

Transtorno do Pânico: Diagnóstico

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Academia Brasileira de Neurologia
Sociedade Brasileira de Pediatria*

Elaboração Final: 30 de outubro de 2012

Participantes: Levitan MN, Chagas MHN, Linares IMP,
Crippa JA, Terra M, Giglio A, Cordeiro JLC,
Garcia GJ, Hasan R, Lopes AMC, Andrada NC,
Nardi AE

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science e Lilacs, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Panic Disorder, Anxiety Disorders, Fear, Panic, Agoraphobia, diagnosis, Mass Screening, Questionnaires, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Psychiatric Status Rating Scales, Reproducibility of Results, Sensitivity and Specificity, classification, epidemiology, Prevalence, prevention & control, Life Change Events, Severity of Illness Index, Cost of Illness, Prognosis, Recurrence, Age Factors, Age Distribution, Child Behavior Disorders, Time Factors, Risk, Risk Factors, Comorbidity, Mental Disorders, Phobic Disorders, generalized anxiety disorder, Depression, Depressive Disorder, Stress Disorders, Post-Traumatic, Sleep, Sleep Disorders, Sleep Apnea Syndromes, Sleep Stages, Sleep REM, Wakefulness, Circadian Rhythm, Hypoventilation, Polysomnography, Genetic Predisposition to Disease, Genetics*, Models, Genetic, Genetic Linkage, Genetic Markers, Chromosome Mapping, Family*, Social Environment, Phenotype, Twin Studies as Topic, Diseases in Twins, Absenteeism, Diagnosis, Differential, Lactic Acid, Lactates, Lactates/diagnostic use, Carbon Dioxide/diagnostic use, Respiration/drug effects, Respiration Disorders, Castastrophization, Neurocirculatory Asthenia, Heart/physiopathology, Heart Diseases, Cardiovascular Diseases, Arrhythmias, Cardiac, Myocardial Infarction, Hypertension, Blood Pressure, Heart Rate, Electrocardiography, Thyroid Gland, Thyroiditis, Autoimmune; Autoantibodies/analysis, Brain/pathology*, Cerebral Cortex/abnormalities, Amygdala/pathology*, Electroencephalography, Image Processing, Computer-Assisted, Magnetic Resonance Imaging, Antidepressive Agents, Cognitive Therapy, Combined Modality Therapy.*

Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas formuladas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz. Além disso, foram incluídos artigos que apresentam relevância na literatura e que eram de conhecimento dos autores, realização de busca manual, além da utilização dos manuais diagnósticos, DSM-IV e CID-10.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as manifestações do transtorno do pânico em diferentes faixas etárias, formas de rastrear-lo e diagnosticá-lo, o impacto que outras comorbidades exercem sobre o prognóstico e diagnóstico do transtorno do pânico e como a vida do paciente é afetada por esse quadro.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 19.

INTRODUÇÃO

O transtorno do pânico (TP) é caracterizado por ataques súbitos de ansiedade, onde sintomas somáticos se desenvolvem abruptamente e há uma preocupação permanente com sua recorrência¹(D). É uma condição incapacitante, associada a consequências negativas a longo prazo, como perda de produtividade, bem-estar, contato social e autorrealização, além de levar a um grande consumo de recursos médicos²(B). Sua prevalência ao longo da vida é estimada entre 1,5% e 5%³(A).

Muitos pacientes passam a evitar situações ou lugares em que já tiveram um ataque de pânico ou que consideram possível sua ocorrência, desenvolvendo uma esquivia, denominada agorafobia. Pessoas com TP, muitas vezes, não são reconhecidas como tal. É comum o paciente procurar diversos especialistas de acordo com as queixas somáticas predominantes (por exemplo, cardíacas, gástricas, respiratórias) e exames antes de receber o diagnóstico de TP. Sem o correto diagnóstico, não se pode indicar o tratamento adequado e o transtorno tende a tornar-se crônico⁴(D).

O TP raramente ocorre na ausência de outras comorbidades psiquiátricas. Levantamentos comunitários evidenciaram alta frequência de abuso de substâncias, depressão e tentativas de suicídio nesses pacientes⁵(A). Assim, quanto antes identificado, há menor probabilidade de desenvolvimento de uma comorbidade psiquiátrica e aumento de sucesso no tratamento.

Faz-se importante notar que muitos pacientes com TP não procuram o psiquiatra para tratamento, por não saberem do seu diagnóstico, assim passando por vários profissionais de saúde até começarem o tratamento correto. Além disso, muitos médicos têm dificuldade em fornecer o diagnóstico de TP ou realizar a distinção entre TP e outras doenças clínicas e psiquiátricas que fazem parte do diagnóstico diferencial.

Dessa forma, saber reconhecer os sintomas desse quadro propiciará tratamento precoce e melhor qualidade de vida para o paciente com TP, diminuindo o medo dos pacientes sobre doenças graves ou fatais⁶(D).

1. QUAL É A UTILIDADE DAS ESCALAS DE AVALIAÇÃO NA IDENTIFICAÇÃO E NO RASTREAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNO DE PÂNICO?

Escalas para avaliação de ataques de pânico são amplamente utilizadas em estudos clínicos, garantindo que a informação coletada sobre sintomas específicos seja padronizada e comparada a outros estudos, podendo frequentemente ser aplicadas na prática clínica. Nessa última, na avaliação inicial, o objetivo é caracterizar o quadro clínico, de forma sistemática e rápida, abrangendo uma ampla gama de sintomas. Os dados coletados são transformados em um escore numérico resumido, que reflete a frequência e a gravidade dos sintomas. A avaliação pode ser posteriormente repetida ao longo do tratamento, com o objetivo de investigar a melhora clínica e o efeito terapêutico do tratamento administrado, fornecendo dados objetivos sobre o progresso clínico do paciente⁶(D).

A identificação diagnóstica tem sido feita por meio de entrevistas clínicas semi-estruturadas como o *Structured Clinical Interview Diagnostic (SCID-I)*⁷(D), e o *Mini International Neuropsychiatry Interview (MINI) - Brazilian version*⁸(B), ambos baseados no DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). O *MINI* realizado em população brasileira com suspeita clínica de TP com agorafobia apresenta sensibilidade de 44%, especificidade de 97%, fornecendo $RV+ = 14,67$ (IC 95% 4,71-45,69), aumentando a probabilidade de doença de 5% para 44%. Em centro de especialidades, onde a prevalência da doença pode ser maior (10%), a probabilidade de estar diante de uma pessoa doente passa a ser de 62% diante do exame alterado.

As escalas que avaliam os sintomas do TP podem ser divididas em escalas de ansiedade global, de frequência e de intensidade dos ataques de pânico, de esquiva fóbica, e de cognições distorcidas em relação às reações físicas da ansiedade⁶(D). Até o momento, algumas escalas já foram traduzidas para a língua portuguesa, mas nenhuma escala que possa ser específica para a identificação e o rastreamento de pacientes com transtorno de pânico foi validada em amostra brasileira.

As mais usadas em nosso meio são: o *Clinical Global Impressions*, que propicia uma avaliação global da gravidade do TP, com escores de 1 a 7, de acordo com a frequência e a intensidade dos ataques de pânico, nível de ansiedade antecipatória, nível de evitação fóbica e disfunção familiar ou ocupacional, sendo bastante usada em avaliações da gravidade de pânico após tratamento medicamentoso⁹(D); a *Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)*, que mede a ansiedade global e é composta de 14 ítems subdivididos em dois grupos, 7 relacionados a sintomas de humor ansioso e 7 relacionados a sintomas físicos de ansiedade, mas com melhor capacidade diagnóstica quando estuda depressão em relação à ansiedade¹⁰(B).

A *Panic Disorder Severity Scale (PDSS)* é uma escala *likert* de 5 pontos e inclui a frequência de ataques de pânico e de episódios de sintomas limitados, a angústia causada por esses ataques, a ansiedade antecipatória, o medo e a evitação agorafóbica e o prejuízo social e nas atividades de trabalho causado pelos ataques¹¹(A). Tem melhor capacidade diagnóstica em pacientes com agorafobia, com sensibilidade de 99% e especificidade de 98%, fornecendo $RV+ = 49,50$ (IC 95% 12,55-195,2), au-

mentando a probabilidade diagnóstica de 5% para 72%; já para pacientes sem agorafobia a *PDSS* tem baixa capacidade diagnóstica, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 64%, fornecendo $RV+ = 2,31$ (IC 95% 1,75-3,04), o que aumenta a probabilidade diagnóstica para somente 11%¹²(A).

A *HAM-A*¹³(B) tem boa correlação com a *Panic Associated Symptoms Scale* (*PASS*)¹⁴(B), com $r=0,78$. A *PASS* mede a gravidade dos sintomas essenciais do TP: ataques de pânico, ansiedade antecipatória e agorafobia. Utilizando como ponto de corte 6-7, apresenta sensibilidade de 99% e especificidade de 98%, o que fornece uma razão de verossimilhança positiva $RV+ = 49,50$ (IC 95% 12,55-195,22), aumentando a certeza diagnóstica de 5% (prevalência pré-teste) para 72%¹⁴(B).

