concessão de informações valiosas.

Aos colaboradores que participaram como voluntários (funcionários do Hospital das Clínicas como um todo) que, com boa intenção, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer àqueles que tentaram me desanimar. Felizmente foram poucos. Foi graças a eles que, nos momentos de fraqueza, consegui reunir forças para seguir em frente.

E valeu a pena.

“Não são as respostas que movem o mundo. São as perguntas”
Chamada do Canal Futura de televisão

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim”
Chico Xavier

“Homem, conhece-te a ti mesmo!”
Filosofia grega inscrita no oráculo de Delfos

NORMALIZAÇÃO 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. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO 1

1.1 – Os transtornos de ansiedade 2

1.2 – Ansiedade e asma 7

1.3 – Ansiedade e distúrbios do equilíbrio 12

1.4 – Asma, ansiedade e distúrbios do equilíbrio 15

2 OBJETIVOS 16

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 18

3.1 – Sujeitos 19

3.2 – Avaliação da ansiedade 21

3.3 – Posturografia dinâmica 22

3.4 – Análise estatística 28

4 RESULTADOS 29

4.1 – Escores de ansiedade 30

4.2 – Escores de equilíbrio da posturografia dinâmica 33

4.3 – Correlação entre escores de ansiedade e de equilíbrio 37

5 DISCUSSÃO 39

6 CONCLUSÕES 47

7 ANEXOS 49

8 REFERÊCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53

Cunha, AGJ. *Asma, ansiedade e alterações de equilíbrio: a conexão pulmão-cérebro-labirinto* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: Correlações significativas entre asma e ansiedade e entre ansiedade e distúrbios do equilíbrio têm sido consistentemente descritas. Estas observações sugerem que as anormalidades de equilíbrio também podem estar presentes em pacientes asmáticos, embora ainda não existam estudos envolvendo asma, ansiedade e desequilíbrio postural. Esta questão é clinicamente importante porque déficits posturais não tratados potencialmente podem piorar o prognóstico da asma, desencadeando a ansiedade e, conseqüentemente, sintomas respiratórios. Este estudo exploratório tem como objetivo avaliar a eficiência do controle postural em pacientes com asma e sua possível correlação com sintomas de ansiedade. **MÉTODOS:** 41 indivíduos com asma controlada persistente e 41 controles, pareados por idade e sexo, foram comparados. Sintomas de ansiedade foram avaliados pelo Inventário de Estado-Traço de Ansiedade de Spielberger (IDATE). O controle do equilíbrio foi avaliado pela posturografia dinâmica, que avalia o deslocamento do centro de pressão (CoP) do corpo sobre uma plataforma de pressão, gerando escores de equilíbrio e suas variáveis cinéticas, como área e velocidade de deslocamento do CoP em sentidos látero-lateral e ântero-posterior. **RESULTADOS:** O grupo asma apresentou escores significativamente maiores no IDATE-Estado (46,8 ± 11,38 vs 38,2 ± 13,16; t = 2,89, p = 0,005) e no IDATE-Traço (50,1 ± 13,60 versus 37,9 ± 12,67; t = 4,22, p <0,001). Na posturografia dinâmica, o teste t de Student evidenciou pior desempenho dos asmáticos nos escores de equilíbrio e na área de deslocamento do CoP, porém o teste de correlação de Pearson não evidenciou associação entre maiores escores de ansiedade com menores escores de equilíbrio (r < 0,3 em todas as condições avaliadas). **CONCLUSÃO:** As anormalidades de equilíbrio parecem frequentes em pacientes com asma, porém de forma independente da presença de sintomas de ansiedade. No entanto, a presença de disfunção vestibular, ainda que subclínica, pode ter um grande impacto no prognóstico desses pacientes. Estes achados sugerem que queixas relacionadas com o desequilíbrio devem ser investigadas em asmáticos, principalmente naqueles que representem níveis mais elevados de ansiedade.

Descritores: asma, ansiedade, equilíbrio postural, escalas de graduação psiquiátrica.

Cunha, AGJ. *Asthma, anxiety and balance disorders: the lung-brain-labyrinth connection* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUCTION: Significant correlations between asthma and anxiety and between anxiety and balance disorders have been consistently described. These observations suggest that equilibrium abnormalities can also be present in asthmatic patients. This issue is clinically important because untreated postural deficits can potentially worse the prognosis of asthma by triggering anxiety and, consequently, respiratory symptoms. This exploratory study aims to evaluate the efficiency of postural control in asthma patients and its possible correlation with anxiety symptoms. **METHODS**: 41 subjects with persistent controlled asthma and 41 controls, matched for age and sex, were compared. Anxiety symptoms were evaluated by the Spielberger's Inventory of State-Trait Anxiety (STAI). The balance control was assessed by dynamic posturography, which assesses the displacement of center of pressure (CoP) of the body on a platform of pressure, generating scores of balance and their kinetic variables such as area and speed of displacement of the CoP in lateral and anteroposterior directions. **RESULTS**: The asthma group had significantly higher scores in STAI–State (46.8 ± 11,38 versus 38.2 ± 13,16; *t* = 2,89; p=0,005) and in STAI-Trait (50.1 ± 13,60 versus 37.9 ± 12,67; t = 4,22; p<0,001). In dynamic posturography, the Student *t* test showed worst performance of asthmatics in balance scores and in the area of the CoP displacement, but the Pearson correlation test showed no association between higher anxiety scores with lower balance scores (*r* <0.3 in all conditions evaluated). **CONCLUSION**: Balance abnormalities seems frequent in asthma patients independently from the presence of anxiety symptoms. However, the presence of vestibular dysfunction, working via anxiety provocation, may have a major impact in the prognosis of these patients. These findings suggest that disequilibrium related complaints must be investigated in asthmatic patients mainly in those presenting higher levels of anxiety.

Descriptors: asthma, anxiety, postural balance, psychiatric status rating scales.

1 - INTRODUÇÃO

1. – INTRODUÇÃO

O presente estudo avaliou o desempenho do equilíbrio postural em indivíduos portadores de asma controlada, tendo a ansiedade como co-fator.

As questões levantadas partiram do pressuposto de que a ansiedade está intimamente relacionada tanto aos transtornos do equilíbrio quanto à asma, e a dúvida é se a asma pode também se expressar com desequilíbrio postural, ainda que de forma subclínica, e se as alterações encontradas no equilíbrio são proporcionais ao grau de ansiedade neste grupo de pacientes.

Ou seja, busca uma possível conexão entre o pulmão, as emoções e o equilíbrio postural.

1.1 – OS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

1.1.1 – Conceito e critérios diagnósticos

A ansiedade faz parte do cotidiano humano, sendo benéfica enquanto estímulo à ação. O estudo da ansiedade remonta à filosofia da Antiguidade Clássica. Para Sócrates, o homem sofre de angústia porque ele não conhece sequer a si mesmo; para Platão, é porque ele vive inconscientemente em uma caverna escura[1,2].

Trata-se de uma condição afetiva de difícil delimitação teórica, até mesmo na origem da palavra ansiedade, traduzida do termo alemão “angst”,

que significa tanto angústia quanto medo[3]. Freud criou o termo neurose de angústia[4], substituído por transtorno de ansiedade a partir da 9ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-9). Atualmente o transtorno de ansiedade generalizada está inserido no bloco *Transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes*, da 10ª edição da CID[5], sendo codificada como F41.1 e descrita como “angústia generalizada que persiste por semanas ou meses, com sentimentos exacerbados de nervosismo, tremores, tensão muscular, tontura, medos e outras preocupações”, resultando em sofrimento significativo do paciente.

A psiquiatria utiliza ainda o Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM) da Associação Americana de Psiquiatria (APA), atualmente em sua 4ª edição (DSM-IV)[6,7], cuja principal diferença em relação à CID é a delimitação temporal dos sintomas, que devem estar presentes de forma contínua por mais de 6 meses.

Assim sendo, o diagnóstico dos transtornos de ansiedade é eminentemente clínico, auxiliado pelos critérios da CID e/ou do DSM. Normalmente são quadros atendidos primeiramente por clínicos gerais e na atenção básica de saúde, e quando as manifestações subjetivas de ansiedade são as queixas principais, o diagnóstico é realizado corretamente em até 95% dos casos[8], mas quando há comorbidades (como depressão, mania, fobias e dependência química, por exemplo), presentes em até 90% dos casos, o diagnóstico correto cai pela metade[9,10].

A ansiedade pode ser quantificada por meio de escalas, como o Inventário de Ansiedade Estado-Traço (IDATE) e as escalas de Hamilton e

Beck, dentre outras, utilizadas principalmente para monitorização terapêutica. Para serem válidas, devem ter o pré-requisito reprodutibilidade[11,12]. Para o Brasil, há ainda a necessidade de tradução e adaptação ao nosso meio[13].

1.1.2. Epidemiologia, impacto social e custos

Estudos populacionais como o Epidemiologic Catchment Area[14], o National Comorbidity Study[15] e o Office of Population Censures and Surveys[16] estimaram a prevalência dos transtornos ansiosos em quase 10% da população geral, acometendo principalmente adultos em idade economicamente ativa, sendo que cerca de 20% dos pacientes permanecem cronicamente doentes, gerando grande impacto nos indicadores de qualidade de vida[17,18].

No Brasil, o Estudo Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica[19] encontrou prevalências de 19% em São Paulo, 33,7% em Porto Alegre e 34,1% em Brasília, considerando todos os transtornos de ansiedade.

A maioria dos casos se inicia na 2ª e 3ª décadas de vida, com taxas de remissão inferiores a 50% em 5 anos. A prevalência aumenta com a idade, é mais comum em mulheres, casados e desempregados e são os transtornos psíquicos mais comuns em atenção básica de saúde[20,21,22].

É um tema que vem despertando interesse na pesquisa clínica, sendo crescente o número de artigos publicados sobre o tema. Em acesso ao

portal eletrônico www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed[23], buscou-se o número de artigos científicos publicados sobre ansiedade entre as décadas de 60 e 00. Utilizando-se o termo *anxiety,* os resultados podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1 – N° de publicações sob o termo *anxiety*, por década

Década	**N° de artigos**
60 (01/01/1961 – 01/12/1970)	4.703
70 (01/01/1971 – 01/12/1980)	10.673
80 (01/01/1981 – 01/12/1990)	17.258
90 (01/01/1991 – 01/12/2000)	27.582
00 (01/01/2001 – 01/12/2010)	56.685

FONTE: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed[23]. Acesso em 26/01/2011

Aproximadamente 30% da população adulta dos Estados Unidos apresentam algum transtorno psiquiátrico, com a ansiedade representando 1/3 dos casos. Em 1994, o custo total estimado para transtornos de ansiedade foi de 65 bilhões de dólares[24,25].

1.1.3 – Neurofisiologia

As bases neurais da ansiedade têm relação com mecanismos reguladores do comportamento de defesa. Em psiquiatria, os transtornos de ansiedade são um dos grupos mais bem estudados em suas bases biológicas, principalmente o transtorno do pânico (TP), que pode ser provocado e avaliado em situação experimental[26,27]. São apresentadas a seguir algumas teorias biológicas dos transtornos de ansiedade.

- **Hipersensibilidade do sistema límbico:** a ansiedade pode ter

origem em algum ponto hipersensível deste circuito, também denominado *neurocircuito do medo,* centralizado na amígdala. O córtex pré-frontal, responsável por ativar o sistema de ataque ou defesa, recebe impulsos somáticos, visuais e auditivos e os envia ao hipotálamo e amígdala, que deflagram a resposta efetora que, se exacerbada, gera ansiedade[28,29].

