

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**TRANSTORNO DO PÂNICO: UMA VISÃO GERAL DA DOENÇA E
TRATAMENTOS DISPONÍVEIS**

Camila Finardi Roubik

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Tania Marcourakis

São Paulo
2021

AGRADECIMENTOS

Este trabalho de conclusão de curso é dedicado primeiramente a minha mãe Mara, que é minha grande inspiração de vida e pilar da minha formação como ser humano. Agradeço a ela, meu irmão Bruno, meu namorado Alexandre e demais familiares e amigos pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica. A minha orientadora Tania Marcourakis, por me guiar e por ser um grande exemplo de professora e profissional. Aos diversos professores da FCF-USP que contribuíram para a minha formação. Não foram poucas as vezes que os procurava para tirar dúvidas em aulas ou mesmo fora delas, sendo sempre recebida com um sorriso no rosto. Obrigada pela paciência e dedicação.

Agradeço também a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho e aos meus amigos da faculdade pelas conversas, trabalhos em grupo e companheirismo durante esses anos de graduação.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus pela vida, por ter permitido que eu tivesse saúde para cumprir meus objetivos acadêmicos e por sempre me guiar no caminho certo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
3.1 Estratégias de pesquisa	5
3.2 Critérios de inclusão.....	6
3.3 Critérios de exclusão.....	6
3.4 Coleta e análise de dados	6
4. RESULTADOS	7
4.1 Diagnóstico do transtorno do pânico	7
4.2 Etiologia.....	10
4.3 Fisiopatologia	11
4.3.1 Hipótese neuroanatômica do transtorno do pânico	11
4.3.2 Gatilhos Interoceptivos	15
4.3.3 Circuitos envolvidos em transtornos ansiosos	15
4.4 Consequências para o indivíduo e a sociedade	17
4.5 Custos do transtorno do pânico e uso dos serviços de saúde	20
4.6 Tratamentos	22
4.6.1 Tratamentos farmacológicos.....	22
4.6.2 Tratamentos não farmacológicos.....	26
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO.....	32
7. BIBLIOGRAFIA	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5HT	<i>Serotonin</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APs	<i>Ataques de pânico</i>
CID	<i>Classificação Internacional das Doenças</i>
CO ₂	<i>Gás carbônico</i>
CSTC	<i>CôrTEX-estriado-talamocortical</i>
DA	<i>Dopamina</i>
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DSM-5	<i>Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais</i> <i>5^a edição</i>
GABA	<i>Ácido γ-aminobutírico</i>
HPA	<i>Hipotálamo-pituitária-adrenal</i>
IRSNs	<i>Inibidores da Recaptura de Serotonin e Noradrenalina</i>
ISRSSs	<i>Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonin</i>
MAO-A	<i>Monoamina Oxidase A</i>
NE	<i>Norepinefrina</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
SIA	<i>Sistema de Informações ambulatoriais</i>
SIH	<i>Sistema de Informações hospitalares</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
TCC	<i>Terapia Cognitivo Comportamental</i>
TP	<i>Transtorno do Pânico</i>
WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
YLD	<i>Years Lived with Disability</i>

RESUMO

ROUBIK, C. F. Transtorno do Pânico: uma visão geral da doença e tratamentos disponíveis. 2021. no. f. 43. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Transtorno do Pânico. Fisiopatologia. Tratamentos. Consequências.

INTRODUÇÃO: O transtorno do pânico é um distúrbio de ansiedade caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, acompanhado de ansiedade antecipatória com relação à repetição dos ataques de pânico ou suas consequências. Apesar da condição impactar negativamente na qualidade de vida do paciente e ter consequências sociais e econômicas significativas para a sociedade, as taxas de diagnósticos perdidos e errados da doença são altos.

OBJETIVO: Apresentar aspectos gerais do transtorno de pânico, além de descrever o cenário atual da doença e suas principais consequências para o indivíduo e a sociedade. Também foi objetivo deste trabalho avaliar os custos gerados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e por fim discutir as vantagens e desvantagens dos principais tratamentos farmacológicos e apresentar as alternativas não farmacológicas para o tratamento da doença. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nas bases de dados científicos PubMed, PMC e SciELO, dando-se preferência para artigos publicados nos últimos 10 anos (2011-2021). Adicionalmente, foi feita uma busca suplementar por diretrizes mais atuais de tratamento e diagnóstico publicados por órgãos oficiais nacionais e internacionais. As informações acerca dos custos gerados ao Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento e diagnóstico do transtorno do pânico foram extraídas a partir da base pública DataSUS.

