Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S09-S31



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



ARTIGO

O desenvolvimento psicológico do transtorno de pânico: implicações para a neurobiologia e o tratamento

Fiammetta Cosci[1]

[1] Departamento de Psicologia, Universidade de Florença, Itália

DESCRITORES:
Classificação por estágios;
Transtorno do Pânico;
Sintomas Subclínicos;
Neurobiologia;
Tratamento.

Resumo
Objetivo: O objetivo deste estudo foi fazer um levantamento da literatura disponível sobre o desenvolvimento psicológico do transtorno do pânico com ou sem agorafobia [TP(A)] e sua relação com a neurobiologia e o tratamento do pânico. *Métodos:* A busca da literatura foi realizada tanto manualmente quanto via computador (PubMed). Somente os artigos publicados em inglês em revistas revisadas por especialistas e abordando o TP(A) de acordo com as classificações diagnósticas da Associação Americana de Psiquiatria ou da Organização Mundial de Saúde foram incluídos. *Conclusões:* Existe um modelo de classificação por estágios do pânico aplicável na prática clínica. A fase prodrômica e, a despeito de tratamentos bem-sucedidos, os sintomas residuais podem ser identificados em uma proporção substancial de pacientes com TP(A). Tanto os pródromos quanto os sintomas residuais permitem monitorar a evolução do transtorno durante a recuperação por meio do fenômeno de reversão. Os diferentes estágios do transtorno, bem como as etapas da reversão, possuem uma correspondência na neurobiologia e no tratamento do pânico. Contudo, as implicações do tratamento do modelo longitudinal do TP(A) não são endossadas e são necessárias intervenções adequadas de efeito duradouro.

Correspondência para: Dr. Fiammetta Cosci; Department of Psychology, University of Florence; via di San Salvi 12, 50135 Florence, Italy; Tel: (+39) 0556237811; (+39) 0556237819; Fax: (+39) 0556236047; E-mail: fiammetta.cosci@unifi.it

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

Introdução

A ênfase atual da psiquiatria está na avaliação dos sintomas por meio de estudos de corte transversal, o que pode resultar em critérios diagnósticos e na identificação de comorbidades. Estas podem ser identificadas tanto pela coocorrência de transtornos psiquiátricos do Eixo I quanto pela associação de transtornos dos Eixos I e II. O uso de critérios diagnósticos é derivado do método tradicional de medicina clínica, no qual esses critérios fornecem as especificações de funcionamento para se tomar uma decisão clínica sobre a existência de uma determinada doença.[1] No entanto, os médicos também costumam avaliar em sua prática diária questões que não dizem respeito apenas à gravidade do transtorno, tais como seu desenvolvimento longitudinal, adaptação e apoio social; resiliência e reação aos conflitos anteriores, ameaças ou perdas; motivação e adesão ao tratamento; personalidade pré-mórbida e potenciais traços anormais de personalidade.

Ao longo do tempo, foi proposto um raciocínio clínico que passa por uma série de "estações de transferência",[2] onde as conexões possíveis entre os sintomas apresentados e os processos fisiopatológicos são delineadas e passíveis de verificação longitudinal e modificação, desde que os objetivos terapêuticos sejam alcançados.[3] Apesar disso, o descaso com o desenvolvimento longitudinal dos transtornos foi mantido e, aparentemente, privou o processo clínico de uma série de importantes "estações de transferência".

O pai dessa abordagem inovadora e procedente para a avaliação do estadiamento foi Feinstein que, em 1987, introduziu o termo "clinimétrica" para indicar um campo referente a índices, escalas de avaliações e outras expressões usadas para descrever ou medir sintomas, sinais físicos e outros fenômenos especificamente clínicos da medicina. Além disso, o objetivo da ciência da clinimétrica é fornecer um domínio para uma série de fenômenos clínicos que não encontram espaço na taxonomia clínica habitual, tais como tipos, gravidade e sequência dos sintomas; taxa de progressão da doença (estágios); gravidade da comorbidade, problemas de capacidade funcional; razões para as decisões médicas e outros aspectos da vida cotidiana como o bem-estar e o sofrimento.[1,4,5] Nos últimos anos, Fava *et al*.[6] demonstraram vários exemplos dessa abordagem em revisões de pesquisas sobre transtornos do humor e ansiedade.

Embora as entidades diagnósticas atuais (isto é, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM) sejam baseadas em princípios clinimétricos, sua utilização ainda é fortemente influenciada pelos modelos psicométricos.[3,7-9] Isso significa que a gravidade de cada transtorno é determinada pelo número de sintomas e não por sua intensidade ou qualidade, da mesma forma que a pontuação em uma escala de autoavaliação depende do número de sintomas pontuados como positivos.[7-10] Como consequência, o alvo preferencial da terapia passa a ser as síndromes, que resultam de um certo número de sintomas (que podem ser de intensidade leve e de impacto duvidoso na qualidade de vida), em vez de sintomas individuais que podem ser incapacitantes para o paciente.[3] Além disso, os médicos podem enfrentar algumas dificuldades na formulação de um plano de tratamento para pessoas que, por exemplo, não atingem o limiar do diagnóstico conhecido, já que pode ser difícil responder a perguntas como: Será que esses sintomas referidos pelo paciente devem ser abordados para tratamento? Será que as condições devem ser abordadas de uma forma integrada e, em caso afirmativo, de quem é a responsabilidade para prescrever e fornecer tal tratamento?

Métodos

Foi realizada uma pesquisa computadorizada (PubMed 1960-2012), utilizando-se as seguintes palavras-chave: "staging/subclinical symptoms/prodromes/residual symptoms AND panic", "neurobiology AND staging/subclinical symptoms/prodromes/residual symptoms AND panic", "treatment/subclinical symptoms/prodromes/residual symptoms AND staging and panic". Além disso, as listas de referências das revisões existentes e dos artigos recuperados foram inspecionadas. Apenas trabalhos em língua inglesa publicados em revistas revisadas por especialistas foram incluídos.

O critério de inclusão utilizado foi o seguinte: o diagnóstico de transtorno do pânico com ou sem agorafobia devia ter sido feito de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) (3ª Edição - Revisada, 4ª Edição, ou 4ª Edição - Revisão de Texto) ou a Classificação Internacional de Doenças (ICD) (9ª ou 10ª Edição).

Para trabalhar com uma abordagem o mais conservadora possível, os resultados não significativos ou tendenciosos foram relatados apenas como "nenhuma diferença".

Discussão

O modelo de classificação por estágios do transtorno do pânico

Em 1993, Fava *et al*.[11] propuseram o uso em psiquiatria de um método de classificação por estágios que permitisse caracterizar um transtorno de acordo com a gravidade, extensão, características e desenvolvimento longitudinal de acordo com modelos padronizados e bem definidos. Eles publicaram um artigo seminal, sugerindo um modelo de teste para esquizofrenia, humor e transtorno do pânico. O conceito básico era o de que esses distúrbios psiquiátricos se desenvolvem de acordo com os estágios principais. O primeiro estágio envolve geralmente a presença de fatores de predisposição (p. ex.: vulnerabilidades genéticas, personalidade pré-mórbida, falta de bem-estar psicológico); o segundo é caracterizado por sintomas agudos; o terceiro inclui os sintomas residuais; o quarto inclui sintomas subcrônicos, e o quinto, quando presente, é caracterizado pela doença crônica.