- **Modulação neurotransmissora desregulada:** é pouco provável que a ansiedade seja decorrente de alterações em um único sistema de neurotransmissão. A serotonina é considerada o principal neurotransmissor envolvido no transtorno, mas estudos envolvendo a depleção de triptofano, precursor da serotonina, na dieta não induziram ansiedade[30,31]. Estudos que avaliaram o papel da adrenalina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e neuropeptídeos na fisiopatologia da ansiedade também foram inconclusivos[32,33,34,35].

- **Hiper-reatividade do *locus ceruleus:*** a estimulação elétrica do *locus ceruleus* produz uma reação marcante de medo, enquanto sua ablação torna o animal apático[36]. É possível induzir ataques de pânico em susceptíveis por inalação de CO_2 ou infusão venosa de lactato de sódio. A hipótese é que estes pacientes possuem quimiorreceptores hipersensíveis ao CO_2 no *locus ceruleus,* cuja estimulação deflagraria a resposta do medo, via noradrenalina[37,38,39,40].

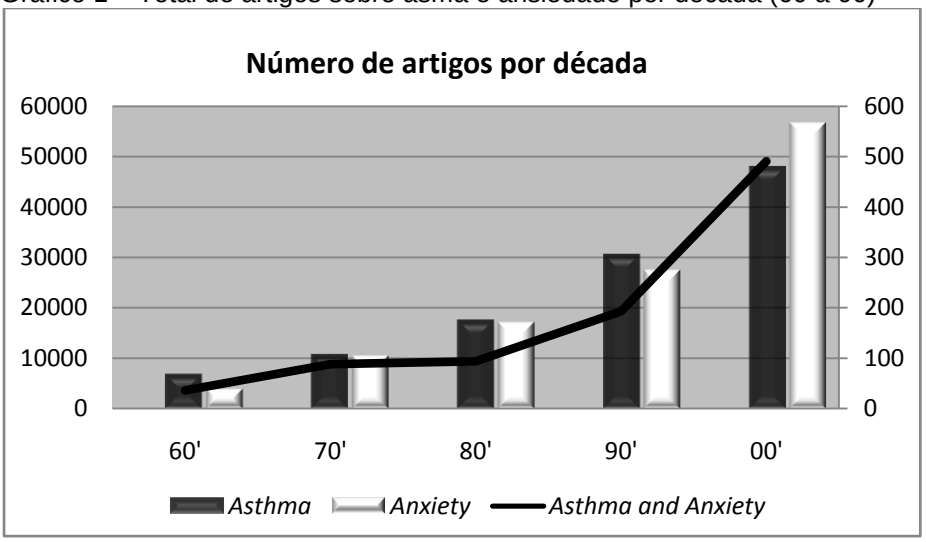
- **Bases genéticas:** estudos familiares e de gêmeos corroboram a

presença de uma influência genética nos transtornos de ansiedade. Há um risco até 10 vezes superior entre familiares com transtorno do pânico e até 7 vezes para o transtorno de ansiedade generalizada[41,42].

1.2 – ANSIEDADE E ASMA

A asma somente tem sido reconhecida como problema de saúde pública nos últimos 40 anos, em parte devido à falta de padronização dos critérios diagnósticos nos primeiros anos de pesquisa. Assim como na ansiedade, o número de artigos publicados sobre asma também cresce significativamente, conforme pode ser visualizado no gráfico abaixo.

Gráfico 1 – Total de artigos sobre asma e ansiedade por década (60 a 00)



FONTE: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed[23]. Acesso em 26/01/2011

1.2.1 – Asma: definição e epidemiologia

A asma é um transtorno inflamatório crônico das vias aéreas em que diversos tipos celulares (mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais) desempenham uma função. Em susceptíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de broncoespasmo, revertidos espontaneamente ou com tratamento[43].

Sua prevalência está aumentando em todo mundo, em concomitância com outras doenças alérgicas, sendo mais comum em países do ocidente. Estima-se em cerca de 300 milhões o número de asmáticos no mundo, causando cerca de 250.000 mortes por ano[43,44,45,46]. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) encontrou taxas que variaram de 1,6% nos países do Leste Europeu, Indonésia, Grécia, Índia e Etiópia a mais de 20% no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia[47].

Nos Estados Unidos, a mortalidade por asma aumentou de 14,4 por milhão em 1980 para 21,9 por milhão em 1995. A mesma tendência se aplica às hospitalizações, que aumentaram cerca de 50% entre os adultos e mais de 200% em crianças entre 1965 e 1984. Atualmente esta taxa apresenta-se estável, com tendência à diminuição, possivelmente relacionada à melhor padronização de uso de corticóides inalatórios[48,49]. Tais números se refletem nos gastos públicos com a asma, estimados em 7,4 bilhões de Dólares somente no ano de 1998 nos Estados Unidos[50].

No Brasil, asma é a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a terceira entre crianças. Há indícios de que a

prevalência esteja aumentando. Em 1996, os gastos do SUS com internações foram de 76 milhões de Reais, o terceiro maior valor gasto com uma única doença. Na prevalência global, o Brasil aparece em 8º lugar, com uma média de 20% na prevalência[51].

1.2.2 – Fisiopatologia da ansiedade na asma

Apesar de não haver uma “personalidade asmática”, há significativa associação entre asma e emoções negativas, sendo a ansiedade e a depressão as principais. Asmáticos tendem a expressar emoções negativas como angústia, ansiedade e distúrbios de ajustamento. Por exemplo, o pânico é duas a oito vezes mais comum entre os asmáticos[52,53].

A seguir são apresentadas algumas teorias sobre os mecanismos da ansiedade na asma.

- **O sistema nervoso autônomo como mediador:** na asma há hiper-responsividade simpática alfa-adrenérgica e parassimpática (colinérgica), que aumentam o tônus da musculatura lisa brônquica. Estados de ansiedade aguda (emoções intensas) aumentam a tensão dos músculos faciais, e esta resposta se correlaciona positivamente com aumento na resistência das vias aéreas, por arco reflexo entre aferência trigeminal e eferência vagal[52].

- **Hiporresponsividade do córtex insular à dispneia:** a correta percepção do início e severidade da dispneia na asma é crucial para o pronto tratamento do broncoespasmo. A indução de dor e desconforto respiratório em asmáticos evidenciou diminuição na percepção sensorial destes estímulos através da redução da atividade do córtex insular, possivelmente secundária ao aumento da atividade da substância cinzenta periaquedutal, conhecida por sua função antinociceptiva. Este fenômeno pode representar uma baixa adaptação dos asmáticos a situações crônicas de estresse e dor, sendo proporcional ao tempo de doença[54,55].

- **Resposta imunológica como mediadora da ansiedade:** uma recente ciência, a neuropsicoimunologia, começou a evidenciar a correlação entre estresse emocional e disfunção imunológica. Já se evidenciou diminuição na atividade de linfócitos T e células Natural Killer em situações de estresse intenso[56].

Atualmente já está bem estabelecida a influência da inflamação sistêmica de baixo grau, crônica, na fisiopatologia de doenças como obesidade e coronariopatia. Pitsavos et al.[57] evidenciaram correlação positiva entre escores de ansiedade e expressão de marcadores inflamatórios e da coagulação (Proteína C Reativa, Fator de Necrose Tumoral Alfa – TNFα, Interleucina 6, homocisteína e fibrinogênio).

O estresse pode induzir piora na asma. Alguns dos mecanismos propostos são uma parcial responsividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nos asmáticos e a produção excessiva de neurotrofinas e

neuropeptídeos nas vias aéreas, que também exercem efeito sobre o sistema nervoso central. As neurotrofinas, produzidas pelas fibras C do nervo vago, pertencem ao sistema excitatório não-adrenérgico, não-colinérgico (e-NANC), cujo estímulo induz a reação alérgica por ativação de células imunológicas e a liberação das taquicininas Substância P, Neurocininas A (NKA) e B (NKB) e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), resultando em broncoconstricção, produção de muco e aumento da permeabilidade vascular. Além destes efeitos locais, são gerados ainda reflexos centrais. Este processo foi denominado inflamação neurogênica[58]. Assim, a intensa comunicação entre fibras nervosas e células imunológicas através de neuropeptídeos e neurotrofinas tem sido identificada como um dos fatores que promovem a manutenção da hiper-reatividade e inflamação crônica das vias aéreas na asma.

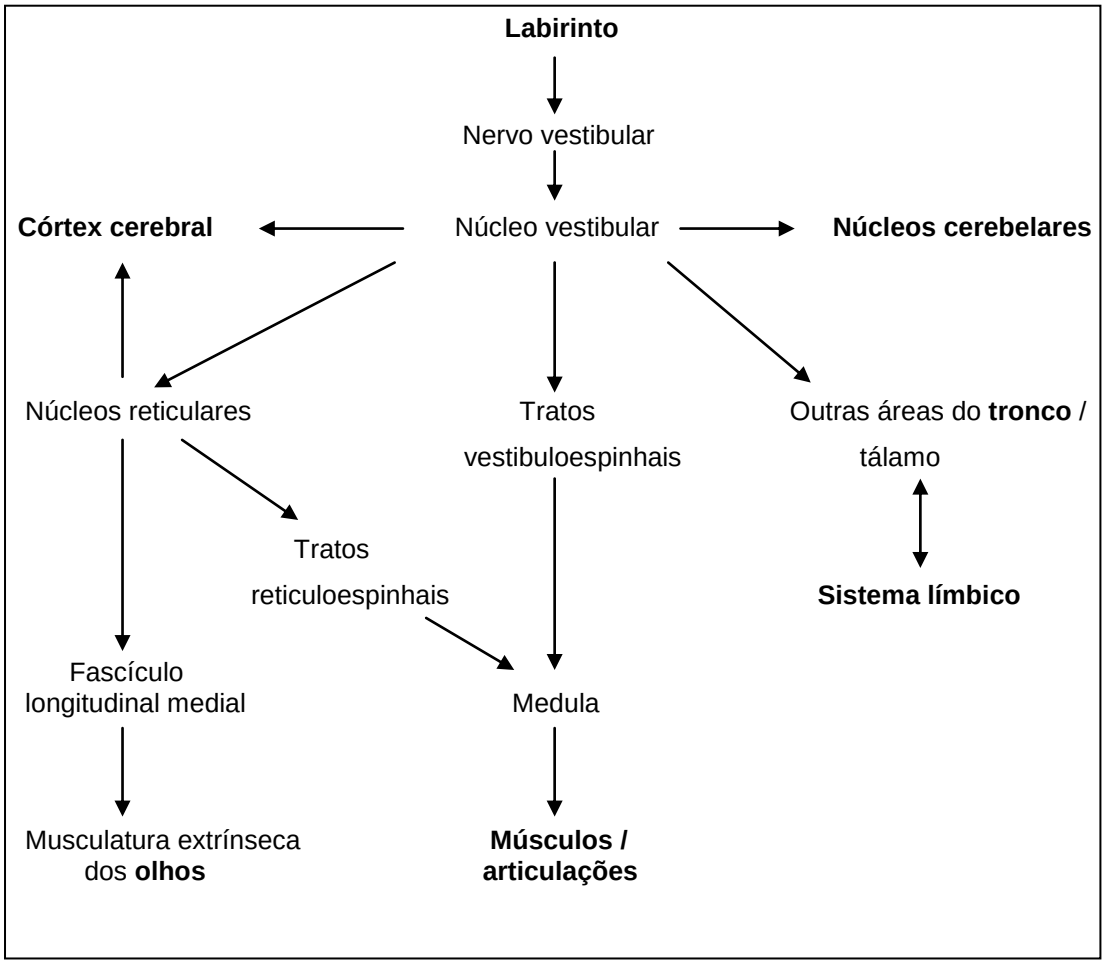
A inflamação neurogênica também é descrita na fisiopatologia da enxaqueca, que ocorre com mais freqüência entre os asmáticos e vice-versa, e que apresenta como característica comum à asma a evolução clínica paroxística. A enxaqueca tem sido tratada com sucesso com anticonvulsivantes e a broncoconstricção já foi suprimida com sucesso em animais tratados com carbamazepina[59], e acredita-se que tais medicamentos atuem por interferência na ação da substância P.