RESULTADOS: A prevalência da doença no Brasil, parece ser semelhante a do resto do mundo, estando próxima de 1% em 12 meses, mas devido aos complicadores que dificultam a identificação da doença muitos pacientes com

transtorno do pânico passam desapercebidos. Como ocorre com a maioria dos transtornos psiquiátricos, pouco se sabe sobre a etiologia da doença, mas de modo geral acredita-se que as contribuições genéticas e ambientais são igualmente importantes. Apesar da existência de diversas hipóteses para explicar a fisiopatologia do transtorno do pânico, não há um consenso sobre esse tema, porém, a maior parte delas é centrada na amígdala e suas projeções. A doença traz grande sofrimento para o paciente, tendo alto poder incapacitante e consequente perda da qualidade de vida. Tanto no nível nacional quanto no internacional, nota-se uma elevada utilização de recursos médicos. Os custos indiretos ligados ao absenteísmo e perda de produtividade também se mostraram importantes, pois há maior taxa de desemprego e absenteísmo em pacientes com a doença *vs.* restante da população. O que corrobora ainda mais a baixa visibilidade da doença é a não existência de diretriz oficial de tratamento para a doença no Brasil nos principais sites de órgãos e entidades médicas oficiais nacionais. Foram utilizadas apenas diretrizes internacionais que colocam de forma geral os benzodiazepínicos, os ISRS e os IRSN no mesmo grau de eficácia. No entanto, devido ao melhor perfil de eficácia e segurança, os ISRS são a classe de primeira escolha. Entre os tratamentos não farmacológicos, os *guidelines* do NICE e APA dão grande destaque ao acompanhamento psicoterapêutico. **CONCLUSÃO:** O transtorno do pânico é uma condição incapacitante, associada a consequências negativas a longo prazo, como perda de produtividade, bem-estar e alta incapacidade social, profissional e física. Além disso, os pacientes com a doença consomem uma grande quantidade de recursos médicos, gerando impacto econômico relevante quando comparado com o de outros transtornos de ansiedade. A identificação da doença e familiarização com os critérios de diagnóstico se mostram importantes para que haja um manejo correto do transtorno do pânico em ambientes ambulatoriais e hospitalares e, consequentemente, não ocorra um atraso no início do tratamento e maior sofrimento para o paciente.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de pânico (TP) é um tipo de distúrbio de ansiedade e, portanto, envolve características de medo e ansiedade excessivos que são definidos respectivamente como uma resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida e antecipação à ameaça futura. É uma enfermidade caracterizada pela ocorrência de ataques recorrentes e inesperados de pânico que não são explicados por outra condição psiquiátrica ou médica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; SOBANSKI; WAGNER, 2017). Um ataque de pânico é uma onda abrupta de medo intenso, que atinge um pico em minutos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Devido à ansiedade gerada pela preocupação com os ataques, é observada uma mudança significativa e inadequada no comportamento em muitos pacientes como tentativa de evitar ou minimizar as consequências de novos ataques, entre eles: comportamentos projetados como evitar pessoas ou lugares desconhecidos, esquiva de exercícios, reorganização da vida diária para garantir que haja ajuda disponível no caso de um ataque de pânico, restrição das atividades diárias habituais, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; SOBANSKI; WAGNER, 2017).

A frequência e a gravidade dos ataques de pânico variam de forma considerável. Em termos de frequência, podem ser moderadamente frequentes durante meses, pequenos surtos mais frequentes separados por semanas, meses sem ocorrências ou menos frequentes durante muitos anos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Além disso, vale ressaltar que a presença de ataques de pânico que ocorrem após situações específicas, ou seja, “esperados”, não impedem o diagnóstico do transtorno, desde que ocorra também ataques inesperados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A condição pode impactar negativamente na qualidade de vida do paciente e perturbar atividades importantes da vida diária. As taxas de diagnósticos perdidos e errados da doença são altas (LOCKE; KIRST; SHULTZ, 2015). Ademais, nem todos os pacientes procuram ajuda (BATELAAN; VAN BALKOM; STEIN, 2011). Devido aos sintomas físicos da doença, a maioria dos indivíduos com o transtorno recorre a médicos especialistas ou unidades de emergência (BATELAAN; VAN BALKOM; STEIN, 2011). O diagnóstico equivocado do clínico geral ou do cardiologista da unidade de emergência é comum e, por isso, mesmo aqueles que procuram ajuda muitas vezes o quadro passa despercebido (HARVISON; WOODRUFF-BORDEN; JEFFERY, 2004).