Para o transtorno do pânico, eles descreveram um modelo de classificação por estágios sugerindo que, em uma proporção substancial de pacientes, a agorafobia, as crenças e os medos hipocondríacos e a ansiedade generalizada precedem o primeiro ataque de pânico. Esse modelo de quatro estágios está de acordo com os padrões sintomáticos de melhora com o tratamento comportamental do transtorno do pânico, bem como com o fenômeno de reversão com o tratamento medicamentoso. No entanto, já que, pelo menos em alguns pacientes, o primeiro ataque de pânico pode ocorrer aparentemente sem sintomas prodrômicos conspícuos, enquanto a ansiedade antecipatória, evitação fóbica e hipocondria podem desenvolver-se posteriormente, Sheehan e Sheehan delinearam um processo diferente de classificação por

Tabela 1 Estágios da agorafobia de acordo com Fava *et al.*[13]

	Estágios
1	*Pré-agorafobia:* presença de ansiedade (incluindo ansiedade em relação à saúde e sensibilidade à ansiedade) e/ou medos isolados e/ou fatores de personalidade, tais como dependência e evitação de danos e/ou bem-estar psicológico comprometido.
2	*Agorafobia:* medo de estar em situações ou lugares dos quais seria difícil escapar, intensidade leve (certa evitação ou resistência com angústia, mas estilo de vida relativamente normal) ou moderada (estilo de vida restrito) de acordo com os critérios do DSM-IV.
3	*Transtorno do pânico (fase aguda):* aparecimento de ataques de pânico e desenvolvimento de transtorno do pânico (DSM-IV). Agravamento da agorafobia e ansiedade. Ansiedade em relação à saúde pode transformar-se em hipocondria e/ou fobia da doença e/ou tanatofobia. Desmoralização e/ou depressão maior podem ocorrer.
4	*Transtorno do pânico (fase crônica):* agorafobia pode agravar (evitação resulta em isolamento parcial ou total) de acordo com o DSM-IV, e crenças e medos hipocondríacos podem ficar acentuados quando o transtorno do pânico excede seis meses. Maior susceptibilidade à depressão maior.

estágios: estágio-1 (subpânico), caracterizado por ataques de pânico com sintomas limitados; estágio-2 (pânico); estágio-3 (hipocondria); estágio-4 (fobia simples, que é o cenário em que o pânico ocorre); estágio-5 (fobia social); estágio-6 (agorafobia); estágio-7 (depressão).[12]

Ao longo do tempo, os modelos de classificação por estágios de transtorno bipolar, depressão unipolar e esquizofrenia foram amplamente discutidos e aperfeiçoados. Um modelo atualizado de classificação por estágios do pânico também foi descrito (Tabela 1).[13] No modelo de quatro estágios, o primeiro estágio é representado pela presença de fatores de predisposição, tais como a vulnerabilidade genética, personalidade pré-mórbida, sensibilidade à ansiedade, crenças e medos hipocondríacos, bem-estar psicológico comprometido. O peso relativo desses fatores pode variar de paciente para paciente e levar a padrões sutis de evitação e, consequentemente, à agorafobia (estágio-2). Assim, os ataques de pânico começam e podem causar uma considerável piora da sintomatologia prodrômica (estágio-3). A duração do Transtorno do Pânico com Agorafobia (TPA) pode predispor ao desenvolvimento de outras complicações psiquiátricas, especialmente depressão (estágio-4). Eventos cotidianos estressantes podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de pânico ou depressão secundária.

Esse método de classificação por estágios também pode ser aplicado ao transtorno de ansidedade generalizada e à fobia social; portanto, Fava *et al.*[13] sugeriram considerar o início do transtorno do pânico (TP) como um estágio de desenvolvimento dos transtornos de ansiedade e hipocondria em vez de uma doença específica. Isso pode aumentar a clareza no diagnóstico dos médicos e substituir os tratamentos não diferenciados com ferramentas terapêuticas orientadas pelo estágio. Uma confirmação dessa perspectiva vem de Kessler *et al.*[14], os quais descobriram que os ataques de pânico isolados são bastante comuns e significativamente comórbidos com outros transtornos do DSM-IV, mas a maioria das pessoas com ataques de pânico isolados não preenche os critérios para TP.

Uma literatura crescente tem apoiado a existência dos estágios clínicos mencionados anteriormente no desenvolvimento longitudinal do pânico.

Roy-Byrne *et al.*[15] revisaram 16 estudos, cada um incluindo pelo menos 25 pacientes observados durante um acompanhamento de no mínimo um ano, e descobriram que, apesar da disponibilidade de tratamentos antipânico eficazes, o TP continua sendo uma doença crônica — embora a maioria dos pacientes melhore, apenas alguns são "curados". As presenças de agorafobia, depressão maior e transtorno de personalidade parecem prever um mau resultado.

Na população geral do estudo *Epidemiologic Catchment Area*, o período prodrômico mostrou ter uma duração aproximada de 10-15 anos. Os ataques de pânico que ocorreram no ano anterior à primeira entrevista, bem como a percepção de que alguém é uma "pessoa nervosa" foram fortes fatores preditivos do início do TP.[16]

Em 126 pacientes com diagnóstico de TP ou TPA, Perugi *et al.*[17] descobriram que antecedentes caracterológicos e prodrômicos representam um suposto substrato do temperamento fóbico-ansioso que ocorreu em pelo menos 30% da amostra. Esses antecedentes temperamentais consistiram em aumento da atividade simpática com manifestações autonômicas isoladas, esporádicas e repetidas; medo acentuado da doença; hipersensibilidade à separação; dificuldade para deixar um ambiente familiar; necessidade acentuada de ser tranquilizado; hipersensibilidade a drogas e substâncias.

Em um estudo de 71 pacientes com TP e 323 com TPA, os indivíduos com TP um ano após a inclusão no estudo tiveram uma probabilidade de 0,68 de alcançar uma condição de "intervalo livre de pânico" durante oito semanas consecutivas, em comparação com uma probabilidade de 0,36 de terem obtido "total remissão". Além disso, a probabilidade de se obter um intervalo livre de pânico aos 12 meses foi de 0,68 para os indivíduos com TP e de 0,55 para aqueles com TPA. A chance de se obter um intervalo livre de pânico foi 1,4 vez maior para os indivíduos com TP do que para os com TPA.[18]

Faravelli *et al.*[19] avaliaram 84 casos de TP por mais de 12 meses, 81 por 24 meses, 78 por 36 meses e 76 por mais de 60 meses e observaram uma probabilidade de se obter recuperação em apenas 25,6% dos indivíduos no final do primeiro ano e em 31,3%, 33,8%, 36,3% e 37,5% até o final do segundo, terceiro, quarto e quinto anos, respectivamente. Entre os 99 pacientes acompanhados por mais de 12 meses, 12 apresentaram remissão completa e duradoura de quaisquer sintomas e 47 satisfizeram os critérios de melhora. Destes, nove casos apresentaram um resultado positivo, seguido por uma única recorrência considerada leve; 15 mostraram persistência de um único sintoma considerado leve; 23 tiveram mais de uma recorrência, mas mantiveram o bem-estar por mais de 80% do tempo; 11 tiveram um padrão recorrente com o bem-estar durando entre 40% e 80% do tempo; 29 pacientes tiveram um resultado ruim; 22 nunca atenderam aos critérios de melhora ou boa resposta e sete tiveram recorrências que duraram mais de 60% do tempo. O único preditivo independente de mau resultado foi maior duração do transtorno. Em particular, os pacientes cujo transtorno durou menos tempo obtiveram melhora ou recuperação com mais frequência.

Em uma amostra de 45 pacientes atualmente com transtorno do pânico com ou sem agorafobia [TP(A)], 20 pacientes em remissão com diagnóstico de TP durante a vida e que

ficaram livres do pânico durante pelo menos seis meses, 50 indivíduos com ataques de pânico esporádicos, 27 com fobias simples e 46 controles normais, Ehlers descobriu que uma proporção significativa de pacientes que havia estado inicialmente em remissão (41%) relatou ataques de pânico durante o acompanhamento. Os pacientes tratados que permaneceram com TP haviam mostrado inicialmente mais depressão, evitação e maior percepção cardíaca que os pacientes que tiveram menos ataques e não se preocuparam com eles durante pelo menos um mês. Da mesma forma, os pacientes inicialmente em remissão que reexperimentaram ataques de pânico tiveram melhor percepção dos batimentos cardíacos e mais evitação do que os pacientes que permaneceram em remissão. Para os pacientes com TP não tratados, os traços de ansiedade e a sensibilidade à ansiedade distinguiram aqueles com e sem TP no acompanhamento.[20]

O'Rourke *et al*.[21] quase confirmaram os resultados anteriores observando que, durante um período de seis meses de acompanhamento, 70,6% dos pacientes com TP avaliados mantiveram suas recuperações iniciais ou continuaram a melhorar e 20% tiveram sintomas de transtorno de pânico persistentes. Aos 12 meses de acompanhamento, 23 (33,8%) haviam se recuperado e permaneceram bem, 12 relataram recidivas e remissões, 19 melhoraram, mas não atingiram recuperação total, e 14 tinham transtorno do pânico persistente, dos quais a metade permaneceu severamente prejudicada. O preditivo mais forte de recuperação sustentada foi o bom estado clínico entre seis e 12 meses desde o início do estudo, enquanto a disfunção da personalidade foi a característica mais importante dos pacientes com TP persistente.

Durante um período de 15-60 meses de acompanhamento, Cowley *et al*.[22] constataram que apenas 10% dos pacientes com TP eram assintomáticos. Trinta por cento ficaram livres do pânico em 12 meses e 28% durante o acompanhamento, com 43% experimentando pelo menos três meses livres do pânico durante o período de acompanhamento. Os fatores preditivos mais fortes de melhora global foram enfrentar o comportamento de evitação ao desfecho em 12 meses e comorbidade com o Eixo I para o desfecho no momento da avaliação do acompanhamento.