Pacientes atendidos em atenção primária e com risco de transtornos psiquiátricos podem ser avaliados pelo *Patient Health Questionnaire* (*PHQ-PD*)¹⁵(B). Observa-se 4,8% de TP, com taxa maior de 7,6% em pacientes que já apresentam comorbidades psiquiátricas e 9,8% diante de pacientes que apresentam queixas somáticas inexplicáveis. Isso fornece sensibilidade de 71%, especificidade de 83%, razão de verossimilhança positiva de $RV+ = 4,18$ (IC95% 2,66-6,56), aumentando a probabilidade pré-teste (prevalência da doença) de 5% para 18%, diante do *PHQ-PD* alterado (população geral), e de 10% para 32%, diante de pacientes com queixas somáticas inexplicáveis¹⁵(B).

Para o rastreamento, o *Panic Disorder Self-Report* (*PSR*) é um questionário sobre TP de auto-aplicação, baseado no *DSM-IV*¹(D), que revelou 100% de especificidade e 89% de sen-

sibilidade, quando comparado a uma entrevista diagnóstica estruturada. O instrumento também apresenta confiabilidade teste-reteste, validade discriminante e validade clínica, mas ainda não foi validado para a língua portuguesa¹⁶(B). Fornece $RV+ = 89$ (IC 95% 12,64-626,42) o que aumenta a probabilidade pré-teste de doença de 5% para 82%, diante do questionário autoaplicável alterado.

Recomendação

Algumas escalas têm sido utilizadas no Brasil em estudos com pacientes com TP, como a *PDSS*, com boa capacidade diagnóstica em pacientes com agorafobia, mas não para os pacientes somente com TP¹¹(A) e a *PASS*, que tem boa correlação positiva de Pearson com a *HAM-A*¹³(B). No entanto, não há nenhuma escala específica para o rastreamento e identificação desses pacientes que tenha sido validada para uso em nosso país. O autoquestionário *PSR*, baseado no *DSM-IV*¹(D), permite o diagnóstico apurado do TP e agorafobia, com $RV+ = 89$, aumentando a probabilidade de doença de 5% para 82%¹⁶(B).

2. QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES DO TP EM ADULTOS?

Os indivíduos com TP apresentam ataques agudos de ansiedade frequentes e recorrentes. O ataque de pânico é definido como um período de intenso medo ou desconforto, durante o qual sintomas somáticos se desenvolvem abruptamente e atingem um pico em aproximadamente 10 minutos¹(D). Diversos tipos de ataques de pânico podem ocorrer, porém o mais comum é o espontâneo, não associado a nenhuma situação desencadeadora conhecida. Já no situacional, há uma situação-gatilho,

como multidão ou trânsito, que frequentemente é disparadora dos sintomas¹(D).

A outra característica do TP é a ansiedade antecipatória. O paciente desenvolve uma preocupação sobre a recorrência do ataque de pânico, mantendo atenção constante sobre sensações somáticas, surgindo um estado crônico de ansiedade. Frequentemente desencadeia-se a partir daí a evitação, chamada de agorafobia¹⁷(D). Nessa terceira fase, há a evitação de locais ou situações de onde seja difícil ou constrangedor escapar ou obter ajuda, caso se tenha um ataque de pânico. Em geral, o indivíduo agorafóbico tende a evitar ficar sozinho, além de lugares cheios, transportes, entre outros. Dessa forma, comportamentos de segurança acabam por ser desenvolvidos, como uso de ansiolítico e a companhia de pessoas de confiança, restringindo bastante a funcionalidade do paciente¹⁸(D). A evitação de locais ou situações pode ser influenciada pelo temperamento introvertido, devendo ser investigados os níveis de sociabilidade, níveis de atividades e emoções que possam contribuir para agorafobia¹⁹(B).

Critérios para o TP segundo o DSM-IV¹(D):

- Período de intenso medo e desconforto, em que quatro ou mais dos seguintes sintomas se desenvolvem e atingem seu pico em 10 minutos;
- Falta de ar (dispneia) ou sensação de asfixia;
- Vertigem, sentimentos de instabilidade ou sensação de desmaio;

- Palpitações ou ritmo cardíaco acelerado (taquicardia);
- Tremor ou abalos;
- Sudorese;
- Sufocamento;
- Náuseas ou desconforto abdominal;
- Despersonalização ou desrealização;
- Anestesia ou formigamento (parestesias);
- Ondas de frio e calor;
- Dor ou desconforto no peito;
- Medo de morrer;
- Medo de enlouquecer ou cometer ato descontrolado;
- Deve haver pelo menos um mês de preocupação persistente acerca de ter outro ataque de pânico, preocupação acerca das possíveis implicações ou consequências dos ataques de pânico, ou uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques.

Critérios para o diagnóstico de transtorno de pânico, segundo a CID-10¹⁷(D):

- Ataques recorrentes de uma ansiedade grave (ataques de pânico), que não ocorrem exclusivamente numa situação ou em circunstâncias determinadas, mas de fato são imprevisíveis;

- Sintomas comportam a ocorrência brutal de palpitação e dores torácicas, sensações de asfixia, tonturas e sentimentos de irreabilidade (despersonalização ou desrealização). Além disso, há frequentemente um medo secundário de morrer, perder o autocontrole ou de ficar louco.

Recomendação

Os manuais diagnósticos e de classificação dos transtornos mentais são ferramentas essenciais para um diagnóstico preciso do TP^{1,17}(D), pois descrevem as manifestações clínicas da doença em adultos. Seu uso deve ser recorrente para o diagnóstico, enquanto o tratamento deve ser pautado nos resultados de ensaios clínicos randomizados.

3. QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES DO TP EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES?

Sintomas do TP em crianças e adolescente se assemelham aos dos adultos, manifestando-se com palpitação, tremores, agitação, tonturas, falta de ar, fraqueza, sudorese, dor no peito, desconforto abdominal, náuseas, parestesia e medo de perder o controle²⁰⁻²³(B). Embora o TP seja considerado raro em jovens, a frequência do transtorno pode variar entre 0,5%²³(B), 2%²(B) até 6% para TP e de 15%²⁴(B) a 18%²³(B) para agorafobia.

Alguns estudos e a própria prática clínica apontam para o fato de que muitos adultos com TP relatam que os sintomas do transtorno se iniciaram na infância ou na adolescência. Ao comparar características clínicas e demográficas de crianças e adolescentes com e sem TP, não foi encontrada diferença de gênero na sintomatologia do transtorno; no entanto,

observou-se maior ocorrência de casos de TP em meninas. A alta taxa de coexistência entre outros transtornos psiquiátricos e o TP também foi encontrada²⁰(B).

Em relação a diferenças na manifestação do TP de acordo com cada faixa etária, alguns autores defendem que sintomas cognitivos (como, por exemplo, medo de perder o controle) estariam mais presentes durante a adolescência e idade adulta do que na infância²⁴(B). Contrário a esse achado, outras pesquisas discutem que não foram encontradas diferenças em relação aos sintomas apresentados por crianças e adultos ou crianças e adolescentes, respectivamente²⁰(B).

Recomendação

Os sintomas do TP manifestos em crianças e adolescentes, muitas vezes, se assemelham aos sintomas apresentados por adultos²⁰⁻²³(B). Assim, maior atenção é necessária para que esse transtorno não venha a ser subdiagnosticado na faixa etária de crianças e adolescentes.

4. O QUE SÃO ATAQUES DE PÂNICO NOTURNOS? QUAL É A IMPORTÂNCIA DA PRESENÇA DE ATAQUES DE PÂNICO NOTURNOS NO DIAGNÓSTICO DO TP?

Os ataques de pânico noturnos são caracterizados por um despertar repentino do sono em um estado de pânico, definido como um período rápido e abrupto de medo intenso ou desconforto, acompanhado por sintomas físicos ou cognitivos, que ocorre sem uma situação desencadeadora óbvia²⁵(B). São distintos do terror noturno, da apneia do sono e dos pesadelos²⁶(D). Ataques de pânico noturnos são frequentes, ocorrendo entre 44% e 71% dos portadores de TP²⁶(D).

Um estudo polissonográfico com pacientes com TP apontou irregularidades respiratórias no subgrupo de pacientes com ataques de pânico recentes, sugerindo que os ataques de pânico noturnos poderiam ser uma variante do TP²⁷(C). Da mesma forma, outro estudo indicou que pacientes com sintomas respiratórios proeminentes são mais sensíveis à inalação de CO₂ e apresentam maiores taxas de ataques de pânico noturnos, o que estaria relacionado a um subtipo de pânico mais grave, com uma duração mais longa da doença e com sintomas fóbicos mais intensos²⁸(B). Pacientes com ataques de pânico noturnos têm mais frequentemente depressão e outros sintomas psiquiátricos²⁹(B), e tendência a ter mais anorexia nervosa e transtorno de somatização³⁰(B).