Em torno de 2,7% da população mundial por ano recebem o diagnóstico de TP, sendo que sua prevalência ao longo da vida varia de 1,5 a 5% (KESSLER et al., 2006), atingindo duas vezes mais mulheres do que homens e geralmente se desenvolve no final da adolescência e/ou no início da idade adulta (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; ZULFARINA et al., 2019). Estudo acerca da epidemiologia transnacional do transtorno do pânico e dos ataques de pânico em pesquisas mundiais de saúde mental mostra que em uma amostra de 5023 brasileiros, a prevalência do transtorno foi de 1% em 12 meses e a prevalência do ataque de pânico associado ou não ao TP foi de 5,1% (JONGE et al., 2016). Infelizmente, carecem estudos que avaliem o panorama do TP em caráter nacional brasileiro. Estudo realizado em São Paulo mostra uma prevalência de 1,1% em 12 meses do TP e ao longo da vida de 1,7% (ANDRADE et al., 2012).

O TP é uma condição incapacitante, associada a consequências negativas a longo prazo, como perda de produtividade, bem-estar e alta incapacidade social, profissional e física. Além disso, acarreta um grande consumo de recursos médicos, correspondendo ao transtorno de ansiedade com o número mais alto de consultas médicas (LEVITAN et al., 2013; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Isso ocorre, pois é comum que o paciente com TP recorra a diversos especialistas de acordo com as queixas físicas predominantes (por exemplo: cardíacas, gástricas ou respiratórias) e são submetidos a diversos exames antes de receber o diagnóstico correto (LEVITAN et al., 2013).

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs) são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento de TP, com ou sem comorbidades. A facilidade de administração e o perfil favorável de toxicidade/efeito adverso em comparação com agentes de geração mais antiga (antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase - IMAO) contribuíram para essa tendência (BANDELOW; BALDWIN; ZWANZGER, 2013; FREIRE et al., 2014).

Nesse contexto, levando-se em conta os grandes prejuízos da doença na vida dos pacientes, torna-se justificável a pesquisa que visa mostrar como é realizado o diagnóstico, como a doença afeta a vida dos pacientes e suas consequências para a sociedade. Adicionalmente, espera-se discutir as opções farmacológicas mais utilizadas no tratamento quanto à segurança, eficácia, benefícios e malefícios, além de abordar algumas opções não farmacológicas.

2. OBJETIVOS

O presente Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivos: (1) apresentar aspectos gerais do transtorno de pânico incluindo: definição da doença, diagnóstico, aspectos clínicos, etiológicos e epidemiológicos e breve exposição da fisiopatologia; (2) descrever o cenário atual da doença e suas principais consequências para o indivíduo e a sociedade, incluindo custos gerados ao Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento e diagnóstico do transtorno do pânico utilizando a base pública DataSUS e (3) discutir as vantagens e desvantagens dos principais tratamentos farmacológicos e apresentar as alternativas não farmacológicas para o tratamento da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégias de pesquisa

Para o desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso, foram utilizadas bases de dados científicos PubMed, PMC e SciELO, bem como diretrizes e

protocolos clínicos, recomendações, sensos e consensos publicados por órgãos oficiais nacionais e internacionais. Além disso, manuais, livros e teses especializadas no tema também foram contemplados.

Na pesquisa em bases de dados, os descritores utilizados foram: “panic disorder”, “therapeutics”, “physiopathology”, “epidemiology”, “burden”, “cost” e “consequences” e seus sinônimos identificados na *MeSH Database* com possíveis combinações destes operadores com o uso dos termos aditivos OU e E, além da tradução dos termos para o português.

As informações acerca dos custos gerados ao Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento e diagnóstico do transtorno do pânico foram extraídas a partir da base pública DataSUS. Os registros relacionados ao transtorno foram identificados a partir do código F41. 0 da Classificação Internacional das Doenças (CID 10).