Atualmente numerosos estudos buscam avaliar a eficácia de antagonistas de receptores das taquicininas como coadjuvantes no tratamento da asma, com resultados promissores em experimentos com animais[59].

1.3 – ANSIEDADE E DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO

O equilíbrio depende da perfeita integração entre os sistemas somatossensorial (ou proprioceptivo), visual e vestibular, cujos estímulos chegam, por diferentes vias, ao córtex motor primário, de onde os sinais são enviados aos músculos e articulações. Todo este sistema é uma via de mão dupla com o sistema límbico, relacionado com as emoções[60]. O quadro 1 sumariza estas conexões.

Quadro 1 – Circuitos relacionados ao equilíbrio postural



O sistema límbico é um complexo interconectado de elementos da região basal do cérebro (hipotálamo, área septal, área paraolfatória, tálamo, gânglios da base, hipocampo e amígdala) circundadas pelo “córtex límbico” (úncus, área orbitofrontal, giros subcaloso, cingulado e para-hipocampal). Todo este complexo é uma via de mão dupla com o neocórtex, particularmente o córtex pré-frontal, e tronco cerebral. A conexão com hipotálamo e hipófise integra o sistema límbico às funções vegetativas e endócrinas[60].

Ansiedade e desequilíbrio estão intimamente interligados. Indivíduos com alterações vestibulares geralmente se apresentam com sintomas como tontura, náusea, palidez, palpitação e sensação de desmaio, sintomas também relatados por indivíduos portadores de ansiedade. Até 30% dos pacientes com queixas audiológicas e vestibulares possuem algum tipo de distúrbio emocional, e tonteira é relatada por até 90% dos pacientes com síndrome do pânico[61]. Além disso, maiores escores de ansiedade foram encontrados em pacientes com zumbido[62], enquanto que a prevalência de vertigem associada à ansiedade na atenção básica de saúde é de até 12%, taxa acima dos 5% esperados para a população geral[63].

Utilizando-se de testes otoneurológicos, Jacob et al.[64,65,66] encontraram alterações nas funções vestibulares de até 75% de pacientes com pânico, e estas alterações estavam presentes mesmo fora das crises. Os mesmos autores encontraram alterações de equilíbrio em posturografias dinâmicas de 32% de pacientes com pânico e 15% de pacientes com ansiedade generalizada, contra 4% de controles saudáveis[67].

Partindo destes resultados, Jacob et al.[68] propuseram que parte destes indivíduos tem uma deficiência sutil da função vestibular, suficiente para gerar desconforto em situações onde há falha das informações visuais e/ou proprioceptivas para o adequado controle do equilíbrio. Esse quadro foi originalmente descrito como *Desconforto com Espaço e Movimento*, sendo uma condição que pode deflagrar sintomas emocionais e comportamentais em seus portadores, inclusive a ansiedade[68,69].

Ainda segundo estes autores[68,69], nesta condição clínica o controle do equilíbrio passa a ser mais dependente da visão e das informações somatossensoriais (proprioceptivas). Este tipo de dependência ocasiona maior oscilação postural e menor grau de estabilidade, gerando um perigo real de queda para o indivíduo que a possui.

Boffino et al.[70,71] também propuseram o *Desconforto com Espaço e Movimento* como justificativa aos piores escores de equilíbrio na posturografia dinâmica de pacientes portadores de acrofobia, um transtorno também pertencente ao grupo da ansiedade, mesmo sendo avaliados em condições onde não estavam expostos à altura.

Como visto, há evidências de que anormalidades no controle da postura e equilíbrio possam estar envolvidas na fisiopatologia da ansiedade e vice-versa. Disfunções vestibulares relativas podem levar um indivíduo a depender mais da visão e da propriocepção para manter o equilíbrio. Em situações de estresse agudo, como exposição à altura, a falta de tais referências podem desencadear reações de defesa e sintomas ansiosos em indivíduos predispostos.

1.4 – ASMA, ANSIEDADE E DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO

Pelo exposto, já estão bem estabelecidas as associações entre asma e ansiedade e entre ansiedade e transtornos do equilíbrio e foi possível constatar que há intercâmbio entre os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos, mas até o presente não há estudos avaliando a associação conjunta entre asma, ansiedade e distúrbios do equilíbrio.

2 - OBJETIVOS

2 – OBJETIVOS

- Avaliar e quantificar ansiedade em um grupo de pacientes portadores de asma persistente controlada;

- Avaliar e quantificar a presença de distúrbios do equilíbrio no grupo de asmáticos em comparação com um grupo controle;

- Avaliar e quantificar a correlação entre os escores de ansiedade e de equilíbrio.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 – Sujeitos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CapPesq), sob o número 2831. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido Pós-Informação (anexo B).

A amostra estudada constituiu-se de 82 indivíduos, sendo 41 pacientes portadores de asma e 41 controles. O recrutamento foi realizado entre 01/06/2009 e 31/05/2010.

A seleção dos pacientes foi realizada por um único pneumologista do referido ambulatório, sem a interferência do pesquisador. Após triagem inicial, os pacientes eram avaliados por este pesquisador, que após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, aplicava os questionários de ansiedade e realizava o convite e agendamento da posturografia.

No grupo controle, os participantes foram selecionados entre funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), pareados por idade e sexo em relação ao grupo de casos. Uma vez recrutados, através de convites individuais divulgados de forma direta pelo pesquisador, eram aplicados os questionários de ansiedade e agendadas as posturografias.

Todos os participantes foram convidados a comparecer ao Laboratório de Psicofarmacologia, Psicopatologia Experimental e Terapêutica Psiquiátrica (LIM 23) do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, para serem submetidos à Posturografia Dinâmica, em data e horário previamente agendados. Foram contactados por telefone, dois ou três dias antes da data agendada, para confirmar a presença.

3.1.1 – Critérios de inclusão

- Grupo asma: pacientes adultos, de ambos os sexos, 18 a 60 anos de idade, com diagnóstico de asma controlada[43,51,72] baseado nos seguintes critérios:
  - Ausência de crises nos últimos 30 dias, evidenciada por: ausência de uso de corticóide por via oral, despertar noturno, necessidade de visitas a serviços de emergência;
  - Sem limitações físicas às atividades diárias;
  - Função pulmonar: pico de fluxo expiratório acima de 80% do previsto.

- Grupo controle: adultos (18 a 60 anos), não portadores de asma, pareados por idade e sexo em relação ao grupo de casos.

3.1.2 – Critérios de exclusão

- Tratamento psiquiátrico, dores músculo-esqueléticas crônicas, limitações de movimentos articulares, distúrbios do equilíbrio (patologias que implicassem em dificuldade de locomoção, distúrbios motores e/ou articulares); deficiências visuais não corrigidas; prática de atividade física regular.

  A utilização destes critérios teve como objetivo evitar vantagens (no caso de prática de atividade física) ou desvantagens biomecânicas na execução da posturografia dinâmica.

3.2 – Avaliação da ansiedade

Os sintomas de ansiedade foram avaliados e quantificados pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) proposto por Spielberger em 1970, traduzido e padronizado para a língua portuguesa[12,13] (anexo A).

Trata-se de um questionário de auto-avaliação sob a forma de duas escalas que permitem a graduação do nível de sintomas de ansiedade: estado e traço. O termo ansiedade-estado significa ansiedade relativa ao momento presente (da aplicação do questionário), enquanto ansiedade-traço refere-se a uma tendência de personalidade que não varia com o tempo.

Cada escala consiste de 20 afirmações que os indivíduos usam para descreverem-se. Cada afirmação recebe uma pontuação de um a quatro e

somam-se os valores de todos os itens. Naqueles onde a pontuação alta indica baixa ansiedade, inverte-se o valor da pontuação. Para ambas as escalas consideram-se como resultados:

- $\leq$ 33 pontos = ansiedade leve
- 34 a 48 pontos = ansiedade moderada
- $\geq$ 49 pontos = ansiedade intensa

Como são questionários de auto-avaliação, cada indivíduo recebia instruções prévias sobre o correto preenchimento dos mesmos e a ele eram entregues os questionários para ler e responder. O entrevistador ficava disponível para esclarecimentos de possíveis dúvidas.

3.3 – Posturografia Dinâmica

Os testes foram realizados no Laboratório de Psicofarmacologia, Psicopatologia Experimental e Terapêutica Psiquiátrica do Instituto de Psiquiatria (LIM 23) do HCFMUSP. Todos os testes foram realizados por um único profissional capacitado, sob a supervisão do pesquisador.

O procedimento de avaliação consistiu do Teste de organização sensorial modificado da posturografia dinâmica computadorizada. Os testes foram realizados no equipamento PRO BALANCE MASTER (Neurocom®, Inc., Oregon, EUA), versão 8.1.0.

A posturografia dinâmica é um conjunto de testes que avalia componentes da estabilidade postural através da mensuração da projeção

do centro de pressão do corpo em uma plataforma de força, nas condições fixa e móvel. Um programa de computador registra os dados referentes à excursão do centro de pressão durante 20 segundos, o que caracteriza uma tentativa. Cada condição de teste é avaliada por meio de 3 tentativas consecutivas. A primeira tentativa de cada condição não foi considerada para análise estatística, por ser considerada treinamento. O tempo total para execução de todas as tarefas é de aproximadamente 20 minutos.

Vale destacar que a posturografia dinâmica é um exame não invasivo e inócuo. Nenhum participante apresentou desconforto durante os testes.

A plataforma de equilíbrio (figuras 1 e 2) é composta por placas de força sensíveis à pressão e por um mecanismo servomotor interfaceado a uma central de processamento com dois monitores de vídeo. O primeiro, colocado em frente ao sujeito, tem por objetivo passar-lhe instruções das tarefas a serem desempenhadas; o outro monitor, fora do seu campo visual, é utilizado pelo operador para realizar os comandos do programa.