Cento e trinta e dois pacientes com TPA foram tratados em um ambulatório com métodos comportamentais baseados em tarefas de exposição em casa e acompanhados por um período médio de oito anos (mínimo de dois e máximo de 14 anos). Vinte e três por cento deles tiveram uma recaída, e a percentagem cumulativa estimada dos pacientes que permaneceram em remissão foi de 93,1 por no mínimo dois anos, 82,4 após cinco anos, 78,8 após sete anos e 62,1 após 10 anos. A presença de um transtorno de personalidade foi associada a pior prognóstico, bem como o nível de humor depressivo no pré-tratamento. Outro fator de risco para o desfecho foi o nível de agorafobia residual: os pacientes que superaram completamente a evitação agorafóbica obtiveram um resultado melhor. Dois fatores de risco adicionais envolveram o uso de drogas psicotrópicas. Os pacientes que ainda estavam usando benzodiazepínicos no final da terapia de exposição obtiveram um resultado menos favorável do que aqueles que estavam sem medicação. Da mesma forma, os pacientes que usaram antidepressivos antes de iniciar a terapia comportamental obtiveram um resultado pior do que aqueles que não os usaram.[23]

Sintomatologia subclínica

O modelo de classificação por estágios também permite identificar os sintomas que, em medicina clínica, são definidos como subclínicos. Em doenças crônicas, esses sintomas consistem em pródromos, sintomatologia residual e flutuações subclínicas. Os pródromos podem ser identificados com os sinais e sintomas iniciais de uma doença. A fase prodrômica está associada ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas prodrômicos e o início das manifestações características da doença totalmente desenvolvida. Os sintomas residuais foram identificados com os sinais e sintomas persistentes, apesar da aparente remissão ou recuperação. Finalmente, em qualquer doença médica crônica e recorrente, as flutuações subclínicas podem ocorrer tanto em termos de sintomatologia quanto de marcadores laboratoriais.[24]

Detre *et al*.[25] forneceram um modelo para relacionar a sintomatologia prodrômica e residual na doença psiquiátrica, definido como o "fenômeno de reversão": à medida que a doença entra em remissão, ela progressivamente recapitula, embora em ordem inversa aos muitos estágios e sintomas que foram observados durante o tempo de seu desenvolvimento.[24,25] De acordo com o modelo de reversão, existe também uma relação temporal entre o período de desenvolvimento de um transtorno e a duração da fase de recuperação. Além disso, parece haver uma relação entre a sintomatologia prodrômica e residual, já que determinados sintomas prodrômicos podem persistir e progredir para se tornarem pródromos da recaída.

Fava *et al*.[24,26,27] revisaram a literatura sobre os sintomas prodrômicos e residuais de depressão maior unipolar, transtorno bipolar e transtorno do pânico, preparando o caminho para a caracterização do desenvolvimento fenomenológico dessas enfermidades[28] e para a aplicação de tratamento sequencial.[3]

Em relação ao TPA, Fava *et al*.[27] descreveram pródromos a partir do modelo de Klein[29] que observou que, quando são repentinamente surpreendidos pelo primeiro ataque de pânico, os pacientes desenvolvem ansiedade antecipatória persistente e medos hipocondríacos, levando ao comportamento de evitação e agorafobia. Esse ponto de vista vem sendo apoiado ao longo do tempo.[17,30-32] No entanto, sequências diferentes de eventos também foram observadas. Por exemplo, Wittchen *et al*.[32], embora afirmando que a ocorrência de TP aumenta significativamente as chances de desenvolver agorafobia, também relataram que 45,1% dos indivíduos em risco de TP e 76,5% daqueles em risco de ataques de pânico não desenvolveram agorafobia (AG). Em 2010; Wittchen *et al*. fortaleceram ainda mais esses resultados observando que não há nenhuma evidência empírica de que demonstre sem equívocos que a agorafobia é temporariamente, principal e exclusivamente uma função do ataque de pânico (AP) ou características similares ao pânico. No entanto, o fato de que até 50% de todos os indivíduos agorafóbicos não conseguiram relatar ou se lembrar de tais experiências primárias ou similares ao pânico, juntamente com a constatação de que um número substancial de casos com TP ou AP não desenvolveu agorafobia, fornece uma justificativa considerável para a noção de que a agorafobia surge por outras razões além do pânico ou juntamente com o pânico. Portanto, a agorafobia é um distúrbio clinicamente significativo que também existe independente do TP, e até

mesmo do AP e das características similares ao pânico em um número substancial de casos.[33] Além disso, Faravelli *et al*.[34] reentrevistaram 41 indivíduos com história de agorafobia quatro anos após a primeira avaliação e descobriram que 12 casos receberam o diagnóstico original de agorafobia sem uma história de ataques de pânico e os 29 casos restantes receberam o diagnóstico de TPA. Curiosamente, na reavaliação, dois pacientes não satisfaziam mais ao critério de agorafobia: um se transformou em fobia social e o outro em fobia específica.

Alguns autores também descobriram que a ansiedade generalizada é um pródromo de pânico;[35] outros observaram que evitação agorafóbica, ansiedade generalizada, medos e crenças hipocondríacas ocorrem antes do primeiro ataque de pânico;[36,37] trabalhos adicionais mostraram que alguns pacientes têm depressão prodrômica, ansiedade ou evitação.[38]

Estudos mais recentes confirmaram substancialmente tais observações. Em uma pesquisa realizada com adolescentes, Hayward *et al*.[39] descobriram que depressão maior, afetividade negativa e sensibilidade à ansiedade previram o início dos ataques de pânico. Os achados sobre a depressão, no entanto, não foram confirmados por Karsten *et al*.[40] que, na composição de um estudo populacional prospectivo com 1.167 participantes, descobriram que a depressão previu o transtorno de ansiedade generalizada e fobia social, mas não o transtorno do pânico ou agorafobia. No entanto, a análise das trajetórias para o desenvolvimento do TP em filhos de pais com TP revelou que o transtorno de ansiedade de separação aumentou significativamente o risco de desenvolver pânico.[41] E, em estudo de acompanhamento de mulheres jovens com idades entre 18 e 24 anos por 17 meses, Rudaz *et al*.[42] descobriram que aquelas com TPA atual relataram mais medo da doença e das sensações corporais associadas à ansiedade do que os controles. O medo das sensações corporais também diferenciou as mulheres com TPA atual daquelas com fobia social atual, sugerindo que, enquanto o medo da doença é um marcador mais geral dos transtornos atuais de ansiedade, o medo das sensações corporais é um marcador mais sensível do TPA em particular.

Portanto, os sintomas prodrômicos mais comuns parecem ser humor depressivo, fobia da doença, angústia e evitação de espaços fechados, preocupações excessivas, afetividade negativa, sensibilidade à ansiedade, ansiedade em relação à saúde ou medo da doença, ansiedade de separação.

Desde a década de 1990, o transtorno do pânico tem sido reconhecido como uma doença crônica com pouca melhora espontânea, altas taxas de recaída após a remissão e episódios mais longos quando a agorafobia faz parte da constelação de sintomas.[18] Assim, descobriu-se que os sintomas residuais são extremamente comuns e englobam os transtornos fóbicos e de ansiedade, a interação social prejudicada e a dependência.