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos apenas artigos em português e inglês, dando-se preferência para aqueles publicados nos últimos 10 anos. No entanto, algumas publicações mais antigas relevantes para o tema foram aceitas. As diretrizes e protocolos clínicos e manuais consultados foram incluídos independentemente do ano de publicação, contanto que fossem versões mais recentes disponíveis.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que fugiam do escopo do projeto, artigos de associação do transtorno de pânico com outras comorbidades, com exceção de agorafobia, e aqueles em que o diagnóstico do transtorno de pânico não atendia os critérios estabelecidos no DSM-3 ao DSM-5.

3.4 Coleta e análise de dados

Os artigos foram selecionados de acordo com o título e a análise do resumo. Estudos relevantes para o tema proposto e em conformidade com os critérios de elegibilidade supracitados foram elencados para leitura integral. Em seguida, os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos e analisados, com enfoque especial para os dados de: tratamento, diagnóstico, aspectos clínicos e epidemiológicos, fisiopatologia e consequências sociais e econômicas da doença.

4. RESULTADOS

4.1 Diagnóstico do transtorno do pânico

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Isso significa que mais de um ataque de pânico é necessário para o diagnóstico e que não exista um indício ou desencadeante óbvio no momento da ocorrência – ou seja, o ataque é inesperado. Além disso, para o diagnóstico do transtorno, a perturbação não pode ser consequência dos efeitos psicológicos de uma substância (por ex.: droga de abuso) ou de uma condição médica preexistente (por exemplo: hipertireoidismo ou doença cardiopulmonar) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Durante um ataque de pânico, pelo menos quatro dos seguintes sintomas devem ocorrer: sudorese, tremores, palpitações ou batimentos cardíacos acelerados, sensação de falta de ar ou sufocamento, sentimentos de asfixia, dor no peito ou desconforto, náusea ou desconforto abdominal, tontura, instabilidade, desmaios, calafrios ou sensações de calor, parestesias (sensação de dormência ou formigamento), medo de perder o controle ou medo de “enlouquecer”, medo de morrer, desrealização (ter a sensação de que seus arredores não são reais) e despersonalização (alteração da sensação a respeito de si próprio) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Vale ressaltar que o ataque pode ocorrer a partir de um estado calmo ou ansioso e que, apesar do ataque de pânico ser um

hallmark do TP, ele por si só não caracteriza a doença. Para ser diagnosticado com TP, o paciente deve desenvolver uma ansiedade antecipatória com relação aos ataques de pânico adicionais ou suas consequências (por exemplo, medo de perder o controle, de ter um ataque cardíaco ou de enlouquecer) (GRAEFF; ZANGROSSI, 2010; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

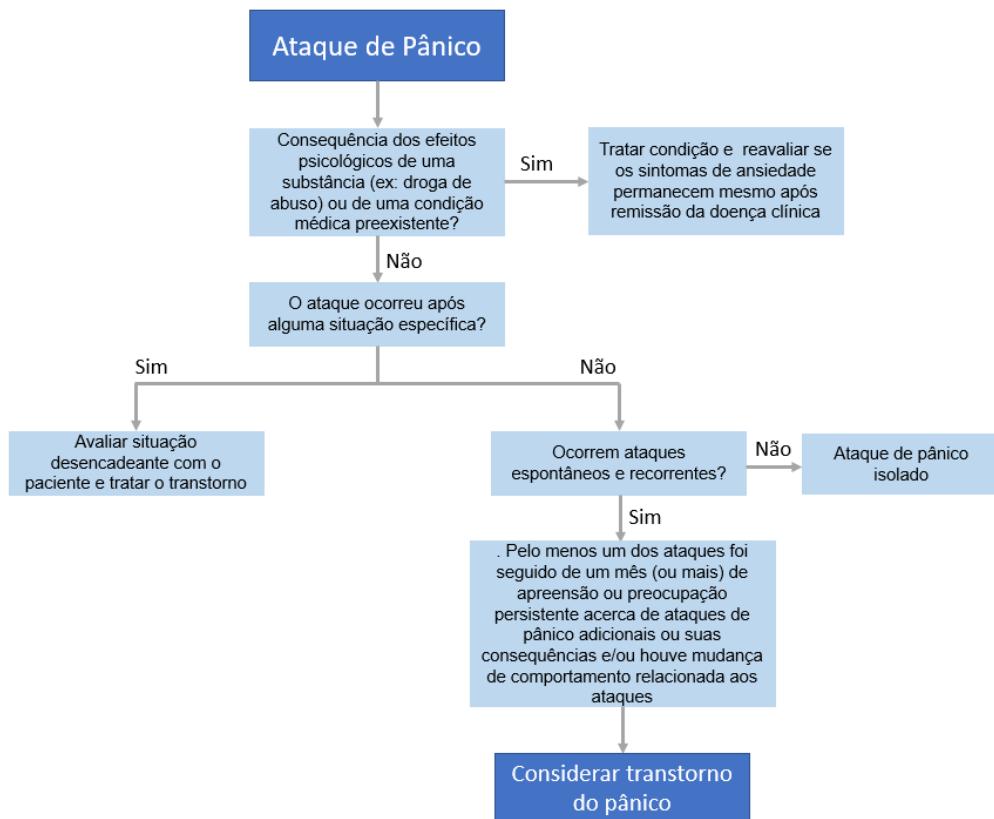
A ansiedade antecipatória e uma preocupação intensa com relação aos novos ataques e/ou suas consequências, desencadeiam, muitas vezes, uma mudança de comportamento por parte do paciente com a finalidade de evitar ter novos ataques de pânico e garantir que sempre haja ajuda disponível no caso de um novo ataque (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Em casos extremos, a pessoa não consegue nem sair de casa sozinha, por esse motivo, muitos pacientes com a doença apresentam concomitante o diagnóstico de agorafobia, condição caracterizada por medo e ansiedade de ficar em situações ou locais sem uma maneira de escapar facilmente ou em que ajuda pode não estar disponível como transporte público, multidões e sair de casa sozinho (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; LEVITAN et al., 2013). De acordo com Wittchen (2010), aproximadamente 35-65% de pessoas com TP atendem os critérios para TP com agorafobia.