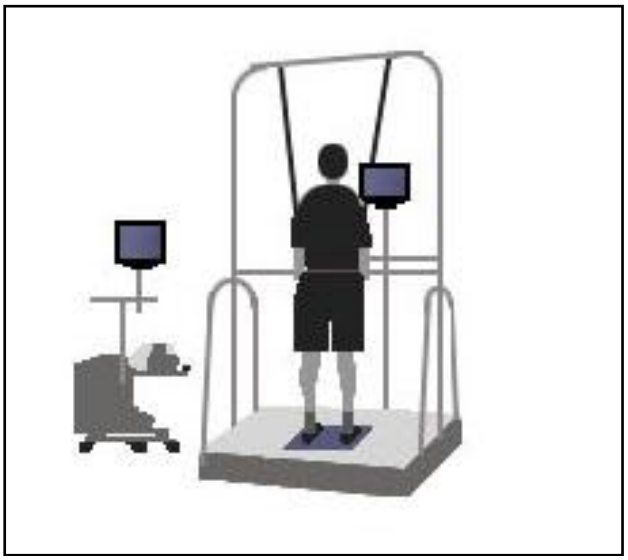


Figura 1 – Representação de um equipamento de posturografia dinâmica

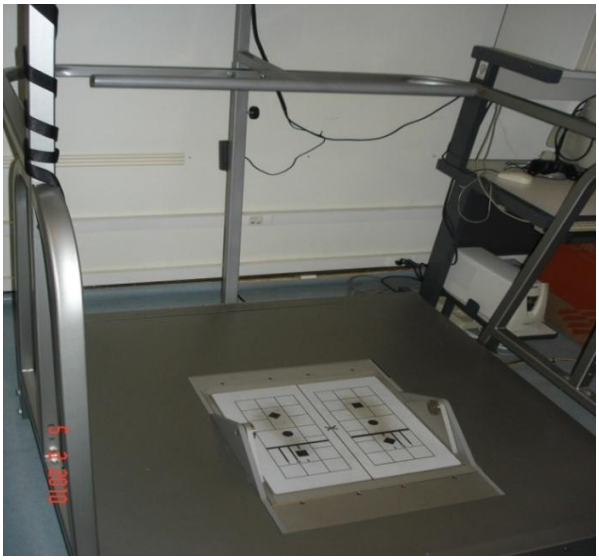


Figura 2 – A plataforma de equilíbrio da posturografia dinâmica

A tarefa proposta é manter o equilíbrio na posição ortostática sobre a plataforma em quatro condições:

- Condição 1: plataforma fixa, olhos abertos;
- Condição 2: plataforma fixa, olhos fechados;
- Condição 3: plataforma móvel, olhos abertos;
- Condição 4: plataforma móvel, olhos fechados.

A plataforma, na condição móvel, é passiva. Seu movimento, semelhante a um pêndulo, é secundário em relação à oscilação do indivíduo. Uma oscilação do indivíduo para a frente desloca a plataforma para trás e vice-versa, sendo ± 12,5 graus o limite máximo de deslocamento, sendo pouco percebido pelo sujeito que está sendo examinado. A plataforma não se desloca no sentido látero-lateral.

O participante recebia a instrução de permanecer em pé, sem mover seu corpo e olhando para o monitor de vídeo à frente. Caso ocorresse

desequilíbrio, o mesmo poderia se apoiar à barra de segurança à sua frente pelo mínimo de tempo possível.

Os resultados são expressos sob a forma de escores de equilíbrio, gerados pelo software do equipamento, e de variáveis cinéticas que avaliam área, distância e velocidade de deslocamento do centro de pressão do corpo, calculadas por fórmulas específicas, descritas adiante.

3.3.1 – Escores de equilíbrio

Os escores (0 a 100) correspondem à medida da oscilação ântero-posterior da plataforma, tendo como limite de estabilidade a angulação de 12,5°. Quanto maior a oscilação do centro de pressão do sujeito avaliado, mais baixo é o seu escore. O escore máximo de 100 é alcançado quando o sujeito não apresenta oscilação do centro de gravidade.

Os resultados gerados pelo software do equipamento utilizados no presente estudo foram: escores de equilíbrio nas condições 1, 2, 3, 4, escore final ou composto (média de todas as condições) e escores sensoriais (somatossensorial, visual e vestibular), sendo estes representados pela divisão do escore de uma condição em relação à condição 1, obtidos por:

- **Escore somatossensorial** – condição 2 ÷ condição 1.
- **Escore visual** – condição 3 ÷ condição 1.
- **Escore vestibular** – condição 4 ÷ condição 1.

As figuras 3 e 4 ilustram como estes escores são apresentados pelo

equipamento.

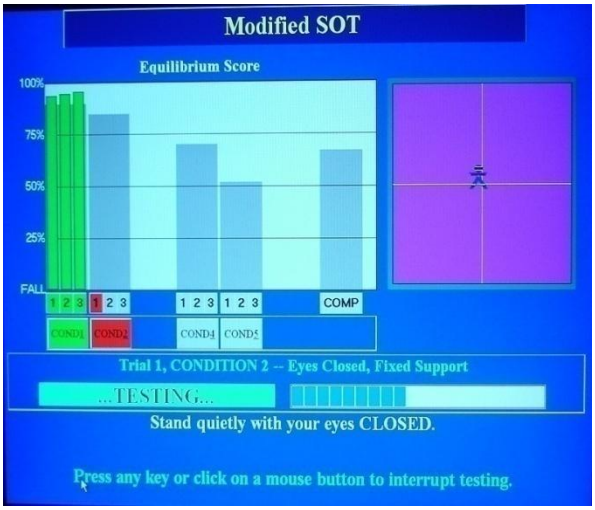


Figura 3 – Visualização dos escores de equilíbrio

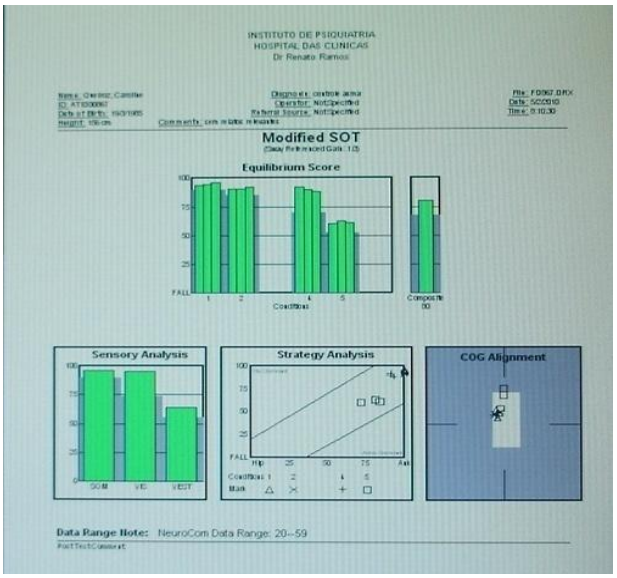


Figura 4 – Resultado emitido pelo equipamento

3.3.2 – Variáveis cinéticas da estabilidade postural

São variáveis que medem a área de deslocamento do centro de

pressão, além da distância e velocidade deste deslocamento nos eixos x (látero-lateral) e y (ântero-posterior), através de fórmulas previamente validadas[70]. Os resultados foram obtidos pelo programa de computador MATLAB®, versão 6.5 (2002).

A variável ÁREA, medida em centímetros quadrados (cm^2), é calculada por meio da fórmula da área de uma elipse que compreende 85% do deslocamento do centro de pressão nos eixos x e y simultaneamente.

As distâncias de deslocamento nos eixos x e y (CPx e CPy), medidas em centímetros (cm), são calculadas a partir das seguintes fórmulas:

- Equação 1: $CPx = [(M_x + F_x \times Z_0) / F_z] - [(Y_0 \times 100)]$
- Equação 2: $CPy = [(M_y + F_y \times Z_0) / F_z] - [(X_0 \times 100)]$

Nas equações, M(x e y) é o momento da força em relação aos eixos x e y; F(x e y) é a força na direção dos eixos x e y; Zo e Yo representam a distância entre a origem do sistema da plataforma de força e o centro da superfície da plataforma de força nos eixos z e y, respectivamente. Fz é a força na direção do eixo z.

As velocidades médias de deslocamento (MVx e MVy), expressas em centímetros por segundo (cm/s), são calculadas conforme ilustrado na equação 3 para o eixo y:

- Equação 3: $MVy = fa/N \times \sum_{i=2}^{N}[CPy_i - CPy_{i-1}]$

N é o número de amostras, *fa* a freqüência da amostragem (100 Hz) e CPy_i a localização do centro de pressão no eixo y.

3.4 – Análise estatística

Inicialmente, procedeu-se à estatística descritiva dos dados demográficos de cada amostra (idade e sexo).

Uma vez constatada a normalidade de distribuição das amostras (teste de normalidade de Anderson-Darling) e de igualdade de variâncias (teste de Levene), tanto para os escores IDATE de ansiedade quanto para os resultados das posturografias, a análise da diferença entre as médias dos grupos foi feita pelo *teste t* de Student para amostras independentes de mesmo tamanho[73], sendo obtido por

$$t = \frac{X1 - X2}{s\,(X1 - X2)}$$

O numerador representa a diferença entre as médias das amostras e o denominador, o erro padrão desta diferença, uma estimativa da variância combinada das amostras.

A correlação entre escores de ansiedade e de equilíbrio foi avaliada pelo Coeficiente de Correlação de Pearson (r)[74].

Os resultados foram obtidos por cálculos realizados no programa de computador Minitab®, versão 15.1.1.0.

O nível de significância mínimo exigido para a rejeição da hipótese de nulidade (H_0) foi de $p < 0,05$.

4 - RESULTADOS

4 – RESULTADOS

4.1 – Escores de ansiedade

Para 80 graus de liberdade [(n_1 – 1) + (n_2 – 1)], a diferença foi considerada significativa quando *t* > 2,000 para significância (α_2) de 0,05 em amostras de distribuição bicaudal[73].

A distribuição dos grupos quanto ao sexo e idade está sumarizada nas tabelas 2 e 3. Não houve diferença quanto à idade (*t* = 0,18, p = 0,86).

Tabela 2 – Distribuição dos grupos por sexo

Grupo	**Casos**	**Controles**	**%**
Mulheres	34	34	83
Homens	7	7	17
Total	41	41	100

Tabela 3 – Distribuição dos grupos por idade

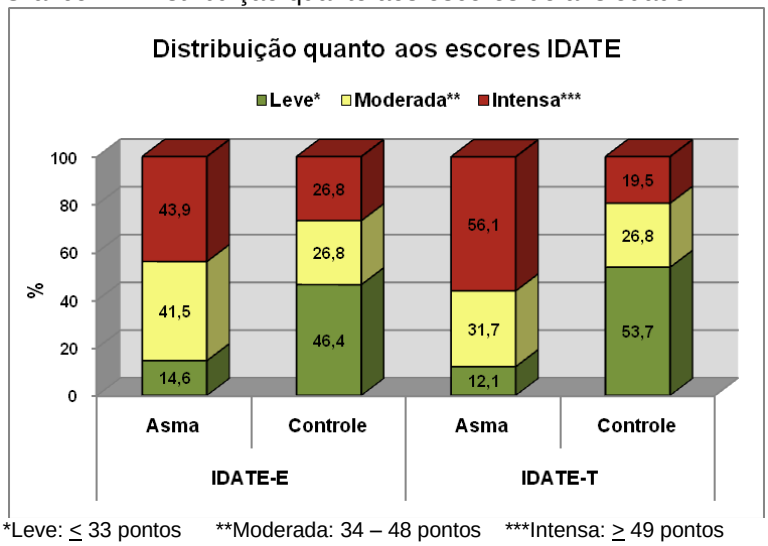
Grupo	**Casos** Média (DP)	**Controles** média (DP)
Mulheres	44,3 (13,9)	44,6 (12,0)
Homens	48,0 (13,3)	48,4 (15,9)
Ambos	44,9 (13,7)	44,4 (11,5)

Em relação aos escores IDATE, optou-se por não calcular a diferença entre os sexos, pelo pequeno número de homens. A tabela 4 e gráfico 2 mostram os resultados encontrados.