Assim, os ataques de pânico diurnos e noturnos parecem se desenvolver por diferentes caminhos. No caso dos ataques de pânico noturnos, fatores biológicos, como disfunção do sistema nervoso autônomo, pode ser um aspecto crucial, enquanto que fatores cognitivos e psicológicos podem funcionar como um estímulo inicial para ataques de pânico diurnos³¹(D).

Alguns agentes farmacológicos parecem ser mais efetivos em pacientes com ataques de pânico noturnos, enquanto estratégias cognitivas e comportamentais podem ser mais adequadas para ataques de pânico diurnos³²(D). No entanto, é possível que pacientes com ataques de pânico diurnos e noturnos sejam semelhantes em relação a comorbidades, sintomas de afeto negativo e prejuízos no funcionamento interpessoal. Pacientes com ataques noturnos tendem a ter mais transtornos do sono e menos evitação agorafóbica, pois a associação do pânico a fatores situacionais é

menos frequente³³(B). Pacientes com ataques de pânico noturnos não diferem de pacientes com ataques de pânico diurno quanto a arquitetura do sono, fisiologia do sono, qualidade do sono autorrelatada e gravidade do TP²⁶(D). Da mesma maneira, em um estudo de acompanhamento prospectivo de curto prazo, com 57 pacientes fazendo uso de nortriptilina, os pacientes com ataques de pânico noturnos e diurnos tiveram características similares quanto a seus resultados fenomenológicos²⁵(B).

Recomendação

Existem algumas controvérsias quanto aos ataques de pânico noturnos. Alguns autores consideram esses ataques como uma forma mais grave e menos cognitiva do transtorno de pânico²⁸(B), enquanto que outros os tratam como um sintoma atípico, sendo similar aos ataques de pânico diurnos em vários aspectos³³(B). A importância para o diagnóstico é que pacientes com ataques de pânico noturnos podem representar um subtipo de transtorno de pânico com aspectos agorafóbicos específicos, com etiologia, conexões respiratórias e aspectos terapêuticos únicos³¹(D).

5. HÁ EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE O PAPEL DE FATORES GENÉTICOS NA ETIOLOGIA DO TP?

A etiologia da maioria dos transtornos psiquiátricos sofre influência de fatores ambientais e biológicos. Dentre os fatores biológicos, tem-se investigado o papel da herança genética na origem e na manutenção de transtornos como TP e fobias específicas³⁴(D). Estudos familiares apresentam incidência maior de TP entre parentes de primeiro grau³⁵(D), com herdabilidade estimada em 43% a 48% para TP, e 61%, para agorafobia³⁶(B).

Uma série de regiões cromossômicas vem sendo associadas à suscetibilidade do TP, dentre elas a 15q e 2q³⁷(B), pequeno braço do cromossomo 7³⁸(B), cromossomo 1q³⁹(B) e cromossomos 9q⁴⁰(B), 12q⁴¹(D), 13q e 22q⁴²(B). Pesquisas ainda sugerem que transtornos de ansiedade, incluindo fobias e TP, são traços complexos que compartilham pelo menos um locus de suscetibilidade que se refere ao cromossomo 4q⁴³(B).

No entanto, é importante notar que, apesar do fator genético, a expressão fenotípica se estabelece mediante a interação entre genes e fatores ambientais⁴⁴(D). Estudos com gêmeos indicam herdabilidade moderada no TP, ou seja, contribuições do ambiente e genéticas são paralelamente importantes^{36,45}(B).

Recomendação

Provavelmente, vários genes contribuam com um pequeno efeito para a suscetibilidade do TP. Assim, embora estudos de genética molecular sugiram algumas regiões cromossômicas e genes que possam contribuir para a compreensão da epidemiologia do TP, esses resultados não são conclusivos⁴³(B). Apesar da alta herdabilidade, em torno de 43% a 48%, para TP, e 61%, para agorafobia³⁶(B), para expressão fenotípica do TP, percebe-se a necessidade de interação entre os genes e os fatores ambientais^{36,45}(B).

6. HÁ EVIDÊNCIAS QUANTO AO PAPEL DOS ESTRESSORES AMBIENTAIS NA ETIOLOGIA DO TP?

Uma série de estudos aponta para a alta prevalência de estressores de vida precedentes ao TP, como uma doença grave ou acidente envolvendo um membro da família, ou amigo

próximo, doença física pessoal, agravamento das relações com cônjuge, problemas com chefe, e piores condições de vida no trabalho^{46,47}(B).

Em um estudo com 187 pacientes com TP, o número médio de eventos significativos de vida foi de 7,8 (de 1 a 31), com média de eventos positivos de 3,6 (de 1 a 12) e de negativos 5,3 (1 a 16). Vinte e cinco por cento dos eventos foram considerados muito indesejáveis enquanto 22% foram considerados muito desejáveis. Além disso, os eventos negativos foram associados com pior psicopatologia, com diferença significativa⁴⁸(B).

Um estudo longitudinal de 5 anos avaliou os fatores envolvidos com o surgimento de ataques de pânico em 2.000 funcionários administrativos de uma fábrica. Os eventos recentes considerados estressores de vida apresentaram um efeito direto no primeiro episódio de pânico (*standardized path coefficient* de 0,06), com o valor preditivo mais forte entre outras variáveis avaliadas⁴⁹(A).

Faz-se importante salientar, no entanto, que ainda não é possível formular uma hipótese etiológica para o TP, inclinando-se apenas sobre esses fatores. Os fatores genéticos estão entre as variáveis preditivas mais fortes para o TP e precisariam ser também avaliados.

Recomendação

Estudos apontam que fatores de vida negativos poderiam estar envolvidos no surgimento de ataques de pânico⁴⁸(B), porém os fatores genéticos são considerados os mais determinantes no aparecimento do TP, não permitindo assim hipóteses que só apoiem os fatores ambientais.

7. QUAL É A IMPORTÂNCIA DA PRESENÇA DE AGORAFOBIA NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM TP?

No TP com agorafobia, há a evitação de situações ou lugares nos quais os pacientes possam sentir-se incapazes de escapar ou de receber ajuda, caso um ataque de pânico venha a ocorrer. Nos últimos anos, a agorafobia tem sido vista como diretamente relacionada a ataques de pânico recorrentes, sendo que, na maioria dos casos, aparece como uma consequência ou complicação do TP⁵⁰(D). No entanto, para outros autores, a agorafobia pode ser conceitualizada como um transtorno independente, com critérios mais específicos do que residuais e subordinados ao TP⁵¹(D).

Em um estudo, no qual foram avaliados pacientes com diferentes subtipos de TP, foi observado que ataques de pânico situacionais estavam mais relacionados à presença da agorafobia e que a ansiedade antecipatória era mais alta quando a agorafobia era acompanhada do TP⁵²(B). Resultados do *National Comorbidity Survey Replication* encontraram a prevalência do TP ao longo da vida como evento isolado de 22,7%, TP sem agorafobia de 3,7%, e TP com agorafobia de 1,1%, este último relacionado a maior número de ataques de pânico e a maior persistência do quadro. A presença da agorafobia foi associada a maior gravidade, prejuízo mais elevado e maior número de comorbidades³(A). Apesar da alta prevalência da agorafobia no TP, esta condição é frequentemente subdiagnosticada e subtratada⁵⁰(D).

Pacientes com TP com agorafobia tendem a ter um curso mais crônico do que aqueles sem agorafobia. Em uma coorte de 3 anos, onde

foram acompanhados pacientes com TP com e sem agorafobia, aqueles indivíduos que apresentavam apenas TP recuperaram-se mais frequentemente do que aqueles pacientes com TP com agorafobia. No entanto, não foram encontradas diferenças quanto às taxas de recorrência entre os dois grupos, ao final do seguimento⁵³(A). As taxas de recuperação tendem a ser menores em indivíduos diagnosticados com TP e agorafobia, sendo estimadas entre 18% a 64%⁵⁴(D).

Da mesma forma, em um estudo longitudinal e naturalístico, o *The Harvard/Brown Anxiety Research Project*, encontrou-se que a probabilidade de remissão para pacientes com TP, após um ano de acompanhamento, era de 39%, mas quando havia também a presença de agorafobia esse índice caía para 17%⁵⁵(A). Em pacientes acompanhados durante 8 anos, o percentual de remissão foi maior (38%) entre aqueles inicialmente diagnosticados como tendo TP sem agorafobia, em relação aqueles diagnosticados com agorafobia (20,6%)⁵⁶(B).

Recomendação

○ TP é frequentemente incapacitante, especialmente quando complicado pela agorafobia, associada a uma morbidade funcional substancial, curso crônico e pior qualidade de vida. A identificação de fatores associados com menor remissão, como a agorafobia, pode ajudar a um maior reconhecimento de pacientes com alto risco e levar ao desenvolvimento de intervenções mais adequadas⁵³(A).