Para o diagnóstico diferencial é importante salientar que o ataque de pânico é um especificador e não um transtorno mental, e pode estar presente em outros transtornos de ansiedade (ex: desencadeados por situações sociais no transtorno de ansiedade social ou confronto com a situação ou objeto temido nos casos de fobia), além de outros transtornos mentais (ex: transtornos depressivos, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos por uso de substâncias) e algumas condições médicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; JONGE et al., 2016). Um fluxograma para diagnóstico do TP é apresentado na figura 1.

A dificuldade do diagnóstico correto do TP pode levar a prejuízos no tratamento. A comorbidade psiquiátrica é regra e não exceção, de forma que, cerca de 80% dos indivíduos com TP, possuem alguma comorbidade psiquiátrica (BYSTRITSKY et al., 2010; TILLI; SUOMINEN; KARLSSON, 2012). Os transtornos comórbidos mais comuns são a depressão e outros distúrbios de ansiedade (TILLI;

SUOMINEN; KARLSSON, 2012). A alta prevalência de comorbidades pode explicar a dificuldade de diagnóstico, juntamente com a falta de comunicação e conhecimento do transtorno entre os profissionais que atendem primeiramente o paciente na emergência ou no cuidado primário (HARVISON; WOODRUFF-BORDEN; JEFFERY, 2004). Como já dito anteriormente, é comum que o paciente recorra a especialistas ou emergência devido aos sintomas físicos da doença, onde é submetido a uma série de exames e é frequentemente diagnosticado incorretamente ou não diagnosticado por esses profissionais (HARVISON; WOODRUFF-BORDEN; JEFFERY, 2004). Por esse motivo, além de psiquiatras, os profissionais de saúde em geral e, principalmente aqueles que trabalham com serviços de emergência médica, devem estar familiarizados com os critérios de diagnóstico do TP.

Figura 1 - Fluxograma para o diagnóstico do transtorno do pânico



Fonte: Autoria própria

4.2 Etiologia

Vários fatores, como genéticos, ambientais, neurobiológicos e psicopatológicos, foram sugeridos para etiologia do TP (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Pesquisas incluindo estudos de gêmeos, de família e de adoção sugeriram traços altamente familiares do TP (LEVITAN et al., 2013), com herdabilidade em parentes de primeiro grau de aproximadamente 11% e em gêmeos monozigóticos de 30-40% (SHUMACHER et al., 2011). Acredita-se que o TP não esteja ligado a um único gene, mas sim a vários que podem estar relacionados. Mais de 300 genes candidatos e cromossomos relacionados foram sugeridos até o momento (JEONG KIM; KIM, 2018). Além disso, há pesquisas mais recentes na área da epigenética, a qual analisa possíveis mecanismos pelos quais estímulos externos como trauma no início da vida podem alterar a expressão de genes posteriormente. Uma teoria sugere que a hipometilação em regiões promotoras da monoamina oxidase A (MAO-A) (enzima que contribui para a degradação de monoaminas, como epinefrina, norepinefrina, serotonina) pode estar relacionada à etiologia do TP. A metilação estaria ligada à supressão da expressão gênica da MAO-A, pois bloqueia a ligação de enzimas que atuam na síntese de RNA. A hipometilação e consequente maior expressão da MAO-A poderia estar relacionada com doença (DOMSCHKE et al., 2012; ZIEGLER et al., 2016).