Tabela 4 – Distribuição quanto aos escores IDATE-E e IDATE-T

	IDATE-E		IDATE-T	
Escore Média (DP)	46,8 (11,4)	38,2 (13,2)	50,1 (13,6)	37,9 (12,6)
Ansiedade	**Casos (%)**	**Controles (%)**	**Casos (%)**	**Controles (%)**
Leve (≤ 33)	14,6	46,4	12,2	53,7
Moderada (34 – 48)	41,5	26,8	31,7	26,8
Intensa (≥ 49)	43,9	26,8	56,1	19,5

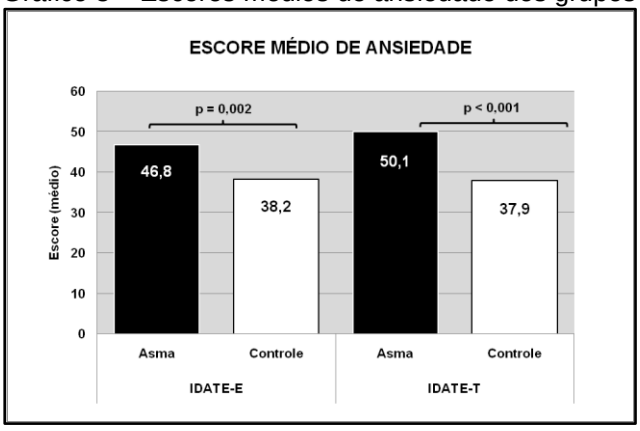
Gráfico 2 – Distribuição quanto aos escores de ansiedade



*Leve: ≤ 33 pontos **Moderada: 34 – 48 pontos ***Intensa: ≥ 49 pontos

O *teste t* evidenciou diferença entre os grupos, tanto para o IDATE-E (t = 3,16, p = 0,002) quanto para o IDATE-T (t = 4,29, p < 0,001), conforme mostrado no gráfico 3.

Gráfico 3 – Escores médios de ansiedade dos grupos



A tabela 5 e gráficos 4 e 5 mostram as percentagens de ansiedade moderada e intensa, consideradas de maior relevância clínica, de forma isolada.

Tabela 5 – Percentagens de ansiedade moderada e intensa

Ansiedade (escore)	IDATE-E		IDATE-T	
	Casos	Controles	Casos	Controles
> 33	**85,4** %	53,6 %	**87,8** %	48,8 %
≥ 49	**43,9** %	26,8 %	**56,1** %	19,5 %

Gráfico 4 – Percentagens de ansiedade moderada e intensa

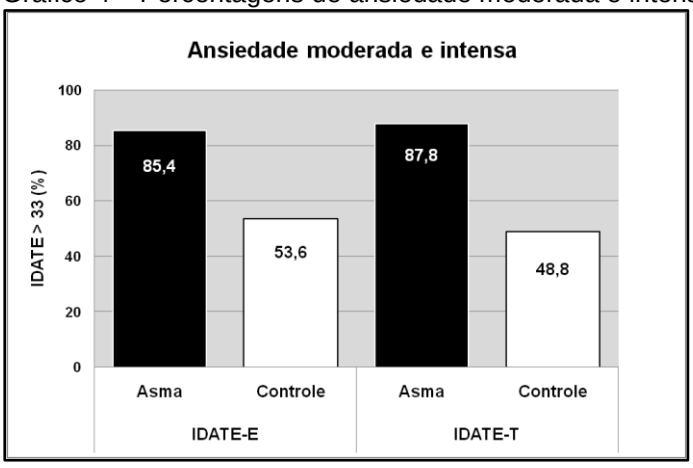
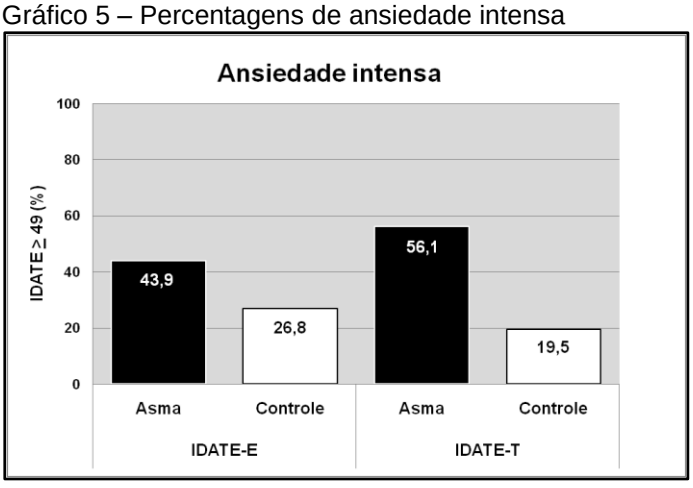


Gráfico 5 – Percentagens de ansiedade intensa



4.2 – Escores de equilíbrio da posturografia dinâmica

Dentre os 41 casos e 41 controles entrevistados para avaliação da ansiedade, 30 casos e 30 controles (73% em cada grupo) compareceram para realização da posturografia dinâmica.

Para 58 graus de liberdade $[(n_1 – 1) + (n_2 – 1)]$, a diferença foi considerada significativa quando $t > 2,021$ para significância (α_2) de 0,05 em amostras de distribuição bicaudal[73].

Não houve diferença estatística entre as idades ($t = 0,88$, $p = 0,382$). As tabelas 6 e 7 mostram as distribuições dos grupos quanto ao sexo e idade.

Tabela 6 – Posturografia: distribuição dos grupos por sexo

Grupo	Controles	Casos	%
Mulheres	24	24	80
Homens	6	6	20
Total	30	30	100

Tabela 7 – Posturografia: distribuição dos grupos por idade

		Controles	Casos
IDADE	média (DP)	43,7 (10,7)	46,4 (13,0)

DP: Desvio-padrão

4.2.1 – Escores de equilíbrio

O *teste t* evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas condições 2 (plataforma fixa, olhos fechados) e 3 (plataforma móvel, olhos abertos), assim como nos escores composto,

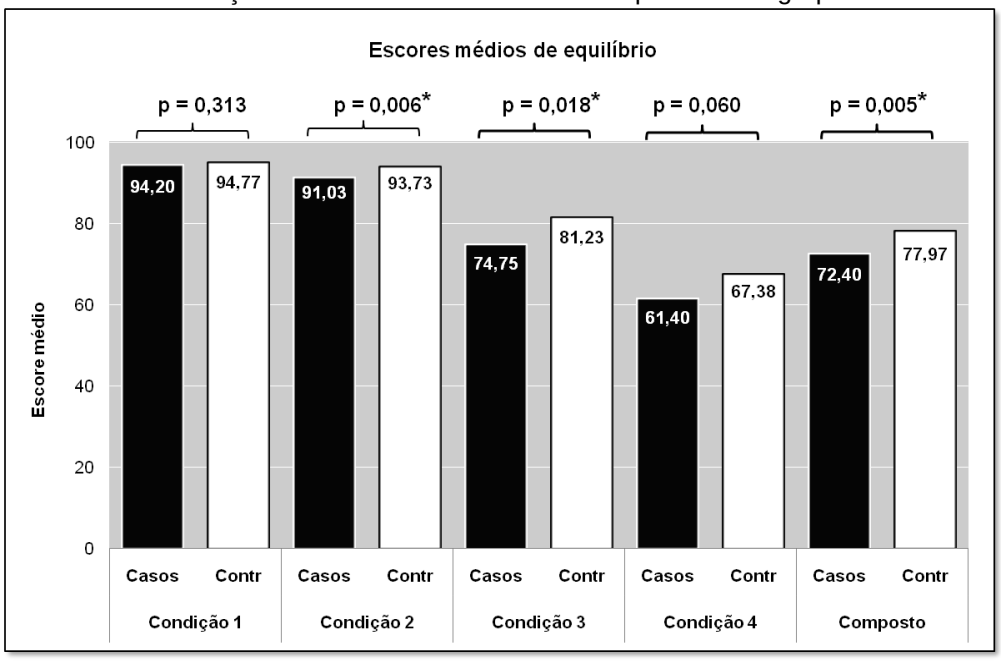
somatossensorial, visual e vestibular, conforme tabela 8 e gráficos 6 e 7.

Tabela 8 – Diferenças entre os escores de equilíbrio

Condição	Teste t	Valor p
1	1,019	0,313
2	**2,929***	**0,006***
3	**4,707***	**0,018***
4	1,924	0,060
Composto	**2,954***	**0,005***
Somatossensorial	**3,111***	**0,003***
Visual	**2,360***	**0,027***
Vestibular	**2,652***	**0,011***

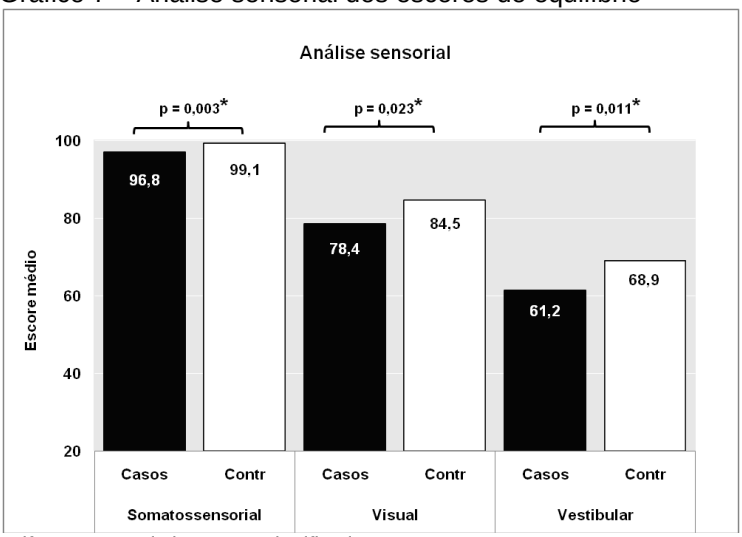
*Diferença estatisticamente significativa

Gráfico 6 – Diferenças entre os escores médios de equilíbrio dos grupos



*Diferença estatisticamente significativa (condições 2, 3 e composto)

Gráfico 7 – Análise sensorial dos escores de equilíbrio



*Diferença estatisticamente significativa

4.2.2 – Variáveis cinéticas

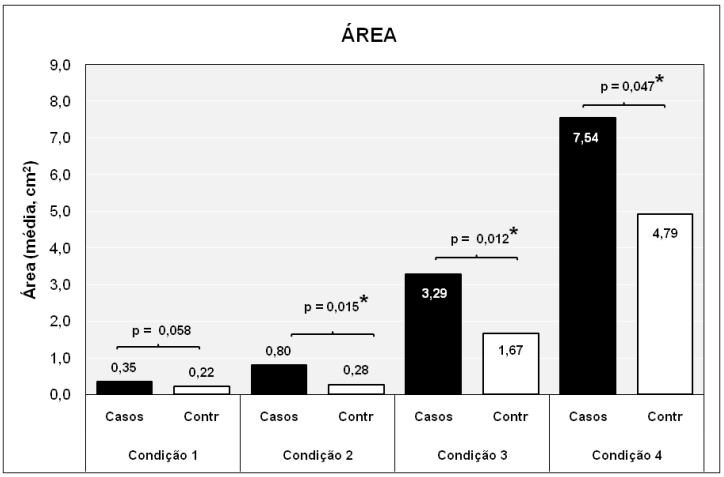
O *teste t* evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas condições 2 (plataforma fixa, olhos fechados), 3 (plataforma móvel, olhos abertos) e 4 (plataforma móvel, olhos fechados) do quesito ÁREA de deslocamento e na condição 4 dos quesitos CPy e MVy, conforme visualizados na tabela 9 e nos gráficos 8 a 12.