8. EXISTEM DIFERENÇAS NOS PREJUÍZOS DO PORTADOR DO TP COM OU SEM AGORAFOBIA?

○ TP pode ser acompanhado ou não por agorafobia, acredita-se que cerca de um terço

das pessoas com TP apresente essa comorbidade. Casos de agorafobia sem história de TP são incomuns⁵⁷(B) e essa categorização diagnóstica ainda é controversa.

Segundo o DSM-IV, os critérios diagnósticos para os dois casos de TP com e sem agorafobia são similares, com exceção de que nos casos com agorafobia faz-se referência a medo, ansiedade ou esquiva de situações nas quais possa ocorrer um ataque de pânico e que haja dificuldade para escapar ou ser resgatado¹(D). Situações geralmente temidas envolvem estar em multidões, ir a lugares públicos, viajar sozinho, ou viajar para longe de casa.

Os prejuízos decorrentes ao TP com agorafobia em comparação ao TP sem agorafobia são pouco conclusivos. Pessoas com TP e agorafobia interpretam estímulos externos ou internos de forma catastrófica, no entanto, uma pesquisa sugeriu que a ansiedade e a catastrofização das consequências do pânico não foram suficientes para diferenciar TP com e sem agorafobia⁵⁸(B). Por outro lado, ao acompanhar pessoas com TP e agorafobia tratadas com o método de exposição a situações panicogênicas, observou-se que a presença de agorafobia residual foi forte preditor de recaídas de ataque de pânico⁵⁹(B).

Ao comparar os tipos de tratamento para o TP com ou sem agorafobia, nota-se que, nos dois casos, a combinação de psicoterapia e farmacoterapia é mais efetiva do que a aplicação de uma das opções isoladamente, durante o tratamento da fase aguda, enquanto que, na fase crônica, deve ser tratada com terapia combinada ou psicoterapia⁶⁰(A). Adicionalmente, não se encontraram diferenças significativas

quanto ao tipo de tratamento farmacológico destinado ao TP com e sem agorafobia⁶¹(B). No tratamento da fase aguda há redução de risco relativo com terapia combinada em relação à farmacoterapia de RR=1,24 (IC 95% 1,02-1,52) e da terapia combinada em relação à psicoterapia, com RR=1,16 (IC 95% 1,03-1,30). Já para o tratamento na fase crônica a terapia combinada é mais efetiva que a farmacoterapia isolada, com redução do risco relativo de RR=1,61 (IC 95% 1,23-2,11) e não existem diferenças significativas entre a terapia combinada e a psicoterapia (RR=0,96 com IC 95% 0,79-1,16)⁶⁰(A).

Uma melhor caracterização dos prejuízos decorrentes ao TP com e sem agorafobia auxiliaria na promoção de alternativas mais eficazes para o tratamento do quadro agorafóbico.

Recomendação

Apesar das controvérsias referentes à diferenciação dos prejuízos decorrentes ao TP associado ou não à agorafobia⁵⁷(B), é importante observar que, muitas vezes, a agorafobia pode interferir no agravamento do quadro do TP ou na dificuldade de remissão do transtorno⁵⁹(B). Dessa forma, é de fundamental importância que se diagnostique com precisão o quadro agorafóbico, estimando-se que um terço dos pacientes com TP terão agorafobia⁵⁷(B).

9. QUAL É O IMPACTO DA DEPRESSÃO NO DIAGNÓSTICO E NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM TP?

Os transtornos de ansiedade e depressão co-ocorrem com grande frequência, onde grande parte dos casos de depressão é secundária a um transtorno de ansiedade (67,9%)⁶²(B). A

comorbidade entre TP e depressão é a associação mais forte entre a dupla ansiedade-humor encontrada no tratamento dos dois transtornos e na população geral⁶³(D). Em um estudo da OMS com 25.916 pacientes atendidos na rede de atenção primária à saúde, a chance de pacientes deprimidos apresentarem TP comórbido foi 12 vezes maior do que o esperado⁶⁴(A).

Em levantamento populacional, a prevalência ao longo da vida de depressão em pacientes com TP foi significativamente maior (55,6%; OR=6,8) do que de TP em pessoas com depressão (11,2%; OR=6,2). Além disso, pessoas com TP e depressão relataram maior número de sintomas fisiológicos durante os ataques (9,1) do que aqueles sem depressão, com diferenças significativas ($p \leq 0,001$). O uso de serviços psiquiátricos também foi significativamente maior entre as condições comórbidas do que sozinhas⁶³(D).

Em geral, estudos evidenciam que a depressão no TP está associada a uma psicopatologia mais grave⁶³(D), pior prognóstico⁶⁵(B), pior resposta ao tratamento⁶⁶(B), maior número de tentativas de suicídio⁶⁷(B) e limitação funcional⁶⁸(B) do que o TP ou depressão pura.

Faz-se necessário também avaliar a presença da síndrome de desmoralização, caracterizada por baixa autoestima, sentimentos de incapacidade e culpa advindos das limitações do TP⁶⁹(D), e que, às vezes, é confundida com a depressão. Nessa síndrome, os sintomas melhoram após o tratamento bem-sucedido do TP, frequentemente sem a necessidade de tratamento específico para o humor. A partir do diagnóstico precoce do TP, é possível reduzir o risco de desenvolvimento da depressão⁶²(B).

Recomendação

A frequente presença de depressão em paciente com TP⁶²(B) piora o prognóstico⁶⁵(B), dificulta resposta ao tratamento⁶⁶(A), aumenta a limitação funcional⁶⁸(B) e o número de tentativas de suicídio⁶⁷(B). A prevalência de TP com depressão secundária chega a 55,6%⁶³(D) e há 12 vezes mais chance de pacientes deprimidos apresentarem TP comórbido⁶⁴(A). O diagnóstico precoce do TP, com o seu adequado tratamento, permite reduzir o risco de desenvolvimento de depressão⁶²(B).

10. QUAL É O IMPACTO DO ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL E DROGAS ILÍCITAS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM TP?

Há uma associação importante entre o abuso de álcool e o TP. Entre as explicações para essa co-ocorrência, estão as seguintes: a) o TP leva ao abuso do álcool, utilizado frequentemente como automedicação para melhora dos sintomas de ansiedade, b) o uso crônico e a abstinência do álcool induzem mudanças no sistema neuroquímico, levando aos ataques de pânico e, c) um terceiro fator, como a transmissão familiar, leva ao aparecimento das duas condições⁷⁰(D). Em um estudo epidemiológico prospectivo de 3 anos com mulheres, o uso ocasional de grandes quantidades de álcool foi relacionado a aumento no risco para a ocorrência de TP, com OR=2,23 (IC 95% 1,01-4,91)⁷¹(A).

Em um estudo com pacientes com TP, em 73,1% dos casos, o início do uso do álcool antecedeu o início do TP. Observou-se que pacientes com TP e alcoolismo podem iniciar o transtorno de ansiedade mais cedo e experimentar um quadro mais grave, com número de ataques de pânico

mais elevado durante o período de um mês, e maior ansiedade antecipatória⁷²(B). Outras substâncias psicoativas, como a cocaína, a maconha e a nicotina, também parecem ser capazes de desencadear ataques de pânico ou de aumentar a frequência e a intensidade desses ataques⁷³(B).

Além disso, pacientes que apresentam tanto o TP como abuso ou dependência de álcool tendem a relatar mais frequentemente história de depressão e uso de outras substâncias psicoativas. Pacientes alcoolistas com comorbidade com TP apresentam um pior quadro, frequentemente associado a outras comorbidades, como depressão e distímia, e uma história de maior número de tentativas de suicídio⁷⁴(B). Indivíduos que experimentam ataques de pânico tentam mais comumente o suicídio, especialmente se abusam de álcool⁶⁷(B).

Recomendação

A grande parte dos estudos sobre o impacto do uso de substâncias psicoativas no diagnóstico e no prognóstico de pacientes com TP refere-se ao álcool. Pacientes com TP e alcoolismo podem representar um subgrupo clínico distinto, com início mais precoce do TP⁷²(B) e maior gravidade clínica da ansiedade⁷⁴(B). Uso ocasional de grandes quantidades de álcool aumenta o risco para a ocorrência de TP, com OR=2,23 (IC 95% 1,01-4,91)⁷¹(A). Uso de substâncias psicoativas é capaz de desencadear ataques de pânico ou de aumentar a frequência e a intensidade desses ataques⁷³(B).

11. QUAL É O IMPACTO DA PRESENÇA DE OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE NO DIAGNÓSTICO E NO PROGNÓSTICO DO TP?

O TP está frequentemente associado a outros transtornos de ansiedade⁷⁵(B). Em um

estudo que avaliou o impacto e o curso das comorbidades no TP, 51% dos pacientes possuíam pelo menos um diagnóstico psiquiátrico adicional, sendo os transtornos de ansiedade os mais comuns. As comorbidades mais comuns foram: transtorno de ansiedade generalizada (TAG);(32,5%) e transtorno de ansiedade social (TAS);(13,5%)⁷⁶(B).