Apesar de avanços nos estudos, nenhuma etiologia genética ou epigenética clara foi descrita (JEONG KIM; KIM, 2018). Estudos sugerem que as contribuições ambientais e genéticas são igualmente importantes (LEVITAN et al., 2013). Além disso, muitas substâncias que podem provocar ataques de pânico têm sido analisadas, assim como mudanças anatômicas e de concentração de metabólitos/neurotransmissores em algumas regiões encefálicas em pacientes com TP, o que pode sugerir a existência de etiologia neurobiológica, embora ainda não tenha sido confirmada (JEONG KIM; KIM, 2018).

Os fatores ambientais mais citado pelo DSM-5 que podem estar etiologicamente relacionado ao TP são eventos estressantes ou traumas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O documento identificou que

relatos de experiências infantis de abuso sexual e físico são comuns no TP. Eventos estressores nos meses anteriores ao primeiro ataque como doença grave ou acidente envolvendo um membro da família, experiência negativa com drogas ilícitas e piora nas relações com o cônjuge também são mencionados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; LEVITAN et al., 2013).

4.3 Fisiopatologia

Muitos esforços estão sendo realizados para entender o mecanismo fisiopatológico da doença, mas infelizmente, a fisiopatologia do TP ainda é uma área cinzenta que precisa ser elucidada. Dessa forma, apenas algumas das principais teorias serão detalhadas a seguir.

4.3.1 Hipótese neuroanatômica do transtorno do pânico

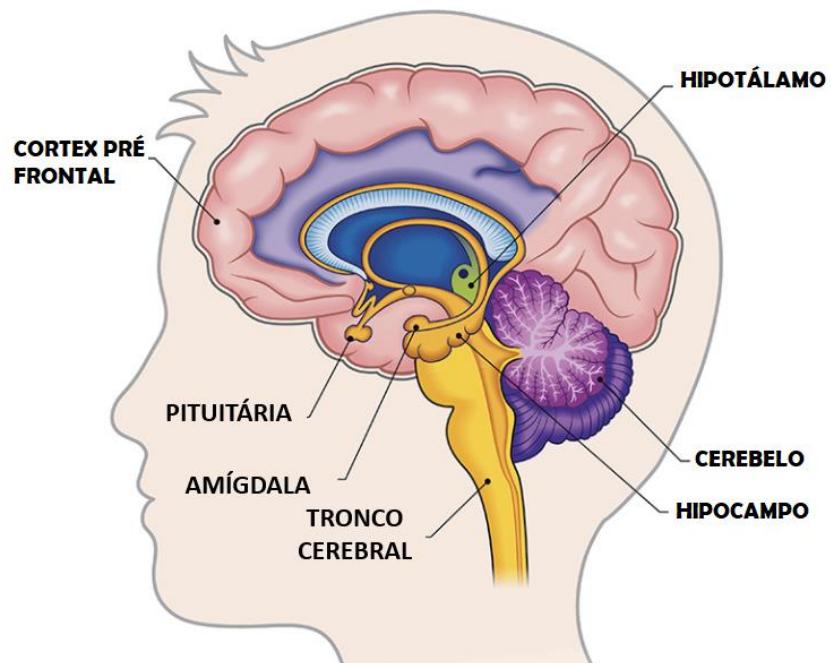
A teoria neuroanatômica do TP foi proposta inicialmente por Gorman et al (1989; 2000) que sugeriu que as respostas relacionadas ao medo e à ansiedade no TP são mediadas por uma chamada "rede do medo" que está centrada na amígdala e inclui o hipocampo, tálamo, hipotálamo, substância cinzenta periaquedatal, *locus coeruleus* e outros locais do tronco encefálico (KAPCZINSKI; QUEVEDO; IZQUIERDO, 2012; SOBANSKI; WAGNER, 2017).