Tabela 9 – Diferença entre grupos (variáveis cinéticas)

	Teste t (valor p)				
Condição	**ÁREA**	**CPx**	**CPy**	**MVx**	**MVy**
1	1,95 (0,058)	0,54 (0,588)	0,02 (0,986)	0,39 (0,697)	0,02 (0,986)
2	**2,59 (0,015)***	0,46 (0,645)	1,64 (0,108)	0,49 (0,629)	1,47 (0,148)
3	**2,63 (0,012)***	0,35 (0,726)	1,87 (0,068)	0,35 (0,726)	1,95 (0,058)
4	**2,03 (0,047)***	0,55 (0,583)	**2,03 (0,047)***	0,70 (0,487)	**2,03 (0,047)***

*Diferença estatisticamente significativa

Gráfico 8: Área de deslocamento



*Diferença estatisticamente significativa (condições 2, 3 e 4)

Gráfico 9: Deslocamento do centro de pressão no eixo X

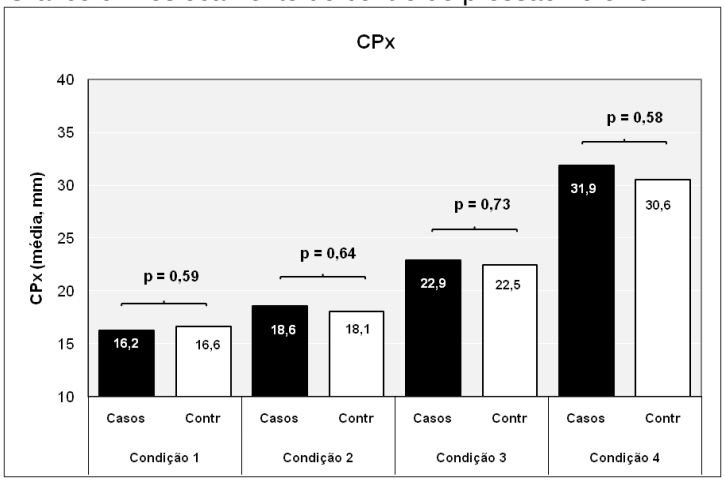
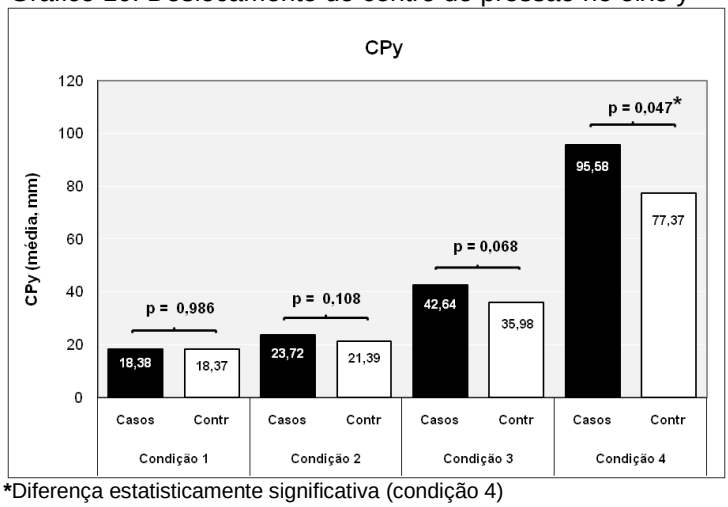


Gráfico 10: Deslocamento do centro de pressão no eixo y



*Diferença estatisticamente significativa (condição 4)

Gráfico 11: Velocidade média de deslocamento no eixo X

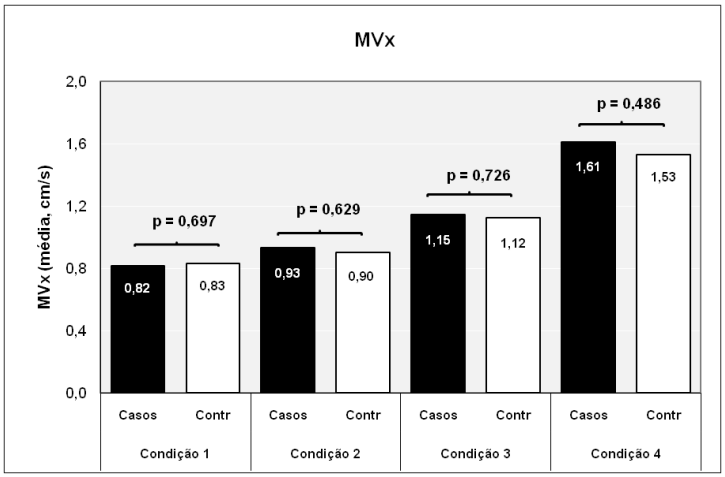
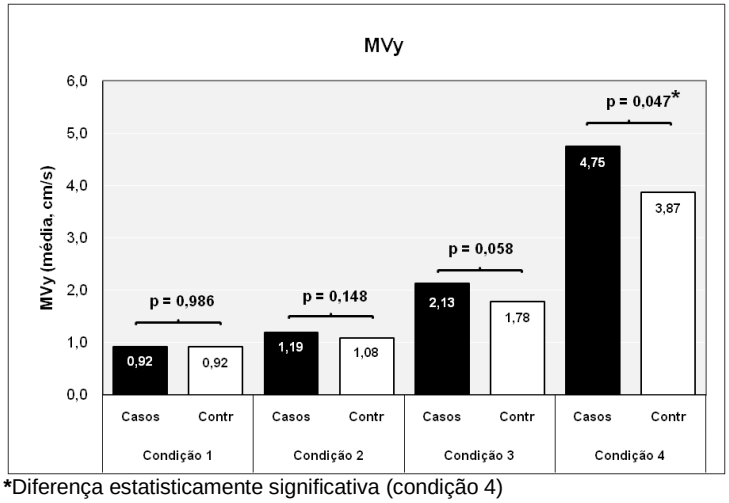


Gráfico 12: Velocidade média de deslocamento no eixo Y



***Diferença estatisticamente significativa (condição 4)**

4.3 – Correlação entre escores de ansiedade e de equilíbrio

Buscou-se avaliar a correlação entre maiores escores de ansiedade com piores escores de equilíbrio de ambos os grupos, através do Coeficiente de Correlação de Pearson (*r*)[74]. Foi utilizado o IDATE-T por este representar o estado ansioso persistente do indivíduo.

Não se realizou a correlação com as análises sensoriais (somatossensorial, visual e vestibular), pois estas representam indiretamente os escores das condições 1, 2, 3 e 4. Conforme tabelas 10 e 11, não houve correlação significativa em nenhuma das condições avaliadas.

Tabela 10 – Coeficientes de correlação (*r*) entre IDATE-T e escores de equilíbrio

	Condição				
	1	**2**	**3**	**4**	**Composto**
C.C. (*r*)	- 0,19	- 0,23	- 0,11	- 0,15	- 0,28

C.C. (*r*): Coeficiente de Correlação de Pearson

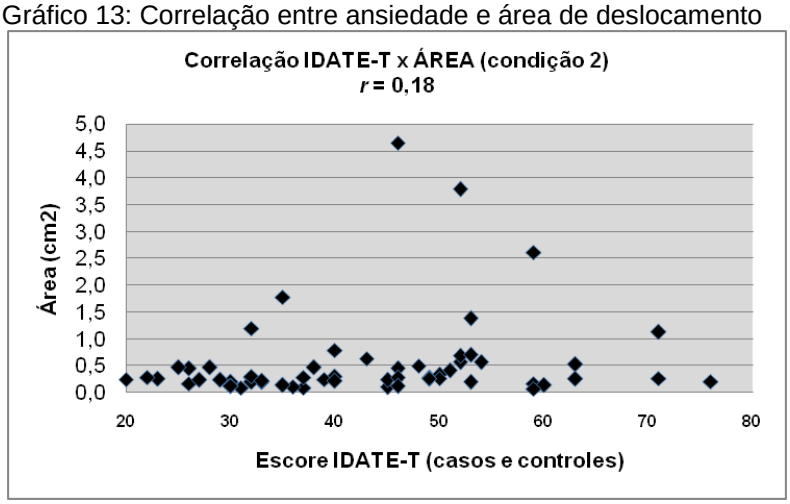
Tabela 11 – Coeficientes de correlação (*r*) entre IDATE-T e variáveis cinéticas

		Condição			
		1	**2**	**3**	**4**
C.C. (*r*)	**ÁREA**	0,07	0,18	0,09	0,30
	CPx	0,16	0,02	0,09	0,08
	CPy	0,05	0,09	0,11	0,29
	MVx	0,15	0,02	0,09	0,10
	MVy	0,08	0,08	0,09	0,30

C.C. (*r*): Coeficiente de Correlação de Pearson

Uma melhor visualização da correlação pode ser exemplificada pelo gráfico 13, representando a condição 2 do quesito área.

Gráfico 13: Correlação entre ansiedade e área de deslocamento



5 - DISCUSSÃO

5 – DISCUSSÃO

Que tenhamos conhecimento, este estudo é pioneiro em avaliar a correlação entre asma, ansiedade e distúrbios do equilíbrio, ou seja, a conexão pulmão-cérebro-labirinto. Talvez porque, na prática clínica, asmáticos raramente apresentam queixas ou são interrogados quanto a distúrbios do equilíbrio postural.

Os componentes psíquicos da asma somente têm recebido a devida atenção nos últimos anos. Felizmente esta realidade está mudando, e isto se comprova com o número crescente de publicações sobre a ansiedade na asma[23]. Segundo Mello Filho e Burd[75], praticamente todas as doenças, principalmente as crônicas, têm algum componente psicossomático. De acordo com o GINA[43], embora a asma não seja um transtorno psicossomático primário, o estresse emocional é também um dos fatores agravantes da asma.

Os resultados de nosso estudo evidenciaram maiores níveis de ansiedade nos asmáticos. As médias dos escores de ansiedade-estado (46,8) e ansiedade-traço (50,1) foram significativamente superiores no grupo asma em relação ao grupo controle. Do ponto de vista clínico, o IDATE-E, que representa a ansiedade aguda (no momento de aplicação do teste), seu valor médio não foi capaz de diferenciar os grupos, pois ambos se encontravam no nível de ansiedade moderada. Porém esta diferença se torna clinicamente significativa quando a média do IDATE-T é avaliada.

Se considerarmos que ansiedade leve ($\leq$ 33 pontos) é aquela que

impulsiona o indivíduo à ação, ou seja, fisiológica, buscou-se avaliar separadamente as ansiedades moderada e intensa, mais significativas clinicamente. Cerca de 90% dos asmáticos apresentavam ansiedade no mínimo moderada (IDATE-T > 33 pontos). Avaliando apenas ansiedade intensa (IDATE-T $\geq$ 49 pontos), a mesma estava presente em mais da metade dos asmáticos (aproximadamente 56%).