Em artigos interessantes, Fava *et al*.[43,44] avaliaram o bem-estar psicológico e os sintomas residuais em uma amostra de 30 pacientes que se recuperaram do TPA e 30 indivíduos controles. Os pacientes em remissão exibiram sofrimento psicológico (ansiedade, depressão, sintomas somáticos) de forma bem mais significativa que os controles. Os sintomas residuais mais comuns foram ansiedade generalizada, ansiedade somática, baixa autoestima, agorafobia e hipocondria. Os pacientes com transtorno do pânico também apresentaram menos bem-estar físico e psicológico que os controles. Em relação ao bem-estar psicológico, em especial, eles apresentaram dificuldade para lidar com as questões diárias, sensação de estagnação pessoal e de falta de direção e estavam insatisfeitos consigo mesmos. Além disso, no grupo de pacientes, os sintomas residuais estavam forte e negativamente correlacionados com o bem-estar psicológico.[43] Esse estudo mostra a evidência da persistência substancial da sintomatologia residual no transtorno do pânico, a despeito de tratamento bem-sucedido. Ele também sugere a necessidade de uma avaliação multidimensional (incluindo bem-estar psicológico) na determinação da recuperação e abre caminho para estratégias de tratamento sequencial que podem levar a esforços terapêuticos de qualidade mais duradoura.[44]

Ao contrário, Corominas *et al*.[45] avaliaram uma amostra clínica de 64 pacientes ambulatoriais com TP(A), comparando os pacientes que desenvolveram sintomas residuais em um ano de acompanhamento com aqueles que não desenvolveram. Surpreendentemente, os dois grupos não diferiram em termos de melhora obtida, medida pela frequência dos ataques de pânico, grau do comportamento de evitação, sintomas depressivos ou ansiosos. Além disso, aqueles que desenvolveram sintomas residuais se diferenciaram daqueles que não desenvolveram esses sintomas em termos de história de transtornos ansiosos na infância, número de ataques de pânico pré-tratamento, presença de sintomas de despersonalização e de desrealização durante os ataques de pânico, taxas globais de comorbidades e comorbidade com fobia simples. Porém, em todas essas medidas, os pacientes sem sintomas residuais mostraram taxas mais elevadas. Além disso, a avaliação dos traços de personalidade mostrou que os pacientes com sintomas residuais em um ano apresentaram pontuações menores na dimensão extroversão-introversão no início do estudo. Finalmente, a probabilidade de desenvolver sintomas residuais foi maior nos pacientes que estavam mais introvertidos no momento da avaliação inicial e nos pacientes que relataram dispneia como o principal sintoma durante os ataques de pânico.

Finalmente, em um estudo realizado por Marchesi *et al*.,[46] 65 pacientes com TP foram acompanhados durante 12 meses e tratados randomicamente com paroxetina ou citalopram. O temperamento e o caráter foram avaliados, de acordo com o modelo de Cloninger,[47] antes e após um ano de tratamento farmacológico. A remissão completa foi obtida em apenas 47,6% da amostra; enquanto os sintomas limitados de ataques de pânico, ansiedade antecipatória, evitação fóbica e depressão ainda estavam presentes nos pacientes restantes ao final do estudo. Antes do tratamento, tanto os pacientes que estavam quanto os que não estavam em remissão apresentaram padrões diferentes de temperamento e caráter (isto é, o primeiro grupo foi caracterizado por uma alteração de ambos temperamento e caráter, enquanto no segundo grupo ocorreu apenas uma alteração de temperamento). Depois do tratamento, o temperamento mudou em ambos os grupos, enquanto o caráter mudou somente nos pacientes que não estavam em remissão. A probabilidade de alcançar uma remissão completa estava positivamente relacionada ao escore dos níveis de autodirecionamento no pré-tratamento. Curiosamente, a persistência dos sintomas de ansiedade pós-tratamento foi associada a um agravamento dos traços

de personalidade (autodirecionamento e cooperativismo). Portanto, os transtornos de personalidade reduzem a eficácia do tratamento farmacológico em pacientes com TP e, por sua vez, a persistência dos sintomas de ansiedade após o tratamento piora o transtorno de personalidade.

Vários estudos abordaram a questão da melhora sequencial dos sintomas em pacientes com TP em tratamento comportamental[48-51] ou farmacológico.[52-55] Um artigo seminal foi proposto por Fava *et al*.[48] em 1991, no qual eles investigaram especificamente o fenômeno de reversão em 25 pacientes com TP(A) que receberam 12 sessões de exposição. Após as primeiras seis sessões, houve melhora significativa de agorafobia, enquanto 12 sessões de tratamento resultaram no desaparecimento dos ataques de pânico e em redução adicional da evitação agorafóbica. A sequência fenomenológica observada retrospectivamente para os sintomas prodrômicos de TP(A) foi: evitação fóbica e hipocondria levando ao pânico, o que levou a mais evitação fóbica e hipocondria. Por outro lado, o fenômeno de reversão observado foi uma redução da evitação por exposição, o que pareceu melhorar a agorafobia e o pânico, com eventual desaparecimento do pânico na maioria dos pacientes; enquanto a agorafobia persistiu, embora em menor grau. Os sintomas prodrômicos do TPA, portanto, tendem a se tornar sintomas residuais que, por sua vez, podem evoluir para sintomas prodrômicos de recaída.

Outros autores também encontraram resultados interessantes. Por exemplo, Bouchard *et al*.[56] observaram que as alterações cognitivas precedem as alterações no nível de percepção do pânico, tanto no tratamento com reestruturação cognitiva quanto no de exposição. Alterações na percepção foram precedidas por alterações na crença em três casos, por alterações na autoeficácia em seis casos e por alteraçõs tanto na crença quanto na autoeficácia nos três casos restantes. Hoffart *et al*.[51] administraram um modelo integrado cognitivo e comportamental de evitação agorafóbica em pacientes com TPA e descobriram um *loop feedback* dos efeitos durante o tratamento: a ansiedade provocada por sensações corporais influenciaram crenças catastróficas, e tais crenças influenciaram o comportamento de evitação. A redução da evitação, por sua vez, diminuiu o medo das sensações corporais. Portanto, parece que o comportamento de evitação é mantido pela avaliação cognitiva, enquanto a própria evitação mantém a ansiedade condicionada às sensações corporais.

O papel dos sintomas subclínicos foi ampliado pelo desenvolvimento dos *Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research* (DCPR).[57,58] Fava *et al*.[59] sugeriram modificar a categoria do DSM-IV relacionada aos fatores psicológicos que afetam as condições médicas em uma categoria ampliada de fatores psicológicos que afetam as condições médicas identificadas ou temidas.[59] Eles propuseram uma nova seção com as seis síndromes mais frequentes nos DCPR. Entre elas, a ansiedade em relação à saúde, fobia da doença, somatização persistente, desmoralização e humor irritável oferecem especificadores interessantes para os sintomas subclínicos. Por exemplo, a ansiedade em relação à saúde, que abrange as dimensões inespecíficas de doença anormal e a amplificação somática que responde prontamente à tranquilização adequada, pode ser o sintoma prodrômico ou residual do transtorno do pânico. Na verdade, Fava *et al*.[60] descobriram uma associação significativa entre o TP(A) e as seguintes síndromes nos DCPR: ansiedade em relação à saúde, fobia da doença, padrões de somatização (isto é, os sintomas somáticos funcionais secundários a um transtorno psiquiátrico) e humor irritável.

A importância dos DCPR não deve ser subestimada, pois eles são bons indicadores de funcionamento psicossocial comprometido em pessoas enfermas[61] e instrumentos de alta sensibilidade na detecção de sofrimento psíquico subliminar, bem como de comorbidade psiquiátrica bubliminar.[62]

Desenvolvimento psicológico do pânico e neurobiologia

Uma visão longitudinal do TP, englobando sintomas prodrômicos e residuais, pode achar elos interessantes para a neurobiologia do pânico.

Em 1989, Gorman *et al*.[63] propuseram uma hipótese neuroanatômica do TP postulando que um ataque de pânico decorre de *loci* no tronco cerebral que envolvem a transmissão serotoninérgica e noradrenérgica e o controle respiratório; que a ansiedade antecipatória surge após a ativação das estruturas na área límbica; e que a evitação fóbica é uma função da ativação pré-cortical. A hipótese, em seguida, afirmava que o medicamento exerce seu efeito terapêutico normalizando a atividade do tronco encefálico em pacientes com TP, enquanto a terapia cognitivo-comportamental funciona no nível cortical.[63] No entanto, essa ideia original foi superada porque ela estava quase que completamente divorciada da pesquisa que mapeou a base neuroanatômica para o medo. Por essa razão, Gorman *et al*.[64] propuseram em 2000 uma hipótese neuroanatômica revisada do TP.[64] De acordo com esse modelo, a informação sensorial para o estímulo condicionado atravessa o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala e é então transferida para o núcleo central da amígdala que atua como o ponto central para difusão da informação que coordena as respostas autonômicas e comportamentais. Os eferentes do núcleo central da amígdala possuem muitos alvos: o núcleo parabraquial, produzindo aumento no ritmo respiratório; o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso simpático e causando ativação autonômica e descarga simpática; o *locus coeruleus*, resultando em um aumento da liberação de norepinefrina e contribuindo para aumentar a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a resposta comportamental ao medo; e o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando aumento na liberação de adrenocorticoides. Uma projeção que vai do núcleo central da amígdala até a substância cinzenta periaquedutal é responsável por respostas comportamentais adicionais, incluindo a evitação fóbica. Há também importantes conexões recíprocas entre a amígdala e o tálamo sensorial, córtex pré-frontal, ínsula e córtex somatossensorial primário. Assim, embora a amígdala receba informações sensoriais diretamente das estruturas do tronco encefálico e do tálamo sensorial, permitindo uma resposta rápida a estímulos potencialmente perigosos, ela também recebe aferências de regiões corticais envolvidas no processamento e avaliação de informações sensoriais. Potencialmente, um déficit neurocognitivo nessas vias de processamento corticais pode resultar em má interpretação de informações sensoriais, o que é uma característica do transtorno do pânico, levando a uma ativação inapropriada da "rede de medo" através de estímulos excitatórios

equivocados para a amígdala. Portanto, é possível que a má interpretação de informações sensoriais, o que na prática clínica pode ser representado por ansiedade podrômica em relação à saúde/crenças e medos hipocondríacos, possa ativar a rede de medo induzindo um ataque de pânico.