A primeira teoria de Gorman et al (1989) visou explicar como duas terapias diferentes – farmacoterapia e psicoterapia cognitivo-comportamental – eram eficazes no seu tratamento do TP. Esta primeira teoria postulava que os ataques de pânico tinham origem no tronco encefálico com influência de transmissão serotoninérgica, noradrenérgica e o controle respiratório. Adicionalmente, a ansiedade antecipatória surgiria após a ativação de estruturas do sistema límbico e a esquiva fóbica seria decorrente da ativação pré-cortical. Os medicamentos atuariam então na atividade do tronco encefálico, enquanto a psicoterapia cognitivo-comportamental trabalharia no córtex (MEZZASALMA et al., 2004).

A revisão de sua antiga teoria publicada em 2000 foi baseada na atividade encefálica em modelo animal, pois é possível observar comportamentos de medo, fuga, alterações autonômicas e esquivas semelhantes aos encontrados nos ataques de pânico (MEZZASALMA et al., 2004). No entanto, vale ressaltar que a analogia não é perfeita, já que é necessário um condicionamento prévio no modelo animal que não ocorre no TP (ataques de pânico inesperados).

O medo condicionado estudo estaria centrado na amígdala, que está localizada no centro do encéfalo, próxima ao hipocampo, tendo importantes conexões anatômicas com tálamo e córtex pré-frontal que permitem a integração sensorial e cognitiva das informações respectivamente (STAHL, 2013).

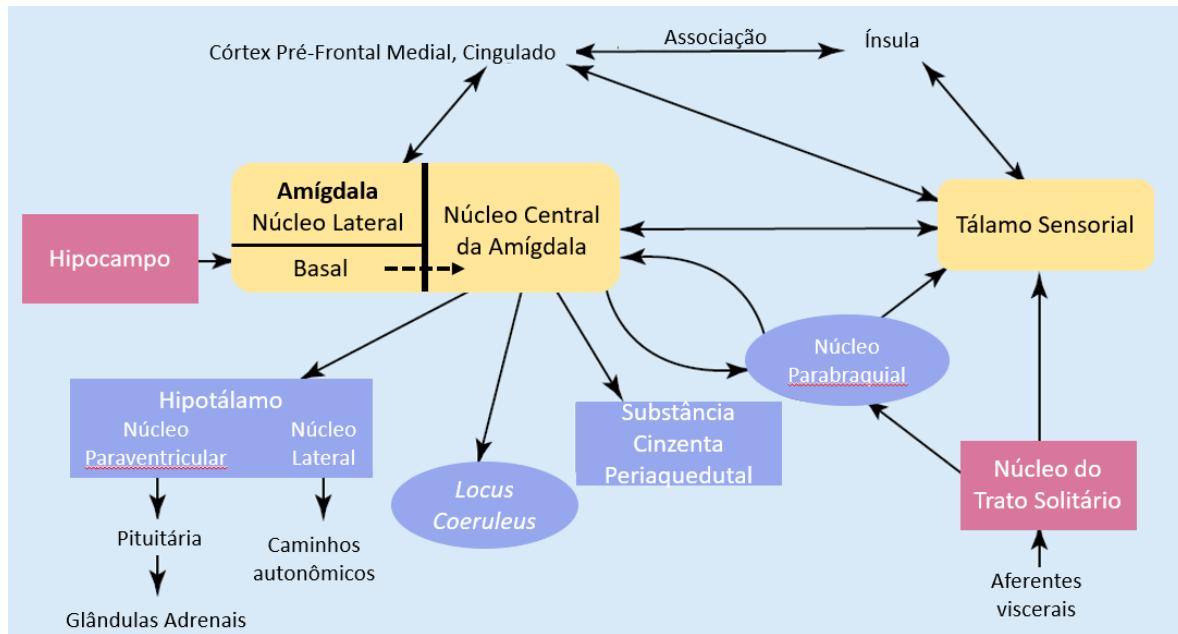
Figura 2 – Localização da amígdala no centro do encéfalo



Fonte: Adaptado de National Institute of Mental Health (NIMH)