Importante referir que não há valores considerados de referência para estas escalas, e não se sabe qual é o valor médio da população geral.

Em nosso meio, Carvalho et al.[76] já haviam comprovado a correlação entre doenças pulmonares crônicas e transtornos psíquicos (asma com ansiedade e DPOC com depressão). Carvalho-Pinto[77] também evidenciou maiores escores de ansiedade em asmáticos, tendo a ansiedade neste grupo uma característica particular: não melhorou significativamente após o controle das crises.

Outro aspecto a ser lembrado é quanto ao grupo controle, que consistiu de funcionários do Hospital das Clínicas da FMUSP. Embora pareados por idade e sexo em relação aos asmáticos, tal grupo não necessariamente representa a população geral, e seus escores de ansiedade podem não corresponder à realidade.

Outro fato de destaque é o grau significativo de correlação entre as escalas IDATE-E e T (r > 0,84 para ambos os grupos). São escalas com as mesmas perguntas e os mesmos critérios de pontuação, variando apenas quanto à frequência e intensidade dos sintomas. Esta correlação talvez possa ser atribuída ao efeito de memória recente, pois foram aplicados em

um mesmo momento. Talvez sejam, de certa forma, redundantes.

Quanto a ansiedade no presente estudo, pode-se sumarizar que o grupo asma apresentou escore médio superior em ambas as escalas, sendo a diferença no IDATE-T mais relevante do ponto de vista clínico, em que 56% dos asmáticos apresentaram ansiedade intensa. Embora ainda não sejam conhecidas as causas efetivas desta associação (asma e ansiedade), algumas hipóteses são propostas a seguir.

O pulmão também está envolvido na sintomatologia da ansiedade, sendo um dos órgãos efetores da resposta ao medo, que tende a reagir com hiperventilação[38,39]. Indivíduos ansiosos possuem quimiorreceptores de CO_2 hipersensíveis no tronco cerebral, particularmente no *locus ceruleus*[38,39,40], e isto não seria diferente nos asmáticos.

Esta teoria, somada aos efeitos dos neuropeptídeos, subprodutos da inflamação neurogênica da asma, sobre o sistema nervoso central e ao fato de os asmáticos serem hiporresponsivos aos corticosteróides endógenos[58,59], talvez ajudem explicar a maior ansiedade dos asmáticos. Também não é possível afastar o potencial ansiogênico do uso crônico de $beta_2$ agonistas, utilizados sistematicamente pelos asmáticos.

Uma vez caracterizada a ansiedade, a segunda etapa deste estudo consistiu em avaliar o equilíbrio postural através da posturografia dinâmica.

Os resultados mostraram que, na condição de plataforma fixa / olhos abertos, não houve diferença entre os grupos. Esta condição representa a atuação simultânea dos três sistemas envolvidos no equilíbrio: somatossensorial, visual e vestibular. Mas quando se modificou as

condições de testagem, constatamos que o grupo asma apresentou pior desempenho em todos os escores de equilíbrio e nos quesitos área, CPy e MVy das variáveis cinéticas de deslocamento do centro de pressão.

Ou seja, para o adequado equilíbrio os asmáticos também necessitam da integração entre os três sistemas: os olhos devem estar abertos (sistema visual) e a plataforma de equilíbrio, fixa (sistema somatossensorial e vestibular). Quando se exigiu mais de um componente em detrimento de outro, houve maior demanda por equilíbrio postural, representada pelo aumento da área de deslocamento e do deslocamento (total e velocidade) na direção ântero-posterior (CPy e MVy). Na direção látero-lateral, não houve diferença significativa.

A partir destes resultados, a dúvida pertinente é se este desempenho inferior de equilíbrio estava relacionado à asma *per si*, à ansiedade ou a ambas.

Em relação à asma como fator determinante dos resultados, uma hipótese para explicar as diferenças encontradas é a de alteração no centro de pressão do corpo nos asmáticos. Lunardi et al.[78], avaliando a associação entre asma e disfunção musculoesquelética, demonstraram que asmáticos tendem a um deslocamento anterior da cabeça e ombros, apresentam menor expansão da caixa torácica, menor rotação dos ombros e flexibilidade limitada da coluna torácica, resultando em um desalinhamento postural, o que pode indicar desvio do centro de pressão e interferir no desempenho da posturografia dinâmica. Estes achados podem justificar o pior desempenho nas variáveis cinéticas do eixo y (ântero-posterior).

Outra hipótese é a de que asmáticos também possam apresentar a síndrome *desconforto com espaço e movimento* proposto por Jacob e cols.[68], em que uma disfunção subclínica da função vestibular torná-los-ia mais dependentes da visão e da propriocepção para o equilíbrio. Uma vez estando a última já comprometida pelo deslocamento do centro de pressão, poderíamos assim justificar os piores resultados encontrados.

Por outro lado, sabe-se que os transtornos de ansiedade são um importante diagnóstico diferencial nos ambulatórios que avaliam vertigens, tonteiras e acrofobia[61,62-66,79]. As vias neurológicas da ansiedade são múltiplas e envolvem o tronco e córtex cerebrais, que estão interligados aos sistemas límbico, vestibular e somático[64]. Boffino et al.[70,71] evidenciaram piores escores de equilíbrio na posturografia dinâmica de indivíduos com acrofobia, mesmo não estando os indivíduos expostos à altura. Estes autores também propuseram o *Desconforto de Espaço e Movimento* como justificativa para seus resultados.

Assim, os piores escores de equilíbrio encontrados em nosso grupo de asmáticos podem estar relacionados tanto à ansiedade quanto à asma e se esperaria que o desempenho nos testes de equilíbrio fosse inversamente proporcional ao grau de ansiedade.

Partindo deste pressuposto, foi realizado o teste de correlação de Pearson entre os escores da ansiedade e de equilíbrio, e não houve correlação significativa. Ou seja, mais ansiedade não indicou menos equilíbrio. Não foi possível encontrarmos uma justificativa para tais achados.

Assim sendo, resume-se que os asmáticos apresentaram maiores

escores de ansiedade e piores escores de equilíbrio quando comparados a controles, mas não houve correlação entre maiores escores de ansiedade e piores escores de equilíbrio, sugerindo ser a asma o fator determinante dos resultados, por mecanismos ainda pouco esclarecidos, estando a ansiedade implicada por mecanismos indiretos.

Do ponto de vista clínico, ainda não se pode determinar o grau de significância dos resultados da posturografia, pois nenhum asmático apresentava queixas espontâneas relativas ao equilíbrio e postura, e não se pode predizer a evolução clínica dos asmáticos em relação a este quesito.

Restaram-nos as dúvidas sobre se uma reabilitação psíquica e postural resultaria em benefício aos asmáticos. Em relação à segunda proposta, ainda faltam trabalhos a respeito. Quanto à reabilitação psíquica, o GINA[43] propõe que, na asma de difícil controle, se deve investigar comorbidades psíquicas, mas não sugere alternativas terapêuticas.

Portanto, pode o tratamento da ansiedade melhorar o controle da asma? Thomas et al.[80], revisando trabalhos publicados sobre intervenções psicológicas para adultos com asma, como terapia cognitivo-comportamental e técnicas de relaxamento, foram incapazes de tirar conclusões definitivas devido à falta de grandes e rigorosos ensaios clínicos controlados.

Um estudo-piloto evidenciou melhora da asma em doentes tratados com antidepressivo (citalopram), mas a pequena amostragem deste estudo impossibilita a generalização dos resultados[81]. Uma meta-análise de intervenções psicoeducacionais na asma concluiu que, embora houvesse alguma evidência de efeitos positivos, ainda não há provas suficientes para

justificar mudanças significativas na prática clínica do manejo da asma[82].

Há ainda evidências preliminares de que a prática de exercícios físicos aeróbicos pode melhorar escores de ansiedade e depressão em asmáticos[83].

Conforme exposto, deveríamos triar rotineiramente nossos pacientes asmáticos para a ansiedade? Até que mais pesquisas sejam concluídas, não podemos ter certeza se este é ou não um investimento útil de tempo e energia. Devemos, sim, ser mais conscientes da possibilidade de ansiedade em nossos pacientes com asma, especialmente naqueles com um controle menos otimizado.

Ao final, este trabalho também constatou que a asma é uma doença de múltiplas expressões clínicas e com manifestações que extrapolam os sintomas pulmonares, comprometendo até mesmo a função vestibular. Existem, assim, múltiplas conexões, diretas e indiretas, entre o pulmão, o cérebro e o labirinto, e este pode ser um vasto campo para novas pesquisas.

6 - CONCLUSÕES

6 – CONCLUSÕES

Para a população estudada, pode-se concluir:

- Asmáticos apresentaram maiores escores de ansiedade nos inventários IDATE-Estado e IDATE-Traço.

- Asmáticos apresentaram piores escores de equilíbrio na Posturografia Dinâmica.

- Não houve correlação entre os escores de ansiedade e de equilíbrio.

- Ainda não se pode concluir sobre a(s) causa(s) do pior desempenho do grupo asma nos testes de equilíbrio.

7 - ANEXOS

ANEXO A – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE)

Paciente: _____

INSTRUÇÕES: o próprio paciente lê e responde

Leia cada pergunta e marque à direita a melhor opção como você geralmente se sente.

AVALIAÇÃO: COMO SE SENTE AGORA

MUITÍSSIMO = 4 **MUITO = 3**

UM POUCO = 2 **ABSOLUTAMENTE NÃO = 1**

Item	Descrição	1	2	3	4
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas				
6	Sinto-me descansado (a)				
7	Sinto-me calmo (a), ponderado (a) e senhor (a) de mim mesmo (a)				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho confiança em mim mesmo (a)				
13	Sinto-me seguro (a)				
14	Evito ter de enfrentar crises e problemas				
15	Sinto-me deprimido (a)				
16	Estou satisfeito (a)				
17	Às vezes, idéias sem importância entram em minha cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tenso (a) e perturbado (a) quando penso em meus problemas do momento				

Continua na página seguinte

AVALIAÇÃO: COMO SE SENTE SEMPRE

QUASE SEMPRE= 4 **FREQUENTEMENTE = 3**

ÀS VEZES = 2 **QUASE NUNCA = 1**

Item	Descrição	1	2	3	4
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas				
6	Sinto-me descansado (a)				
7	Sinto-me calmo (a), ponderado (a) e senhor (a) de mim mesmo (a)				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho confiança em mim mesmo (a)				
13	Sinto-me seguro (a)				
14	Evito ter de enfrentar crises e problemas				
15	Sinto-me deprimido (a)				
16	Estou satisfeito (a)				
17	Às vezes, idéias sem importância entram em minha cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tenso (a) e perturbado (a) quando penso em meus problemas do momento				

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME: _____
RG: _____ Data de nascimento: ____ / ____ / ____
ENDEREÇO: _____
Bairro:_____ Cidade: _____
Telefone: _____ e-mail: _____

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: ASMA E ANSIEDADE. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS. Esta pesquisa, registrada sob o número 2831, foi autorizada pelo comitê de ética do HCFMUSP e, embora envolva pessoas, **não há riscos à saúde**. Os responsáveis diretos pela pesquisa são o doutorando ÂNGELO GERALDO JOSÉ CUNHA, médico, CRM SP 77612, e a Professora Doutora Maria do Patrocínio Tenório Nunes, médica do corpo clínico do HC.