Em população brasileira, observou-se que os transtornos de ansiedade na infância parecem estar presentes em 59% dos adultos com TP, com uma associação significativa entre a presença de história de transtorno de ansiedade generalizada na infância e a presença de comorbidades com o TP na vida adulta, como agorafobia ($p=0,05$) e depressão ($p=0,03$)⁷⁷(B).

Em uma pesquisa, pacientes com TP evidenciaram pior qualidade de vida comparada a controles, devida principalmente a sintomas de ansiedade e evitação agorafóbica⁷⁸(B). Em outro estudo, a presença de uma comorbidade do eixo I já foi suficiente para piorar os escores de qualidade de vida em pacientes com TP⁷⁹(B).

Recomendação

A comorbidade entre TP e outros transtornos de ansiedade é comum⁷⁵(B), em 32,5% dos casos como ansiedade generalizada e, em 13,5% dos casos, como transtorno de ansiedade social⁷⁶(B). Essa associação piora a qualidade de vida de pacientes com TP^{78,79}(B).

12. EM PACIENTES COM TP DEVE-SE PROCURAR DIAGNOSTICAR TRANSTORNO DE SONO?

Pacientes com TP frequentemente apresentam problemas relacionados ao sono. A

privação do sono aumenta a ansiedade, podendo contribuir para o desenvolvimento do transtorno⁸⁰(A). Pesquisas têm evidenciado altas taxas de queixas de sono em pacientes com TP em comparação a grupos controle, obtidas principalmente por meio de relatos subjetivos. Embora estudos polissonográficos no TP ainda sejam inconsistentes⁸¹(B), uma diminuição na eficiência e na duração do sono no TP foi encontrada^{82,83}(B). Em geral, o comprometimento do sono vem sendo fortemente associado a depressão comórbida, com prevalência de 30% a 40%⁸⁴(A).

Queixas crônicas sobre o sono chegam a atingir 53% dos pacientes com TP sem comorbidades psiquiátricas, no entanto, quando há um transtorno comórbido de humor, essa prevalência chega a 86%⁸⁵(B). As queixas mais comuns são relacionadas a iniciar e manter o sono, despertar precoce, dificuldade ao acordar, cansaço para dormir e sonolência ao longo do dia, sendo confundida muitas vezes com a depressão⁸⁵(B).

Em geral, uma alta porcentagem de pacientes (77%) com ataques de pânico noturnos relata problemas com o sono⁸⁵(B). Ataques de pânico noturnos induzem a distúrbios no sono, não só devido à sua interrupção, mas também pela ansiedade antecipatória subsequente, caracterizada pelo medo de dormir e apresentar um ataque de pânico. Isso leva à evitação do sono e, posteriormente, à privação do sono, que agrava ainda mais a ansiedade. A realização de polissonografia permite o diagnóstico diferencial do ataque de pânico noturno, terror noturno, pesadelos e apneia do sono, sendo de grande valia no diagnóstico clínico²⁶(D).

Recomendação

São frequentes as queixas de sono em pacientes portadores de TP, 53% dos casos sem comorbidades psiquiátricas e 86% diante de transtornos de humor comórbido. Também ocorrem em pacientes com ataques de pânico noturnos, sendo as mais comuns a dificuldade de iniciar e manter o sono, despertar precoce, dificuldade ao acordar, cansaço e sonolência ao longo do dia⁸⁵(B). A polissonografia permite observar diminuição na eficiência e a duração do sono no TP^{82,83}(B), e realizar o diagnóstico diferencial com outras condições clínicas.

13. NA OCORRÊNCIA DE ATAQUES DE PÂNICO EM UMA SITUAÇÃO SOCIAL, COMO REALIZAR O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TRANSTORNO DA ANSIEDADE SOCIAL (TAS) E TP?

No TP, a ocorrência de comorbidades com outros transtornos de eixo I (principalmente depressão) é comum⁸⁶(A)⁸⁷(C), dificultando a diferenciação dos sintomas apresentados pelo paciente. Dessa forma, é relevante que se compreenda o TP e suas particularidades, a fim de melhor realizar o diagnóstico diferencial.

Nem todos os ataques de pânico são indicativos do TP, ou seja, sintomas físicos e cognitivos semelhantes podem ocorrer em diferentes transtornos. No TP com agorafobia, por exemplo, a esquiva está associada ao medo de ter um ataque de pânico, enquanto a esquiva em outros transtornos está associada a situações específicas (temer humilhação na fobia social; medo de altura na fobia específica)¹(D).

Sintomas referentes a ansiedade social e TP também podem se confundir. Nesse caso, dificulta-se a diferenciação entre os dois trans-

tornos, especialmente quando o paciente se esquia apenas de situações sociais¹(D). Identificar o foco do medo pode ser útil para o estabelecimento de um diagnóstico. Ou seja, em um quadro de ansiedade social, identifica-se que as sensações de medo e os sintomas somáticos são desencadeados por ativadores situacionais. Em um quadro de TP, por sua vez, essas sensações e sintomas são, muitas vezes, caracterizados como inexplicáveis e repentinos.

As crenças referentes ao medo também apresentam diferenças no quadro de ansiedade social e de TP com agorafobia, respectivamente. No primeiro transtorno, as crenças relacionam-se ao medo da exposição, do desempenho; já no TP, crenças negativas são alusivas à situação social, ou seja, medo de ter um ataque de pânico e impossibilidade de receber ajuda num ambiente social.

Recomendação

Em vista da existência de sintomas semelhantes em alguns transtornos, a eficácia no tratamento oferecido dependerá, em grande parte, da correta diferenciação diagnóstica.

14. QUAIS SÃO AS DIFERENÇAS ENTRE AS PREOCUPAÇÕES ENCONTRADAS NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG) E AQUELAS ENCONTRADAS NO TP?

No transtorno da ansiedade generalizada (TAG), as preocupações estão voltadas para situações de vida corriqueiras, acompanhadas de tensão, apreensão e temor pelo pior, por exemplo, família, violência, saúde. Não há um foco nas sensações corporais ou no medo de ter um ataque de pânico como no TP, mas sim um excesso de sintomas de ansiedade contínua¹(D).

Desafios farmacológicos são considerados específicos para o TP e reforçam o conceito de que o TAG e o TAS são entidades distintas. Em estudos que avaliam provas com CO₂ a 35%, pacientes com TAG apresentaram menos ansiedade e ataques de pânico do que pacientes com TP, porém com aumento similar nos sintomas somáticos⁸⁸(B). Em um experimento com lactato de sódio, pacientes com TAG tiveram menos ataques de pânico (11% vs. 41%) do que pacientes com TP, porém com mais sintomas de ansiedade do que os controles⁸⁹(B).

Recomendação

Faz-se essencial realizar o diagnóstico diferencial entre o TAG e o TP, para que o melhor tratamento possa ser oferecido.

15. NA OCORRÊNCIA DE UMA SITUAÇÃO EXTREMAMENTE ANSIOGÊNICA, COMO DIFERENCIAR O TP DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)?

A história clínica deverá desempenhar um papel importante no diagnóstico diferencial do TP e do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). No TEPT, deve-se ter vivenciado ou testemunhado uma situação de risco real para a sua vida ou de pessoas, onde a lembrança, esquia e estado de hiperexcitabilidade psíquica atormentam o equilíbrio emocional do indivíduo^{90,91}(A). As recordações do evento traumático são aflitivas, intrusivas e recorrentes, podendo ocorrer sonhos relacionados com o trauma e a revivência do trauma. Na evitação, pensamentos, atividades, locais, pessoas que possam fazer lembrar o trauma são evitadas, e há um estado de hiperexcitabilidade que inclui insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração e sobressalto.

No TP, não existe história prévia de exposição direta ou indireta à situação de risco da magnitude exigida para desenvolver o TEPT. Pelo contrário, o ataque de pânico é espontâneo, súbito, sem causa aparente, podendo, inclusive, ocorrer durante o sono.

Recomendação

A correta diferenciação entre o TEPT e o TP permite o tratamento adequado das duas condições, que apresentam melhora significativa quando são detectadas precocemente.

16. QUAIS SÃO AS DOENÇAS CLÍNICAS QUE DEVEM SER CONSIDERADAS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO TP?

O conjunto de sintomas que caracteriza o ataque de pânico, e que quando repetidos configuram o TP, pode ser confundido com uma série de quadros clínicos médicos de natureza orgânica⁹²(D) e psiquiátrica, devendo deles ser diferenciado.