Dentro dessa concepção, Gorman *et al*.[64] também levantaram a hipótese de que os possíveis mecanismos neurobiológicos dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) possibilitam o tratamento farmacológico do TP. Eles observaram que os neurônios serotoninérgicos têm origem na região da rafe do tronco cerebral e se projetam amplamente por todo o sistema nervoso central. Três dessas projeções são de particular relevância para uma compreensão do efeito antipânico dos ISRS. Primeiro, a projeção da serotonina (5-HT) nos neurônios para o *locus coeruleus* é geralmente inibitória, de modo que, quanto maior a atividade dos neurônios serotoninérgicos na rafe, menor a atividade dos neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus*. Isso sugere que os ISRS, por aumentarem a atividade serotoninérgica no cérebro, têm um efeito secundário de diminuir a atividade noradrenérgica levando a uma diminuição em muitos dos sintomas cardiovasculares associados aos ataques de pânico, incluindo taquicardia e aumento da pressão arterial diastólica. Segundo, a projeção dos neurônios da rafe para a substância cinzenta periaquedutal parece modificar os comportamentos de defesa/fuga. Logo, as projeções serotoninérgicas do núcleo dorsal da rafe desempenham um papel importante na modificação das respostas de defesa/fuga por meio de sua influência inibidora na região da substância cinzenta periaquedutal. Terceiro, o tratamento a longo prazo com ISRS pode reduzir a liberação hipotalâmica do fator de liberação de corticotropina (CRF). O CRF, que inicia a cascata de eventos que levam à produção de cortisol pelo córtex adrenal, é também um neurotransmissor do sistema nervoso central e já demonstrou aumentar o medo. De acordo com Gorman *et al*.,[64] igualmente intrigante foi a possibilidade de os ISRS, por aumentarem a atividade serotoninérgica, terem um efeito no núcleo central da própria amígdala, esse pode ser o principal local para a ação ansiolítica dos ISRS, onde um aumento na 5-HT impede os estímulos excitatórios corticais e talâmicos de ativar a amígdala. Além de seus efeitos psíquicos, as drogas como os ISRS podem eliminar a maioria dos efeitos físicos perturbadores que ocorrem durante o pânico ao afetarem a frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e liberação de glicocorticoides. Isso levaria, então, a uma diminuição secundária na ansiedade antecipatória à medida que o paciente reconhece que as manifestações físicas de pânico que aparentemene ameaçam a vida foram bloqueadas. Não é incomum, especialmente nas fases iniciais do tratamento medicamentoso de um paciente com TP, ouvir: "Às vezes, acho que o ataque está chegando, mas depois nada acontece. Meus pensamentos não parecem mais causar um ataque de pânico". Portanto, é possível que os ISRS induzam um fenômeno de reversão no qual os tratamentos farmacológicos primeiro reduzem a gravidade e a frequência dos ataques de pânico e depois, indiretamente, melhorem a ansiedade antecipatória e a evitação.

Em 2005, Ninan *et al*.[65] combinaram de forma intrigante uma sequência de eventos em um ataque de pânico protótipo e as potenciais alterações neurobiológicas subsequentes. Eles deram o exemplo de uma jovem sofrendo um ataque de pânico inesperado enquanto dirigia em uma autoestrada. Alguma confluência de eventos estimula a amígdala, o interruptor de comando central, e ativa um padrão fixo de ações de respostas em seu cérebro e corpo. Então, ela desvia o carro para o acostamento paralisada de medo e, depois de alguns minutos, quando o pior já passou, reúne coragem e dirige lentamente para a segurança de sua casa. A experiência aterrorizante deixa na jovem uma memória emocional (isto é, o fortalecimento das sinapses no núcleo lateral da amígdala que representa a experiência). Experiências subsequentes, quer antecipadas ou reais, que correspondem aos componentes daquela memória emocional, agora desencadeiam a resposta à ansiedade. O sistema de memória convencional também recorda o ataque de pânico. A memória explícita envolve o hipocampo, que é crucial para a memória autobiográfica do ataque. Além disso, o envolvimento de hipocampo também tem um papel na gravação do contexto em que o ataque ocorreu. Assim, por exemplo, a autoestrada agora está associada ao ataque de pânico, e dirigir pode aumentar o risco de ataques de pânico adicionais. Embora não estivesse previamente conectado ao medo, o ato de dirigir é agora associado a vigilância, ansiedade, excitação. A antecipação de dirigir em autoestrada pode se tornar disfórica, e, portanto, a situação pode ser evitada. A anatomia funcional de tal evitação é o córtex pré-frontal medial/orbital e suas conexões recíprocas com a amígdala. A ativação excessiva da amígdala diminui a atividade pré-frontal que, por sua vez, reduz o controle inibitório da amígdala. Assim, o aprendizado de novas informações que possam contrariar a associação inicial é prejudicado e a evitação se torna duradoura. Novamente, essa sequência de eventos combinados de um ataque de pânico e as alterações neurobiológicas correspondentes podem identificar diferentes estágios do desenvolvimento do TP – que são o espelho do que acontece durante a reversão.

Finalmente, em 2008, Graeff e Del-Ben esclareceram um pouco mais o modelo neuroanatômico do pânico, destacando o papel da 5-HT como potencializadora da evitação inibitória no prosencéfalo e inibidora da fuga unidirecional na substância cinzenta periaquedutal (SCPA) do mesencéfalo.[66] De fato, estudos experimentais levaram à associação da fuga com o transtorno do pânico; neuroimagem funcional mostra a ativação da ínsula e do tronco encefálico superior (incluindo a SCPA), bem como a desativação do córtex cingulado anterior (CCA) durante ataques de pânico experimentais; e análises morfométricas baseadas em imagens de ressonância magnética do cérebro sugerem um aumento do volume de substância cinzenta na ínsula e no tronco encefálico superior, e uma redução no CCA de pacientes com pânico, em comparação com controles saudáveis. Como a ínsula e o CCA traduzem o estímulo interoceptivo em sentimento, e os pacientes com pânico superestimam os sinais corporais, eles provavelmente são um substrato neural da supersensibilidade interoceptiva e um possível local de ação tanto das drogas quanto da terapia comportamental cognitiva. Como complemento, os antidepressivos também parecem prevenir os ataques de pânico aumentando a inibição da 5-HT na SCPA.

Desenvolvimento psicológico do pânico e tratamento

Uma visão longitudinal do TP, bem como de seu modelo de estadiamento, tem sido fortemente relacionada ao tratamento em muitas áreas da psiquiatria, especialmente na

depressão unipolar, transtorno bipolar e esquizofrenia. Por um lado, observa-se que essa visão permite o reconhecimento de um distúbio suficientemente cedo para tratá-lo precocemente;[67,68] isto é, prevenir e intervir precocemente. Por outro lado, sabe-se que ela pode ajudar a identificar possíveis estratégias terapêuticas para casos resistentes ao tratamento.

Infelizmente, os atuais modelos terapêuticos para o transtorno do pânico, como exemplificado pela Diretriz Prática para o tratamento de pacientes com transtorno do pânico da *American Psychiatric Association*[69] e pelas Diretrizes de Práticas Clínicas para o tratamento do transtorno do pânico e agorafobia do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*,[70] não consideram a classificação por estágios e também a sintomatologia subclínica. No entanto, a ênfase do tratamento deve ser cada vez mais voltada para os resultados a longo prazo devido à natureza crônica do TP; o desaparecimento dos sintomas residuais mediante a redução dos ataques de pânico deve ser o objetivo final do tratamento uma vez que eles constituem um risco substancial de recaída; e tratamentos adequados de efeitos duradouros devem ser de suma importância, incluindo, pelo menos para alguns pacientes, um tratamento prolongado, sequencial ou uma combinação de diferentes modalidades terapêuticas norteada pela classificação por estágios.