Nosso objetivo principal é avaliar e quantificar a intensidade da ansiedade em portadores de asma, através de questionários específicos e, em um segundo momento, avaliar o desempenho do equilíbrio através do exame POSTUROGRAFIA DINÂMICA.

A posturografia é um exame que é feito sobre uma plataforma semelhante a uma esteira ergométrica, cuja base se move de forma lenta e programada, estando o paciente em pé. Alguns comandos simples serão pedidos, como abrir e fechar os olhos e, no final, será solicitada a realização de tarefas manuais, com o uso de um ‘’joystik’’ de computador (semelhante aos usados em videogames).

O tempo médio de execução de cada exame é de ½ a 1 hora.

Sua recusa, até mesmo posterior ao agendamento, não trará nenhum prejuízo em sua relação com o Hospital das Clínicas. Ressaltamos que o mesmo não pode ser remunerado, e não envolve custos financeiros para você, incluindo o custo de seu deslocamento / transporte ao HC na data dos exames.

Os exames são de caráter confidencial, e somente os executores e os responsáveis pela pesquisa terão acesso aos laudos, cuja cópia lhe será entregue em mãos ou via Correios.

Eu, conforme identificado(a) acima, declaro que fui informado(a) e devidamente esclarecido(a) sobre a pesquisa e consinto voluntariamente em participar desta pesquisa.

São Paulo, ____ / ____ / ____

_____
Sujeito da pesquisa

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima, qualificado para a realização da pesquisa.

_____
Ângelo Geraldo José Cunha
Pesquisador responsável

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papineau D. *Filosofia:* grandes pensadores, principais fundamentos e escolas filosóficas. São Paulo: Publifolha; 2009. p.73-9.
2. Chaui M. *Introdução à história da filosofia.* Dos pré-socráticos a Aristóteles. 2a ed. São Paulo: Companhia das Letras; 2002.
3. Pichot P. Nosological models in psychiatry. *Br J Psychiatry*. 1994;164:232-40.
4. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. *Compêndio de psiquiatria*: ciências do comportamento e psiquiatria clínica. Porto Alegre: Artmed;1997. Cap 16. p.545-57: Transtornos de ansiedade.
5. Classificação de Transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Coordenação Organização Mundial da Saúde. Tradução Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artmed; 1993. p.130-70.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*. 4rd ed. Washington (DC): APA; 1994.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*. 4rd ed, Text Revision. Washington (DC): APA; 2000.
8. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res.* 1985;29:563-9.
9. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin North Am.* 2001;24:617-41.
10. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, Stein DJ, Wittchen HU. Consensus statement on generalized anxiety

disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 11):53-8.

11. Jorge MR. Diagnóstico e classificação em psiquiatria. In: Almeida OP, Dractu L, Laranjeira R. *Manual de psiquiatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.22-31.
12. Andrade LHSG, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Psiquiatr Clin.* 1998;25:285-90.
13. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:367-74.
14. Stratzberg AF. Overview of anxiety disorders: prevalence, biology, course, and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):5-9.
15. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:8-19.
16. Jenkins R, Bebbington P, Brugha T, Farrel M, Gill B, Lewis G, Meltzer H, Petticrew M. The national psychiatric morbidity surveys of Great Britain – strategy and methods. *Int Rev Psychiatry.* 2003;15:5-13.
17. Hettem LAB, Graeff FG. *Transtornos de ansiedade*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.175.
18. Uston TB, Sartorius N. Mental illness in general health care. An International Study. In: Üstün TB, Kessler RC. Global burden of

depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry.* 2002;181:181-3.

19. Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, Andreoli S, Fernandes J, França J. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry.* 1997;171:524-9.
20. Kessler RC. The epidemiology of pure and comorbid generalized anxiety disorder: a review and evaluation of recent research. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;406(Suppl):7-13.
21. Maier W, Falkai P. The epidemiology of comorbidity between depression, anxiety disorders and somatic disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14(Suppl 2):S1-6.
22. Stein DJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder: impact and implications. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Supp 11):29-34.
23. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. PubMed/ Medline.[cited 2011 jan 26]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed.
24. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. *Depress Anxiety.* 2002;16:162-71.
25. Lépine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 14):4-8.
26. Gorman JM, Davies M, Steinman R, Liebowitz MR, Fyer AJ, Coromilas J, Klein DF. An objective marker of lactate-induced panic. *Psychiatry Res.*1987;22:341-8.

27. Hollander E, Simeon D. *Transtornos de ansiedade*. Tradução de Magda França Lopes. Porto Alegre: Artmed; 2004. Cap.4, p.95-108: Teorias biológicas.

28. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:169-91.

29. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. Tradução de Bárbara de Alencar Martins. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. Cap.58, p.728-38: Mecanismos comportamentais e motivacionais do cérebro: o sistema límbico e o hipotálamo.

30. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20:723-39.

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

32. Wilkinson DJ, Thompson JM, Lambert GW, Jennings GL, Schwarz RG, Jefferys D, Turner AG, Esler MD. Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:511-20.

33. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder [abstract]. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:917-25.

34. Nutt DJ. The Pharmacology of human anxiety [abstract]. *Pharmacol Ther.* 1990;47:233-66.

35. Bradwejn J, Koszycki D, Bourin M. Dose ranging study of the effects of cholecystokinin in healthy volunteers. *J Psychiatry Neurosci*. 1991;16:91-5.

36. Hettem LAB, Graeff FG. *Transtornos de ansiedade*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.127.

37. Onur OA, Walter H, Schlaepfer TE, Rehme AK, Schmidt C, Keysers C, Maier W, Hurlemann R. Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2009;4:119-26.

38. Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J, Kinney JM, Klein DF. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1984;141:857-61.

39. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Azkanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kinney J, Klein DF. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:31-9.

40. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Double-blind acute clonazepam vs placebo in carbon dioxide-induced panic attacks. *Psychiatry Res.* 2000;94:179-84.

41. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, Pauls DL, Slymen D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:1065-9.

42. Noyes R Jr, Clarkson C, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 1987;144:1019-24.

43. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2010). Disponível em: http://*www.ginasthma.org*.

44. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:S466-72.

45. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;E181-9.

46. Grant EN, Wagner R, Weiss KB. Observations on emerging patterns of asthma in our society. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:S1-9.

47. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351:1225-32.

48. Evans R, Mullally DI, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, Chevarley FM, Feinleib M. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest.* 1987;91(Suppl 6):65-74.

49. Wennergren G, Kristjainsson S, Strannegard IL: Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:742-8.

50. Weiss KB, Sullivan SD: The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:3-8.

51. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 7):447-74.

52. Lehrer PM. Emotionally triggered asthma: a review of research literature and some hypotheses for self-regulation therapies. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 1998;23:13-41.
53. Chapman RW, Santiago TV, Edelman NH. Brain hypoxia and control of breathing: neuromechanical control. *J Appl Physiol.* 1980;49:497-505.
54. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron S. Asthma and emotion. A review. *J Asthma.* 1993;30:5-21.
55. von Leopoldt A, Sommer T, Kegat S, Eippert F, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, Büchel C. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:232-8.
56. Brosschot JF, Benschop RJ, Godaert GLR, Olff M, de Smet M, Heijnen CJ, Ballieux RE. Influence of life stress on immunological reactivity to mild psychological stress. *Psychosom Med.* 1994;56:216-24.
57. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study*. Atherosclerosis*. 2006;185:320-6.
58. Veres TZ, Rochlitzer S, Braun A. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacology&Therapeutics.* 2009;122:203-14.
59. Lomia M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: Do some antiepileptic drugs have antiasthmatic properties? *Medical Hypotheses.* 2007;69:858-9.

60. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. Tradução de Bárbara de Alencar Martins. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. Cap.55, p.685-98: Controle cortical e do tronco cerebral sobre a função motora.

61. Asmundson GJG, Larsen DK, Stein MB. Panic disorder and vestibular disturbance: an overview of empirical findings and clinical implications. *J Psycohosom Res*. 1998;44:107-20.

62. Hallam RS, Stephens SDG. Vestibular disorder and emotional stress. *J Psychosom Res*. 1985;29:407-13.

63. Yardley L, Beech S, Zander L, Evans T, Weinman J. A randomized controlled trial of exercise therapy for dizziness and vertigo in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998;48:1136-40.

64. Jacob RG, Furman JM, Clark DB, Durrant JD. Vestibular symptoms, panic and phobia: overlap and possible relationships. *Ann Clin Psychosomatics*. 1992;4:163-74.

65. Jacob RG, Moller MB, Turner SM, Wall C. Otoneurological examination of panic disorder and agoraphobia with panic attacks: a pilot study. *Am J Psychiatry*. 1985;142:715-20.

66. Jacob RG, Furman JM, Durrant JD, Turner SM. Panic, agoraphobia, and vestibular dysfunction. *Am J Psychiatry*. 1996;153:503-12.

67. Jacob RG, Furman JM, Durrant JD, Turner SM. Surface dependence: a balance control strategy in panic disorder with agoraphobia. *Psychosom Med*. 1997;59:323-30.

68. Jacob RG, Woody SR, Clark DB, Lilienfeld SO, Hirsch BE, Kucera GD, Furman JM, Durrant JD. Discomfort with space and motion: a possible

marker of vestibular dysfunction assessed by the situational characteristics questionnaire. *J Psychopathol Behav Assess*. 1993;15:299-324.

69. Romas RT, Jacob RG, Lilienfeld SO. Space and motion discomfort in Brazilian versus American patients with anxiety disorders. *J Anxiety Disord*. 1997;11:131-9.
70. Boffino CC. *Medo de altura.* Desempenho cognitivo e controle postural [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
71. Boffino CC, de Sá CSC, Gorenstein C, Brown RG, Basile LF, Ramos RT. Fear of heighs: cognitive performance and postural control. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:114-9.
72. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(Suppl 5):94-138.
73. Portner LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research*: applications to practice. 3rd ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2009. Ch. 19, p.433-50: Comparing two means: the *t*-test.
74. Portner LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research*: applications to practice. 3rd ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2009. Ch. 23, p.523-38: Correlation.
75. Mello-Filho J, Burd M. *Psicossomática hoje*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. Cap. 22, p.310-7: Aspectos psicossomáticos de pacientes com asma brônquica.

76. Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M, Nunes MP, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J Bras Pneumol*. 2007 33:1-6.

77. Carvalho-Pinto RM. *Caracterização clínica e inflamatória de pacientes portadores de asma grave controlada e não controlada e resposta ao acompanhamento sistemático e tratamento padronizado* [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

78. Lunardi AC, Marques da Silva CC, Rodrigues Mendes FA, Marques AP, Stelmach R, Fernandes Carvalho CR. Musculoskeletal dysfunction and pain in adults with asthma. *J Asthma*. 2011;48:105-10.

79. Jacob RG, Furman JM. Psychiatric consequences of vestibular dysfunction. *Curr Opin Neurol*. 2001;14:41-6.

80. Thomas M, Bruton A, Moffatt M, Cleland. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J*. 2011;20:250-6.

81. Brown ED, Vigil L, Khan DA, Liggin JD, Carmody TL. Rush AJ. A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study. *Biol Psychiatry.* 2005;58:865-70.

82. Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, Harrison BD. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma*. 2007;44:219-24.

83. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138:331-7.