No diagnóstico diferencial do TP com entidades clínicas de natureza orgânica, o início tardio (acima de 45 anos) e a presença de sintomas atípicos, como vertigem, inconsciência e perda de controle esfinteriano, levam a pensar que a causa orgânica seja a razão dos ataques⁹³(D). Dentre essas doenças clínicas, destacam-se:

Sistema cardiovascular - O infarto agudo do miocárdio talvez seja a situação clínica que mais se superponha ao TP, uma vez que o quadro de ansiedade, opressão no peito, falta de ar, taquicardia, sudorese e sensação de morte iminente coexistem nas duas situações e, dessa forma, o paciente deverá ser submetido a exames como: eletrocardiograma e dosagens de enzimas cardíacas, para descartar o quadro

orgânico. A normalidade dos resultados desses exames confirmará o diagnóstico de TP⁹³(D). Ainda no sistema cardiovascular, deve-se diferenciar o TP da insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica, prolapso da valva mitral, angina pectoris e taquicardia atrial⁹⁴(B).

Sistema neurológico - Lesões neurológicas, como epilepsia do lobo temporal, tumores expansivos, esclerose múltipla⁹³(D) e Parkinson⁹⁵(C), podem simular quadros de ataque de pânico e seus diagnósticos poderão ser afastados pelo eletroencefalograma, pela ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

Sistema endócrino - Doença de Addison, síndrome de cushing, diabetes, hipoglicemia, hipertireoidismo, hipoparatiroidismo, tireoidite autoimune⁹⁶(C) e feocromocitoma são entidades que podem simular, em sua evolução, quadros semelhantes ao ataque de pânico⁹³(D). Além desses, a síndrome pré-menstrual e transtornos da menopausa também podem apresentar características que podem exigir diagnóstico diferencial⁹³(D).

Doenças pulmonares agudas - Asma, embolia pulmonar e doenças obstrutivas crônicas ou agudas podem desencadear situações de ansiedade com quadro clínico similar ao TP⁹²(D).

Outras situações clínicas - Os quadros de intoxicações com drogas (alucinógenos, maconha, cocaína, anfetamina, teofilina, nitrato de amila, nicotina), bem como as síndromes de abstinência do álcool (benzodiazepínicos, opiáceos, cocaína) também podem simular situações de TP⁹³(D).

O diagnóstico diferencial do TP com outros transtornos psiquiátricos inclui simulação,

transtorno factício, hipocondria, TEPT, transtorno de despersonalização, transtornos depressivos e esquizofrenia⁹³(D). Para a realização do diagnóstico diferencial nessas circunstâncias é indispensável saber se o ataque do pânico foi inesperado ou se foi desencadeado por alguma circunstância, como na fobia social ou específica. O ataque de pânico inesperado e repetido caracteriza o TP, enquanto que o desencadeado por uma circunstância externa, como falar em público ou elementos fóbicos, configura a fobia social e específica, respectivamente⁹³(D).

Recomendação

Algumas doenças clínicas apresentam características similares ao TP. Reconhecer a distinção entre estas e o TP permite o diagnóstico e o tratamento corretos.

17. QUAIS SÃO OS RESULTADOS DE ESTUDOS LABORATORIAIS NO TP?

A indução farmacológica de ataques de pânico no laboratório tem sido uma das estratégias na pesquisa com TP. Essa técnica permite a avaliação da eficácia de drogas para o TP e torna possível o estudo dos ataques de pânico em condições controladas.

Pacientes com TP sem medicação foram submetidos à inalação de CO₂ a 35% e ar atmosférico comprimido (placebo), onde 71% apresentaram ataques de pânico com o CO₂ e nenhum ao ar comprimido⁹⁷(C). Em outro estudo do mesmo grupo, o uso de clonazepam (2 mg/dia), 1 hora antes do teste, assim como seu uso por 6 semanas, bloqueou mais ataques de pânico provocados por CO₂ em pacientes com TP do que o grupo em uso de placebo, onde o grupo com clonazepam não apresentou mais

ataques de pânico ao final do estudo (Fisher's Exact Test. $p \leq 0,001$)⁹⁸(B).

No tratamento de pacientes com TP com antidepressivos, após o 7º dia, a queda das respostas positivas ao CO₂ foi estatisticamente significativa nos grupos imipramina (20 mg/dia; $p = 0,004$), paroxetina (10 mg/dia; $p = 0,001$) e sertralina (25 mg/dia; $p = 0,004$)⁹⁹(B). Já no tratamento com o toloxatone e placebo, os pacientes tratados com placebo não relataram nenhuma mudança significativa em sua reatividade ao CO₂ a 35%, enquanto os pacientes em uso toloxatone reportaram atenuação significativa da reatividade ao final de uma semana (Fisher's exact test. $p \leq 0,001$)¹⁰⁰(B).

Em geral, o exercício de hiperventilação ou de prender a respiração, apesar de induzir a uma alcalose respiratória, com falta de ar passageira, tonturas e ansiedade, não tem se mostrado suficiente para provocar ataques de pânico na maioria dos pacientes que se submetem a esse experimento, exceto em pacientes mais suscetíveis. Essa suscetibilidade parece estar relacionada com aumento de cortisol¹⁰¹(D).

Recomendação

Estudos evidenciam que pacientes com TP apresentam maior reação à inalação de CO₂⁹⁷(C), associada à provocação de ataque de pânico e à hipersensibilidade desses pacientes a mudanças na concentração do CO₂ respiratório. Essa sensibilidade parece ser melhorada com o uso de agentes farmacológicos como benzodiazepínicos e antidepressivos^{98,99}(B).

18. QUAIS SÃO OS RESULTADOS DE ESTUDOS COM NEUROIMAGEM NO TP?

Com a evolução dos estudos de imagem funcional cerebral, regiões do cérebro estão sendo mapeadas e correlacionadas com distúrbios do comportamento, entre os quais os transtornos de ansiedade¹⁰²(B).

Em um estudo de 12 pacientes com TP e 12 indivíduos controles, as amígdalas direita e esquerda apresentaram diminuição de volume nos pacientes com TP, enquanto os indivíduos sem o transtorno não apresentavam alteração em seu tamanho¹⁰³(B). Na mesma linha de pesquisa, outros autores verificaram que o lobo temporal esquerdo de 11 portadores de TP apresentava redução de volume quando comparados a 11 controles sãos¹⁰⁴(C).

A região do septo hipocampal parece desempenhar papel importante no controle da ansiedade¹⁰⁵(D). Assim, há suspeita de que o sistema septo-hipocampal tenha participação na ocorrência do TP. Foi detectado, em outro estudo¹⁰⁶(C), uma frequência elevada de *cavum septi pellucidum* com alterações eletroencefalográficas, em pacientes portadores de TP. Outra pesquisa, no entanto, não confirmou a observação anterior em 21 portadores de TP comparados a 21 controles normais¹⁰⁷(C).

Comparando-se a substância cinzenta de 19 portadores de TP com 20 voluntários sãos, verificou-se aumento de volume da substância cinzenta na ínsula esquerda dos pacientes com TP comparados a controles sãos. Além disso, observou-se, nos portadores de TP, aumento no giro temporal superior, bem como no mesencéfalo e ponte. Relativo déficit de substância cinzenta foi observado no córtex cingulado anterior direito. Os autores concluíram, ainda, que anormalidades no

tronco cerebral estão envolvidas na geração de ataques de pânico¹⁰⁸(C).

Recomendação

Exames cerebrais podem auxiliar na localização das áreas afetadas por um transtorno psiquiátrico e, assim, desenvolver novas formas de tratamento. Regiões cerebrais vêm sendo associadas à manifestação do TP, em particular uma diminuição das amígdalas em pacientes com TP¹⁰³(B) e alteração de substância cinzenta e aumento do giro temporal superior, mesencéfalo e ponte¹⁰⁴(C).

19. HÁ BENEFÍCIOS NA REALIZAÇÃO DE EXAMES COMPLEMENTARES (CARDIOLÓGICOS) NO SEGUIMENTO DO PORTADOR DE TP?

Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem mostrado altos níveis de comorbidade entre doenças físicas crônicas e transtornos de ansiedade. Um estudo com 5187 indivíduos demonstrou que a presença de qualquer diagnóstico de transtorno de ansiedade foi significativamente associado à presença de diversas doenças físicas. O TP foi associado a condições vasculares (OR = 2,28), doenças ósseas ou articulares (OR=2) e condições neurológicas (OR=1,75). Outros transtornos de ansiedade como transtorno de ansiedade generalizada, fobia social e fobia simples apresentavam menos associação com doenças físicas que o TP¹⁰⁹(A). Estudo de base populacional da Noruega avaliou 64 871 pacientes com a intenção de responder se existe correlação entre TP e pressão arterial sistólica. O TAG é associado à presença de pressão arterial sistólica baixa, enquanto que os pacientes com TP mantiveram pressão sistólica média de 140 mmHg¹¹⁰(A).