Nessa linha de pensamento, Shear *et al*.[71] propuseram o uso de um sistema melhor para monitorar o progresso do paciente porque, se os sintomas residuais são claramente identificados e o progresso do tratamento pode ser mapeado, os médicos podem ser induzidos a aumentar de forma adequada ou, eventualmente, diminuir a dosagem da medicação.

Por um longo tempo, a literatura também sugeriu aumentar as taxas de remissão com a combinação de tratamentos farmacológicos e psicológicos. No entanto, evidências mais recentes parecem não concordar com essa sugestão. Pois enquanto, por exemplo, em 1997, van Balkom *et al*.[72] sugeriram a combinação de antidepressivos e exposição *in vivo* no tratamento do TP(A) com base em uma metanálise de 106 estudos; mais recentemente, Furukawa *et al*.,[73] em sua revisão Cochrane, demonstraram a vantagem confirmada da combinação de psicoterapia e antidepressivo sobre o antidepressivo sozinho durante 6 a 24 meses, mas nenhuma diferença de efetividade sobre a psicoterapia sozinha em 6 a 24 meses. Quanto à diferença em termos de efetividade das várias formas de psicoterapia, apenas as terapias comportamental e cognitivo-comportamental foram homogeneamente eficazes, enquanto as terapias psicodinâmica breve e cognitivo-interpessoal produziram resultados mistos que levam à crescente heterogeneidade. Em conclusão, Furukawa *et al*.[73] sugeriram que a terapia combinada ou a psicoterapia sozinha podem ser escolhidas como tratamento de primeira linha para o TP(A) e que os antidepressivos isoladamente não são recomendados como tratamento de primeira linha.

Resultados similares também foram mostrados por Watanabe *et al*.[74] quando avaliaram os efeitos da psicoterapia combinada mais benzodiazepínicos no tratamento do TP. A terapia combinada não forneceu uma vantagem significativa sobre a psicoterapia por si só, tanto durante quanto ao fim do tratamento. De forma que, para aqueles que têm acesso a serviços terapêuticos comportamentais adequados, o tratamento isolado com um benzodiazepínico pode não ser justificado. Além disso, a psicoterapia por si só pode ser mais favorável que a combinação de psicoterapia e benzodiazepínicos, levando em consideração os resultados adversos a longo prazo, tais como as deficiências cognitivas e o desenvolvimento de dependência com o uso de benzodiazepínicos.

Evidências preliminares também sugerem uma eficácia relativa com a adição de terapia cognitivo-comportamental (TCC) em comparação a qualquer otimização de medicamento para pacientes com transtorno do pânico que não entraram em remissão com os ISRS. Benefício comparável foi encontrado para a adição de TCC ou clonazepam e otimização da dose do antidepressivo.[75]

Ao longo do tempo, diferentes abordagens de tratamento têm sido propostas. Alguns autores avaliaram os efeitos de um tratamento sequencial; isto é, uma administração sequencial planejada de diferentes terapias com base nos efeitos específicos induzidos por cada terapia que proporcionasse benefícios adicionais no decorrer do tempo.

Goldstein administrou um programa de tratamento de oito semanas, começando com alprazolam e substituindo gradualmente por imipramina, a seis pacientes com TP(A). Cinco pacientes completaram o programa de tratamento e, entre eles, quatro não sofreram ataques de pânico até o final da primeira semana de tratamento e mantiveram a melhora durante o período de substituição para imipramina. Goldstein explicou a eficácia do tratamento sequencial pelo alívio precoce dos sintomas fornecido por alprazolam.[76]

Posteriormente, Mavissakalian propôs um tratamento sequencial que envolveu as intervenções farmacológica e psicológica. Trinta e oito pacientes com TPA receberam tratamento com imipramina por oito semanas, seguido de tratamento com imipramina combinada com terapia comportamental por mais oito semanas. Sessenta e três por cento dos pacientes responderam de modo significativo ao tratamento sequencial, e a melhora mais acentuada do pânico ocorreu durante as primeiras oito semanas quando o tratamento isolado com imipramina foi utilizado, enquanto as melhoras da gravidade, ansiedade, depressão e fobias, em particular, permaneceram significativas entre a metade do tratamento e o final do estudo. Análises adicionais revelaram que a melhora da ansiedade fóbica e da evitação nas primeiras oito semanas de tratamento, em vez de melhora do pânico, previu a evolução final.[77]

De Beurs *et al*.[78] investigaram se os efeitos da exposição para o TP(A) poderiam ser melhorados pela adição de intervenções específicas antes do início do tratamento de exposição. Então, eles compararam fluvoxamina mais exposição, tratamento de pânico psicológico mais exposição e exposição sozinha, e descobriram que a combinação de fluvoxamina e exposição demonstrou uma eficácia superior àquela de outros tratamentos ao final do pesquisa.[78] Contudo, essas vantagens desapareceram em um acompanhamento naturalista de dois anos (de Beurs *et al*.[79]).

Finalmente, 63 pacientes com diagnóstico primário de TP que tiveram sintomas residuais, tais como ataques de pânico, ansiedade antecipatória e evitação fóbica, apesar de estarem com uma dose estável de medicamentos durante pelo menos quatro meses, foram tratados com TCC usando um formato de grupo com 12 sessões durante quatro meses. Reduções significativas dos sintomas foram evidentes para todas as evoluções finais (frequência de ataques de pânico,

agorafobia e ansiedade antecipatória) durante todo o tratamento, com a manutenção desses ganhos em um ano de acompanhamento. Uma redução dos sintomas de no mínimo 50% foi obtida por 78% da amostra para as classificações de agorafobia, 62% para ansiedade antecipatória e 49% para o escore da Escala de Ansiedade de Hamilton. No total, 81% da amostra atingiram um estado livre do pânico e 64% atenderam os critérios de remissão. As presenças de distimia, distúrbio de ansiedade generalizada ou fobia social no pré-tratamento foram associadas a uma menor probabilidade de remissão.[80] Esse estudo fornece evidência adicional para a eficácia da TCC como uma estratégia subsequente para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico do TP. A melhora também foi mantida, apesar das reduções no uso de medicamentos em geral, indicando que a TCC pode ser usada como uma estratégia para descontinuar o medicamento, com manutenção dos ganhos do tratamento a longo prazo. No entanto, os elevados níveis de comorbidade da amostra e o desenho aberto de acompanhamento clínico podem limitar a força e a generalização de tais resultados.

Uma proposta interessante de terapia voltada para a classificação por estágios vem de Fava *et al*. Eles administraram a terapia do bem-estar ou TCC dos sintomas residuais em 10 pacientes com diagnóstico de transtornos de humor ou de ansiedade. Uma vantagem significativa da terapia do bem-estar sobre as estratégias cognitivo-comportamentais foi observada.[81] Esse estudo, embora preliminar, sugere que uma técnica psicoterápica específica voltada para aumentar o bem-estar pode diminuir os sintomas residuais em pacientes com transtornos de humor ou de ansiedade. A técnica é baseada no modelo conceitual de bem-estar proposto por Ryff, que resulta da autoaceitação, relações positivas com os outros, autonomia, controle das situações, propósito na vida e crescimento pessoal, e sugere que a ausência de bem-estar cria condições de vulnerabilidade para possíveis adversidades futuras (Ryff,[82] Ryff *et al*.[83]).

Conclusões

Apesar da relativa escassez de pesquisas sobre o desenvolvimento psicológico do pânico, os relatos resumidos nesta revisão abordam importantes questões clínicas que merecem estudos mais aprofundados.