Em relação ao ritmo cardíaco, a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca foi identificada como um marcador de risco potencial para morte súbita em pacientes em recuperação de infarto do miocárdio^{111,112}(B). Evidências sugerem que os pacientes com diagnóstico de TP exibem redução da variabilidade da frequência cardíaca em comparação aos controles. Esses achados sugerem que indivíduos com TP poderiam apresentar alterações no controle autonômico cardíaco, e isso poderia os colocar em maior risco de arritmia ventricular e morte súbita cardíaca¹¹³(B)¹¹⁴(C). Apesar da adrenalina modificar a frequência cardíaca do coração em repouso durante um ataque de pânico, o sistema nervoso simpático não é ativado globalmente no mesmo momento¹¹⁵(B). As variações autonômicas são detectadas quase 50 minutos antes do início da crise de pânico e, no final desse período, há alterações respiratórias e cardiológicas, incluindo diminuição do volume corrente pulmonar, seguido de aumento parcial do dióxido de carbono, aumento da frequência cardíaca e bruscas mudanças da pressão parcial do CO₂¹¹⁶(B).

Um estudo de 32 anos, com amostra de 402 casos de doença cardíaca coronariana (137 casos de infarto do miocárdio não-fatal, 134 casos de angina, e 131 casos de doença coronariana fatal, sendo 26 casos de morte súbita cardíaca e 105 casos de morte não súbita) e 1869 indivíduos sem doença arterial

coronariana demonstrou que os sujeitos com doença coronariana que relataram sintomas de ansiedade apresentavam maior risco de doença coronariana fatal com OR de 3,20 (IC 95%; 1,27-8,09) e 5,73 (IC 95%; 1,26-26,1) para morte súbita. Não foi encontrado aumento do risco para infarto do miocárdio não-fatal ou angina¹¹⁷(B). Esses dados sugerem uma associação entre ansiedade e doença coronariana fatal, em particular, morte súbita cardíaca, em pacientes com doença cardíaca coronariana e sintomas de ansiedade, apontando para a necessidade de seguimento criterioso dessa população.

Recomendação

Na presença da comorbidade de doença coronariana e TP, acompanhamento cardiológico criterioso deve ser realizado, considerando-se maior risco de evento fatal¹¹⁷(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Crippa JA: recebeu reembolso por participação em conferências patrocinado pela empresa Elly Lilly; recebeu honorários por coordenação de programas educativos patrocinados pelas empresas Servier e Janssen-Cilag.

Hasan R: recebeu honorários por ministrar palestra patrocinada pela empresa Libbs; recebeu honorários por realização de pesquisa financiada pelo Laboratório EMS.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
2. Marciniak M, Lage M, Landbloom R, Dunayevich E, Bowman L. Medical and productivity costs of Anxiety Disorders: Case Control Study. *Depress Anxiety*. 2004;19:112-20.
3. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters. The epidemiology of panic attacks,panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:415-24.
4. Liebowitz MR. Panic Disorder as a Chronic Illness. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(suppl13):5-8
5. Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R, Lish JD, Klerman GL. Quality of Life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*.1989;46:984-92.
6. Ito LM, Ramos RT. Escalas de avaliação clínica do transtorno de pânico. In: Gorenstein C, Andrade LH, Zuardi AW. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. Editores. São Paulo: Lemos-Editorial, 2000. p. 145-55.
7. First MB, Spitzer RL, Gibson M, Williams JB. Structured Clinical Interview Diagnostic (SCID) for DSM-IV Axis I Disorders (Clinical Version) SCID-CV. Washington DC: American Psychiatric Association; 1997.
8. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106-15.
9. Bandelow B. Defining response and remission in anxiety disorders: toward an integrated approach. *CNS Spectr* 2006;11(10 Suppl 12):21-8.
10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
11. Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, et al. Multicenter collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1571-5.
12. Monkul ES, Tural U, Onur E, Fidaner H, Alkin T, Shear MK. Panic Disorder Severity Scale: reliability and validity of the Turkish version. *Depress Anxiety*.2004;20:8-16.
13. Argyle N, Deltito J, Allerup P, Maier W, Albus M, Nutzinger D, Rasmussen S, Ayuso JL, Bech P. The panic-associated symptom scale: measuring the severity of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:20-6.
14. Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E, Grochocinski V, Vander Bilt J, et al. Reliability and validity of the Panic Disorder

- Severity Scale: replication and extension. *J Psychiatr Res* 2001;35:293-6.
15. Wittkampf KA, Baas KD, van Weert HC, Lucassen P, Schene AH. The psychometric properties of the panic disorder module of the Patient Health Questionnaire (PHQ-PD) in high-risk groups in primary care. *J Affect Disord*. 2011;130:260-7.
 16. Newman MG, Holmes M, Zuellig AR, Kachin KE, Behar E. The reliability and validity of the Panic Disorder Self-report: a new diagnostic screening measure of panic disorder. *Psychol Assess* 2006;18:49-61.
 17. World Health Organization. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. World Health Organization: Genebra; 1993.
 18. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic Disorder. *Lancet*. 2006;16:1023-32.
 19. Rosellini AJ, Lawrence AE, Meyer JF, Brown TA. The effects of extraverted temperament on agoraphobia in panic disorder. *J Abnorm Psychol* 2010;119:420-6.
 20. Diler RS, Birmaher B, Brent DA, Axelson DA, Firinciogullari S, Chiapetta L. et al. Phenomenology of panic disorder in youth. *Depress Anxiety*. 2004;20:39-43.
 21. Masi G, Favilla L, Mucci M, Millepiedi S. Panic disorder in clinically referred children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2000;31:139-51.
 22. Ehlers A. Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. *Behav Res Ther* 1993;31:269-78.
 23. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency of panic attacks and panic disorder in adolescents. *Depress Anxiety* 1999;9:19-26.
 24. Biederman J, Faraone SV, Marris A, Moore P, Garcia J, Ablon S, et al. Panic disorder and agoraphobia in consecutively referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:214-23.
 25. Lopes FL, Nardi AE, Nascimento I, Valença AM, Mezzasalma MA, Freire RC, et al. Diurnal panic attacks with and without nocturnal panic attacks: are there some phenomenological differences? *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:216-21.
 26. Craske MG, Tsao JC. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev* 2005;9:173-84.
 27. Stein MB, Millar TW, Larsen DK, Kryger MH. Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1168-73.
 28. Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: differential responses to CO2 challenge. *Am J Psychiatry* 1999;156:739-44.

29. Sarısoy G, Böke O, Arık A, Sahin AR. Panic disorder with nocturnal panic attacks: symptoms and comorbidities. *Eur Psychiatry*. 2008;23:195-200.
30. Albert U, Maina G, Bergesio C, Bogetto F. Axis I and II comorbidities in subjects with and without nocturnal panic. *Depress Anxiety*. 2006;23:422-8.
31. Levitan MN, Nardi AE. Nocturnal panic attacks: clinical features and respiratory connections. *Expert Rev Neurother* 2009;9:245-54.
32. Shapiro CM, Sloan EP. Nocturnal panic – an underrecognized entity. *J Psychosom Res* 1998;44:21-3.
33. Craske MG, Lang AJ, Mystkowski JL, Zucker BG, Bystritsky A, Yan-Go F. Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder? *J Nerv Dis* 2002; 190:611-8.
34. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. 1999. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med* 1999;29:539-53.
35. Judd FK, Burrows GD, Norman TR. The biological basis of anxiety. An overview. *J Affect Disord* 1985;9:271-84.
36. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and metaanalysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
37. Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, Haghghi F, Heiman GA, Costa R, et al. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 2006;60:388-401.
38. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, Wilson R, Nelson J, Noyes R Jr. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:105-9.
39. Gelernter J, Bonvicini K, Page G, Woods SW, Goddard AW, Kruger S, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001;105:548–57.
40. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, et al. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in iceland. *Am J Hum Genet* 2003;72:1221–30.
41. Smoller JW, Block SR, Young MM. Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA. *Depress Anxiety* 2009; 26:965-75.
42. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:2550–5.
43. Kaabi B, Gelernter J, Woods SW, Goddard A, Page GP, Elston RC. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet*

- 2006;78:543-53.
44. Smoller JW, Acierno JS Jr, Rosenbaum JF, Biederman J, Pollack MH, Meminger S, et al. Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions. *Am J Med Genet.* 2001;105:195-206.
 45. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med* 1993;23:397-406.
 46. Faravelli C, Pallanti S. Recent life events and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:622-6.
 47. Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW. Life events and the onset of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:1424-7.
 48. Lteif GN, Mavissakalian MR. Life events and panic disorder/agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1995;36:118-22.
 49. Watanabe A, Nakao K, Tokuyama M, Takeda M. Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:119-26.
 50. Perugi G, Frare F, Toni C. Diagnosis and treatment of agoraphobia with panic disorder. *CNS Drugs* 2007;21:741-64.
 51. Wittchen HU, Gloster AT, Beesdo-Baum K, Fava GA, Craske MG. Agoraphobia: a review of the diagnostic classificatory position and criteria. *Depress Anxiety* 2010; 27:113-33.
 52. Uhlenhuth EH, Leon AC, Matuzas W. Psychopathology of panic attacks in panic disorder. *J Affect Disord* 2006;92:55-62.
 53. Francis JL, Weisberg RB, Dyck IR, Culpepper L, Smith K, Orlando Edelen M, Keller MB. Characteristics and course of panic disorder and panic disorder with agoraphobia in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:173-9.
 54. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1994-1995;1:151-60.
 55. Keller MB, Yonkers KA, Warshaw MG, Pratt LA, Gollan JK, Massion AO, et al. Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:290-6.
 56. Carpiniello B, Baita A, Carta MG, Sitzia R, Macciardi AM, Murgia S, et al. Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study. *Eur Psychiatry* 2002;17:394-8.
 57. Bienvenu OJ, Onyike CU, Stein MB, Chen LS, Samuels J, Nestadt G, et al. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *Br J Psychiatry* 2006;188:432-8.

58. Berle D, Starcevic V, Hannan A, Milicevic D, Lamplugh C, Fenech P. Cognitive factors in panic disorder, agoraphobic avoidance and agoraphobia. *Behav Res Ther* 2008; 46:282-91.
59. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Ruini C, Mangelli L, et al. Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. *Psychol Med* 2001;31:891-8.
60. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;188:305-1.
61. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, Salzman C, Spencer M, Machan JT, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? *Am J Psychiatry* 2003;160:1432-8.
62. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005;352:2515-23
63. Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters EE, Kessler RC. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry* 2000;176:229-35.
64. Sartorius N, Ustün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;(30):38-43.
65. Noyes R Jr, Reich J, Christiansen J, Suelzer M, Pfohl B, Coryell WA. Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:809-18.
66. Keller MB, Lavori PW, Goldenberg IM, Baker LA, Pollack MH, Sachs GS, et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo. *J Affect Disord* 1993;28:27-38.
67. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:805-8.
68. Van Valkenburg C, Akiskal HS, Puzantian V, Rosenthal T. Anxious depressions. Clinical, family history, and naturalistic outcome comparisons with panic and major depressive disorders. *J Affect Disord* 1984;6:67-82.
69. Klein DF. Mixed anxiety depression. For and against. *Encephale* 1993;19:493-5.
70. Cosci F, Schruers KR, Abrams K, Griez EJ. Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. *J Clin Psychiatry* 2007;68:874-80.

71. Chou KL, Liang K, Mackenzie CS. Binge drinking and Axis I psychiatric disorders in community-dwelling middle-aged and older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2011;72:640-7.
72. Márquez M, Seguí J, Canet J, Garcia L, Ortiz M. Alcoholism in 274 patients with panic disorder in Spain, one of the main producers of wine worldwide. *J Affect Disord* 2003; 75:237-45.
73. Franken IH, Hendriks VM. Screening and diagnosis of anxiety and mood disorders in substance abuse patients. *Am J Addict* 2001;10:30-9.
74. Seguí J, Márquez M, Canet J, Cascio A, Garcia L, Ortiz M. Panic disorder in a Spanish sample of 89 patients with pure alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63:117-21.
75. Davis L, Barlow DH, Smith L. Comorbidity and the treatment of principal anxiety disorders in a naturalistic sample. *Behav Ther* 2010 ;41:296-305.
76. Brown TA, Antony MM, Barlow DH. Diagnostic comorbidity in panic disorder: effect on treatment outcome and course of comorbid diagnoses following treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63:408-18.
77. Manfro GG, Isolan L, Blaya C, Santos L, Silva M. Estudo retrospectivo da associação entre transtorno de pânico em adultos e transtorno de ansiedade na infância. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2002; 24: 26-9.
78. Carrera M, Herrán A, Ayuso-Mateos JL, Sierra-Biddle D, Ramírez ML, Ayestarán A, et al. Quality of life in early phases of panic disorder: predictive factors. *J Affect Disord* 2006;94:127-34.
79. Watson HJ, Swan A, Nathan PR. Psychiatric diagnosis and quality of life: the additional burden of psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry* 2011;52:265-72
80. Babson KA, Feldner MT, Trainor CD, Smith RC. An experimental investigation of the effects of acute sleep deprivation on panic-relevant biological challenge responding. *Behav Ther* 2009;40:239-50.
81. DeZee KJ, Jackson JL, Hatzigeorgiou C, Kristo D. The Epworth sleepiness scale: relationship to sleep and mental disorders in a sleep clinic. *Sleep Med* 2006;7:327-32.
82. Stein MB, Enns MW, Kryger MH. Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disord*. 1993;28:1-6.
83. Arriaga F, Paiva T, Matos-Pires A, Cavaglia F, Lara E, Bastos L. The sleep of non-depressed patients with panic disorder: a comparison with normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:191-4.

84. Lepine JP. Epidemiology, burden and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 13):4-10.
85. Overbeek T, van Diest R, Schruers K, Kruizinga F, Griez E. Sleep complaints in panic disorders patients. *Sleep J Nerv Ment Dis* 2005;193:488-93.
86. Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters EE, Kessler RC. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*. 2000;176:229-35.
87. Cameron OG. The differential diagnosis of anxiety. *Psychiatr Clin North Am* 1985;8:3-23.
88. Cowley DS, Dager SR, McClellan J, Roy-Byrne PP, Dunner DL. Response to lactate infusion in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1988;24:409-14.
89. Lapiere Y, Knott V, Gray R. Psychophysiological correlates of sodium lactate. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:50-7.
90. Câmara Filho JW, Sougey EB. Transtorno do estresse pós-traumático: formulação diagnóstica e questões sobre comorbidade. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23:221-8.
91. Gootzeit J, Markon K. Factors of PTSD: differential specificity and external correlates. *Clin Psychol Rev* 2011;31:993-1003.
92. Muller JE, Koen L, Stein DJ. Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7:245-51.
93. Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de Psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
94. Morris A, Baker B, Devins GM, Shapiro CM. Prevalence of panic disorder in cardiac outpatients. *Can J Psychiatry* 1997;42:185-90.
95. Factor SA, Molho ES. Emergency department presentation of patients with Parkinson`s disease. *Am J Emergency Med* 2000;18:209-15.
96. Stein MB, Uhde TW. Autoimmune Thyroiditis and panic disorders *Am J Psychiatry*. 1989;146:259-60.
97. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezassalma MA, Lopes FL, Zin WA. Ataques de pânico provocados pelo dióxido de carbono: estudo clínico-fenomenológico. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23:15-20.
98. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Lopes FL, Mezzasalma MA, et al. Early carbon dioxide challenge test may predict clinical response in panic disorder. *Psychiatry Res* 2002;112:269-72.
99. Bertani A, Perna G, Arancio C, Caldirola D, Bellodi L. Pharmacologic effect of imipramine, paroxetine, and sertraline

- on 35% carbon dioxide hypersensitivity in panic patients: a double-blind, random, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:97-101.
100. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Pharmacologic effect of toloxatone on reactivity to the 35% carbon dioxide challenge: a single-blind, random, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:414-8.
 101. Vickers K, Jafarpour S, Mofidi A, Rafat B, Woznica A. The 35% carbon dioxide test in stress and panic research: Overview of effects and integration of findings. *Clin Psychol Rev* 2012;32:153-64.
 102. Ferrari MCF, Busatto GF, McGuire PK, Crippa JA. Structural magnetic imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:251-64.
 103. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003;19:80-90.
 104. Uchida RR, Del-Bem CM, Santos AC, Araújo D, Crippa JA, Guimaraes FS, Graeff FG. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:925-9.
 105. Gray JA, McNaughton N. The Neuropsychology of Anxiety. *An Enquiry into Functions of the Septo-hipocampal System.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
 106. Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, et al. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res* 1996;68:41-53.
 107. Crippa JA, Uchida R, Busatto GF, Guimaraes FS, Del-Ben CM, Zuairi AW, et al. The size and prevalence of the cavum septum pellucidum are normal in subjects with panic disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:371-4.
 108. Uchida RR, Del-Bem CM, Busatto GF, Duran FL, Guimaraes FS, Crippa JA, et al. Regional Gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel based morphometry study. *Psychiatry Res* 2008;163:21-9.
 109. Sareen J, Cox BJ, Clara I, Asmundson GJ. The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the U.S. National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety.* 2005;21:193-202.
 110. Davies SJ, Bjerkeset O, Nutt DJ, Lewis G. A U-shaped relationship between systolic blood pressure and panic symptoms: the HUNT study. *Psychol Med* 2012;42:1969-76.
 111. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial in-

- farction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
112. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
113. Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, et al. Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81:554-9.
114. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993;46:89-103.
115. 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.
116. Meuret AE, Rosenfield D, Wilhelm FH, Zhou E, Conrad A, Ritz T, et al. Do unexpected panic attacks occur spontaneously? *Biol Psychiatry* 2011;70:985-91.
117. Grassi G, Kiowski W. Is the autonomic dysfunction the missing link between panic disorder, hypertension and cardiovascular disease? *J Hypertens* 2002;20:2347-9.