O período prodrômico parece durar cerca de 10-15 anos, a percepção de que alguém é uma "pessoa nervosa"[16] ou tem um temperamento fóbico-ansioso é um forte fator preditivo do aparecimento do transtorno do pânico.[17] Os sintomas prodrômicos mais comuns são humor depressivo, fobia da doença, angústia e evitação de espaços fechados, preocupações excessivas, afetividade negativa, sensibilidade à ansiedade, ansiedade em relação à saúde ou medo da doença, ansiedade de separação. A sequência clínica fenomenológica do TPA é: evitação fóbica e hipocondria levando ao pânico, que, por sua vez, leva a mais evitação fóbica e hipocondria. Em contrapartida, o fenômeno de reversão é: uma diminuição da evitação pela exposição, o que melhora a agorafobia e o pânico, com eventual desaparecimento do pânico, enquanto a agorafobia persiste, porém, em menor grau. Os sintomas prodrômicos do TPA, portanto, tendem a se tornar sintomas residuais que, por sua vez, podem evoluir para sintomas prodrômicos de recaída.[48] Alternativamente, a reversão pode ser caracterizada pela ansiedade provocada por sensações corporais que influenciam as crenças catastróficas, e essas crenças influenciam o comportamento de evitação.[51]

A tradução da classificação por estágios em neurobiologia do pânico identifica diferentes fases do desenvolvimento do TP. Essas fases são, na verdade, o reflexo daquelas observadas durante a reversão. Assim, a experiência de um ataque de pânico estimula a amígdala que ativa os padrões de respostas no cérebro e no corpo. A experiência aterrorizante deixa uma memória emocional que desencadeará uma resposta à ansiedade quando ocorrer uma experiência subsequente (real ou antecipada) que contenha os componentes daquela memória emocional. Além disso, o hipocampo está envolvido e grava o contexto em que o ataque ocorreu, de modo que alguns detalhes da experiência ameaçadora estão agora associados ao ataque de pânico. A antecipação de tais detalhes pode se tornar disfórica, e a situação pode então ser evitada. A anatomia funcional de tal evitação é o córtex medial/orbital pré-frontal e suas conexões recíprocas com a amígdala.[65]

As implicações do tratamento do modelo longitudinal do TP, embora ainda muito desconsiderado, enfatizam a importância de se considerar os sintomas residuais como o objetivo final da terapia e oferecer tratamentos adequados de efeitos duradouros. A esse respeito, os tratamentos sequenciais ou voltados para o estadiamento têm mostrado resultados promissores.

Estudos adicionais são necessários para definir mais claramente os estágios do TP ou confirmar com mais precisão os já conhecidos; aumentar o conhecimento dos sintomas subclínicos, uma vez que eles são características clínicas importantes para se fazer um diagnóstico e tratamento precoces; descrever em detalhes a reversão para dar aos clínicos pontos de ancoragem para entender em que estágio de recuperação seus pacientes estão; esclarecer a relação entre estadiamento/sintomatologia subclínica/reversão, neuroanatomia e funções do cérebro; reforçar o conhecimento sobre possíveis tratamentos de longa duração, sequenciais ou voltados para o estadiamento, para alcançar taxas mais elevadas de remissão. Em particular, estudos sobre o tratamento sequencial, sejam de terapia combinada de medicamentos, de medicamento e psicoterapia ou de combinações de terapias, e estudos sobre a terapia do bem-estar são fortemente encorajados, especialmente se usarem estudos pequenos de pacientes controle-idêntico com história de tratamento bem definida e um projeto sequencial paralelo de comparação. Isto pode permitir maximizar a probabilidade de detectar diferenças significativas entre tratamentos ativos e placebo e, acima de tudo, obter um progresso real na pesquisa de tratamento, pois as características homogêneas de pacientes controle-idêntico não afetam o resultado dos estudos.[84]

Estudos adicionais sobre o desenvolvimento longitudinal do pânico também podem preparar o caminho para a sua subclassificação. A crescente literatura sobre depressão maior está mostrando que os complexos fenômenos clínicos talvez precisem ser divididos em subtipos para serem operacionalizados e promoverem o desenvolvimento de tratamentos específicos.[85,86] Isso pode levar à identificação de subtipos que sejam mais sensíveis a certas terapias e à seleção do tratamento certo para cada paciente. Ainda em relação à definição do complexo fenômeno clínico do pânico, os pesquisadores dos fatores desencadeantes, exemplificados pela

denominação "carga alostática", devem ser incentivados para que conheçam o papel do estresse no início da doença, evitando ou diminuindo o seu eventual impacto negativo sobre a saúde. Nesse sentido, os critérios da sobrecarga alostática sugerido por Fava *et al*.[60] podem fornecer uma especificação clínica do transtorno do pânico.[87]

Tal organização de pesquisa ocasionará consideráveis implicações clínicas para a prática cotidiana e para as perspectivas dos pacientes sobre a remissão.

Declarações

Fiammetta Cosci, Médico, Mestre e Doutor
Emprego: *Departamento de Psicologia, Universidade de Florença, Itália.* **Subsídio para pesquisa:** *Prêmio Global Research Awards for Nicotine Dependence (GRAND) da Pfizer dos EUA para realizar o estudo 'The Effects of Nicotine Withdrawal on Panic-like Response to Breath Holding: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Patch Study' nos anos 2010-2012.*

Referências

1. Feinstein AR. Clinimetrics. New Haven: Yale University Press; 1987.
2. Feinstein AR. Basic biomedical science and the destruction of the pathophysiological bridge from bench to bedside. Am J Medicine. 1999;107:461-7.
3. Fava GA, Tomba E. New modalities of assessment and treatment planning in depression: the sequential approach. CNS Drugs. 2010;24(6):453-65.
4. Cosci F, Fava GA. New clinical strategies of assessment of comorbidity associated with substance use disorders. Clin Psychol Rev. 2011;31(3):418-27.
5. Fava GA, Tomba E, Sonino N. Clinimetrics: the science of clinical measurements. Int J Clin Pract. 2012;66(1):11-5.
6. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry: a clinimetric approach. J Clin Psychiatry. 2011 Aug 9. [Epub ahead of print]
7. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C. Psychometric theory is an obstacle to the progress of clinical research. Psychother Psychosom. 2004;73:145-8.
8. Bech P. Modern psychometrics in clinimetrics. Psychother Psychosom. 2004;73:134-8.
9. Bech P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. A tribute to Max Hamilton. Psychother Psychosom. 2009;78(4):202-11.
10. Faravelli C. Assessment of psychopathology. Psychother Psychosom. 2004;73:139-41.
11. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. Acta Psychiatr Scand. 1993;87(4):225-30.
12. Sheehan DV, Sheehan KH. The classification of anxiety and hysterical states. Part II. Toward a more heuristic classification. J Clin Psychopharmacol. 1982;2(6):386-93.
13. Fava GA, Rafanelli C, Tossani E, Grandi S. Agoraphobia is a disease: a tribute to Sir Martin Roth. Psychother Psychosom. 2008;77:133-8.
14. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):415-24.
15. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. Anxiety. 1994-1995;1(4):151-60.
16. Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. Am J Psychiatry. 1995;152(7):967-72.
17. Perugi G, Toni C, Benedetti A, Simonetti B, Simoncini M, Torti C, Musetti L, Akiskal HS. Delineating a putative phobic-anxious temperament in 126 panic-agoraphobic patients: toward a rapprochement of European and US views. J Affect Disord. 1998;47(1-3):11-23.
18. Keller MB, Yonkers KA, Warshaw MG, Pratt LA, Gollan JK, Massion AO, White K, Swartz AR, Reich J, Lavori PW. 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(5):290-6.
19. Faravelli C, Paterniti S, Scarpato A. 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. Compr Psychiatry. 1995;36(4):271-7.
20. Ehlers A. A 1-year prospective study of panic attacks: clinical course and factors associated with maintenance. J Abnorm Psychol. 1995;104(1):164-72.
21. O'Rourke D, Fahy TJ, Brophy J, Prescott P. The Galway Study of Panic Disorder. III. Outcome at 5 to 6 years. Br J Psychiatry. 1996;168(4):462-9.
22. Cowley DS, Flick SN, Roy-Byrne PP. Long-term course and outcome in panic disorder: a naturalistic follow-up study. Anxiety. 1996;2(1):13-21.
23. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Ruini C, Mangelli L, Belluardo P. Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. Psychol Med. 2001;31(5):891-8.
24. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. Psychol Med. 1999;29(1):47-61.
25. Detre TP, Jarecki HG. Modern Psychiatric Treatment. Philadelphia: Lippincott; 1971.
26. Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorder. Am J Psychiatry. 1991;148:823-30.
27. Fava GA, Mangelli L. Subclinical symptoms of panic disorder: new insights into pathophysiology and treatment. Psychother Psychosom. 1999;68:281-9.
28. Fava GA, Tomba E, Grandi S. The road to recovery from depression--don't drive today with yesterday's map. Psychother Psychosom. 2007;76:260-5.
29. Klein DF. Anxiety reconceptualized. In: Klein DF, Rabkin J, editors. Anxiety: new research and changing concepts. New York: Raven Press; 1981. p. 235-63.
30. Garvey MJ, Tuason VB. The relationship of panic disorder to agoraphobia. Compr Psychiatry. 1984;25(5):529-31.
31. Bienvenu OJ, Onyike CU, Stein MB, Chen LS, Samuels J, Nestadt G, Eaton WW. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. Br J Psychiatry. 2006;188:432-8.
32. Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, Pine DS, Hofler M, Lieb R, Gloster AT. Agoraphobia and panic. Prospective-longitudinal relations suggest a rethinking of diagnostic concepts. Psychother Psychosom. 2008;77(3):147-57.
33. 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(2):113-33.
34. Faravelli C, Cosci F, Rotella F, Faravelli L, Catena Dell'osso M. Agoraphobia between panic and phobias: clinical epidemiology from the Sesto Fiorentino Study. Compr Psychiatry. 2008;49(3):283-7.
35. Garvey MJ, Cook B, Noyes R Jr. The occurrence of a prodrome of generalized anxiety in panic disorder. Compr Psychiatry. 1988;29(5):445-9.
36. Fava GA, Grandi S, Canestrari R. Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia. Am J Psychiatry. 1988;145(12):1564-7.
37. Fava GA, Grandi S, Rafanelli C, Canestrari R. Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia: a replication study. J Affect Disord. 1992;26(2):85-8.

38. Lelliott P, Marks I, McNamee G, Tobeña A. Onset of panic disorder with agoraphobia. Toward an integrated model. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(11):1000-4.
39. Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB. Predictors of panic attacks in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(2):207-14.
40. Karsten J, Hartman CA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, Cuijpers P, van der Does AJ, Ormel J, Nolen WA, Penninx BW. Psychiatric history and subthreshold symptoms as predictors of the occurrence of depressive or anxiety disorder within 2 years. Br J Psychiatry. 2011;198(3):206-12.
41. Biederman J, Petty CR, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Faraone SV, Fraire M, Henry B, McQuade J, Rosenbaum JF. Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. Psychiatry Res. 2007 3;153(3):245-52.
42. Rudaz M, Craske MG, Becker ES, Ledermann T, Margraf J. Health anxiety and fear of fear in panic disorder and agoraphobia vs. social phobia: a prospective longitudinal study. Depress Anxiety. 2010;27(4):404-11.
43. Fava GA, Rafanelli C, Ottolini F, Ruini C, Cazzaro M, Grandi S. Psychological well-being and residual symptoms in remitted patients with panic disorder and agoraphobia. J Affect Disord. 2001;65(2):185-90.
44. Fava GA. 19. Sequential treatment: a new way of integrating pharmacotherapy and psychotherapy. Psychother Psychosom.1999;68:227-9.
45. Corominas A, Guerrero T, Vallejo J. Residual symptoms and comorbidity in panic disorder. Eur Psychiatry. 2002;17(7):399-406.
46. Marchesi C, De Panfilis C, Cantoni A, Giannelli MR, Maggini C. Effect of pharmacological treatment on temperament and character in panic disorder. Psychiatry Res. 2008;158(2):147-54.
47. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:975-90.
48. Fava GA, Grandi S, Canestrari R, Grasso P, Pesarin F. Mechanisms of change of panic attacks with exposure treatment of agoraphobia. J Affect Disord. 1991;22(1-2):65-71.
49. Stanley MA, Beck JG, Averill PM, Baldwin LE, Deagle EA 3rd, Stadler JG. Patterns of change during cognitive behavioral treatment for panic disorder. J Nerv Ment Dis. 1996;184(9):567-72.
50. Noda Y, Nakano Y, Lee K, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Watanabe N, Chen J, Noguchi Y, Kataoka M, Suzuki M, Furukawa TA. Sensitization of catastrophic cognition in cognitive-behavioral therapy for panic disorder. BMC Psychiatry. 2007;7:70.
51. Hoffart A, Sexton H, Hedley LM, Martinsen EW. Mechanisms of change in cognitive therapy for panic disorder with agoraphobia. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2008;39(3):262-75.
52. Rifkin A. The sequence of improvement of the symptoms encountered in patients with panic disorder. Compr Psychiatry. 1991;32(6):559-60.
53. Deltito JA, Argyle N, Buller R, Nutzinger D, Ottosson JO, Brandon S, Mellergard M, Shera D. The sequence of improvement of the symptoms encountered in patients with panic disorder. Compr Psychiatry. 1991;32(2):120-9.
54. Mavissakalian MR. Phenomenology of panic attacks: responsiveness of individual symptoms to imipramine. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(3):233-7.
55. Liebowitz MR, Asnis G, Mangano R, Tzanis E. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, flexible-dose study of venlafaxine extended release capsules in adult outpatients with panic disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(4):550-61.
56. Bouchard S, Gauthier J, Nouwen A, Ivers H, Vallières A, Simard S, Fournier T. Temporal relationship between dysfunctional beliefs, self-efficacy and panic apprehension in the treatment of panic disorder with agoraphobia. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2007;38(3):275-92.
57. Fava GA, Freyberger HJ, Bech P, Christodoulou G, Sensky T, Theorell T, Wise TN. Diagnostic criteria for use in psychosomatic research. Psychother Psychosom. 1995;63:1-8.
58. Wise TH. Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research are necessary for DSM V. Psychoter Psychosom. 2009;78:330-2.
59. Fava GA, Wise TN. Psychological factors affecting either identified or feared medical conditions: a solution for somatoform disorders. Am J Psychiatry. 2007;164:1002-3.
60. Fava GA, Porcelli P, Rafanelli C, Mangelli L, Grandi S. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):910-4.
61. Porcelli P, Bellomo A, Quartesan R, Altamura M, Iuso S, Ciannameo I, Piselli M, Elisei S. Psychosocial functioning in consultation-liaison psychiatry patients: influence of psychosomatic syndromes, psychopathology and somatization. Psychother Psychosom. 2009;78:352-8.
62. Ferrari S, Galeazzi GM, Mackinnon A, Rigatelli M. Frequent attenders in primary care: impact of medical, psychiatric and psychosomatic diagnoses. Psychother Psychosom. 2008;77:306-14.
63. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. Am J Psychiatry. 1989;146:148-61.
64. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry. 2000;157(4):493-505.
65. Ninan PT, Dunlop BW. Neurobiology and etiology of panic disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(4):3-7.
66. Graeff FG, Del-Ben CM. Neurobiology of panic disorder: from animal models to brain neuroimaging. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(7):1326-35.
67. McGorry PD. Issues for DSM-V: Clinical Staging: A Heuristic Pathway to Valid Nosology and Safer, More Effective Treatment in Psychiatry. Am J Psychiatry. 2007;164(6):859-60.
68. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. Med J Aust. 2007;187:S40-2.
69. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 1998;155(5):1-34.
70. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. Aust N Z J Psychiatry. 2003;37(6):641-56.
71. Shear MK, Clark D, Feske U. The road to recovery in panic disorder: response, remission, and relapse. J Clin Psychiatry. 1998;59(8):4-8.
72. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. J Nerv Ment Dis. 1997;185(8):510-6.
73. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;24(1):CD004364.
74. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD005335.

75. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, LeBeau RT, Moshier SJ, Zalta AK, Pollack MH. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3- phase randomized clinical trial. J Clin Psychiatry. 2009;70(11):1563-70.
76. Goldstein S. Sequential treatment of panic disorder with alprazolam and imipramine. Am J Psychiatry. 1986;143(12):1634.
77. Mavissakalian M. Sequential combination of imipramine and self-directed exposure in the treatment of panic disorder with agoraphobia. J Clin Psychiatry. 1990;51(5):184-8.
78. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. Am J Psychiatry. 1995;152(5):683-91.
79. de Beurs E, van Balkom AJ, Van Dyck R, Lange A. Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2-year naturalistic follow-up. Acta Psychiatr Scand. 1999;99(1):59-67.
80. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Otto MW. One-year follow-up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: outcome and predictors of remission. Behav Res Ther. 2006;44:657-65.
81. Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M, Conti S, Grandi S. Well-being therapy. A novel psychotherapeutic approach for residual symptoms of affective disorders. Psychol Med. 1998;28(2):475-80.
82. Ryff CD. Happiness is everything, or is it ? Explorations on the meaning of psychological well-being. J Pers Soc Psychol. 1989;57:1069-81.
83. Ryff CD, Singer B. Psychological well-being: meaning, measurement, and implications for psychotherapy research. Psychother Psychosom. 1996;65(1):14-23.
84. Tomba E. Nowhere Patients. Psychother Psychosom. 2012;81:69-72.
85. Bech P. Struggle for subtypes in primary and secondary depression and their mode-specific treatment or healing. Psychother Psychosom. 2010;79(6):331-8.
86. Lichtenberg P, Belmaker RH. Subtyping major depressive disorder. Psychother Psychosom. 2010;79(3):131-5.
87. Fava GA, Guidi J, Semprini F, Tomba E, Sonino N. Clinical assessment of allostatic load and clinimetric criteria. Psychother Psychosom. 2010;79(5):280-4.