Segundo Gorman et al (2000), a informação sensorial para o estímulo condicionado atravessaria o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala, sendo, então, transferido para o núcleo central como mostra a figura 3. Do núcleo central da amigdala, partiriam neurônios eferentes com diversas projeções que controlariam respostas autonômicas e comportamentais, sendo estas: (1) o núcleo parabraquial - produzindo aumento da frequência respiratória; (2) o núcleo lateral do hipotálamo - ativando o sistema nervoso simpático e causando excitação autonômica e descarga simpática; (3) o *locus coeruleus* - resultando em um aumento na liberação de norepinefrina e contribuindo para o aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e resposta comportamental de medo; (4) o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando um aumento na liberação de adrenocorticoides e (5) substância cinzenta periaquedutal que é responsável pelas respostas comportamentais adicionais, incluindo comportamento defensivo e congelamento postural. De fato, as respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais que ocorrem como resultado da atividade nessas regiões encefálicas durante a resposta de medo aos estímulos condicionados estudados por Gorman et al. (2000) são semelhantes aos sintomas que acontecem durante os ataques de pânico. De acordo com essa teoria, um déficit neurocognitivo nas vias de processamento cortical poderia resultar na interpretação errônea de informações sensoriais, levando a uma ativação inadequada da "rede do medo" por meio da estimulação equivocada da amígdala. Além disso, os autores propõem que pacientes com TP teriam um limiar diminuído para ativação dessa "rede do medo". No entanto, estudos que avaliaram se pacientes com transtorno de pânico realmente demonstram ativação autonômica e neuroendócrina durante os ataques, apresentam resultados contraditórios (JOHNSON; FEDERICI; SHEKHAR, 2014).

Figura 3 - Vias neuro anatômicas da informação viscerossensorial no encéfalo e a "rede do medo"



A informação viscerossensorial é transmitida para a amígdala por duas vias principais: a jusante, do núcleo do trato solitário via núcleo parabraquial ou tálamo sensorial; e a montante, dos córtex viscerossensoriais primários e vias corticotalâmicas, permitindo o processamento neurocognitivo de nível superior e a modulação da informação sensorial. As informações contextuais são armazenadas na memória do hipocampo e transmitidas diretamente para a amígdala. As principais vias eferentes da amígdala relevantes para a ansiedade incluem: o *locus coeruleus* (aumenta a liberação de norepinefrina, que contribui para a excitação fisiológica e comportamental), a substância cinzenta periaquedatal (resulta em comportamentos defensivos e congelamento postural), o núcleo paraventricular hipotalâmico (ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, liberando adrenocorticoides), o núcleo lateral do hipotálamo (ativa o sistema nervoso simpático) e o núcleo parabraquial (influencia a frequência respiratória e o tempo). Fonte: Adaptado de Gorman et al., 2000

Revisão sistemática realizada por Sobanski e Wagner (2017), acerca de estudos neurofuncionais, neuroestruturais e neuroquímicos mais recentes mostraram que muitos estudos de neuroimagem reforçaram o papel das regiões da “rede do medo” na fisiopatologia do TP. No entanto, pesquisas neurofuncionais sugerem ativação anormal também em outras regiões, como córtex anterior e mesciforme, ínsula e partes laterais e mediais do córtex pré-frontal. Adicionalmente, as diferenças na ativação da amígdala não foram relatadas de forma tão consistente, sendo que, de acordo com os autores, a hiperativação da amígdala parece depender fortemente de estímulos e paradigmas experimentais, heterogeneidade e tamanho da amostra.

4.3.2 Gatilhos Interoceptivos

A maioria das evidências apoia que os ataques de pânicos esperados são provocados por ameaças exteroceptivas (por exemplo, situações em que os ataques ocorreram devido aos estímulos estressantes), mas há evidências que sugerem que os ataques de pânicos inesperados podem ser provocados por informações sensoriais internas interoceptivas (JOHNSON; FEDERICI; SHEKHAR, 2014).

A hipercapnia, que é uma condição associada ao aumento das concentrações plasmáticas de CO₂ - resultando em acidose periférica e central - inicialmente apenas aumenta a respiração para “liberar” o excesso de CO₂. No entanto, se a hipercapnia se tornar muito grave, uma sensação de sufocamento surge e provoca sintomas adicionais muito semelhantes a um ataque de pânico (Guyenet et al., 2010). Isso é sustentado por estudos laboratoriais que mostraram que pacientes com TP tiveram ataques de pânico após inalação de gás com maior concentração de CO₂, mas isso não ocorreu em indivíduos normais quando submetidos às mesmas condições, apesar de aumentar o nervosismo, sensação de desmaio e dispneia (JOHNSON; FEDERICI; SHEKHAR, 2014).

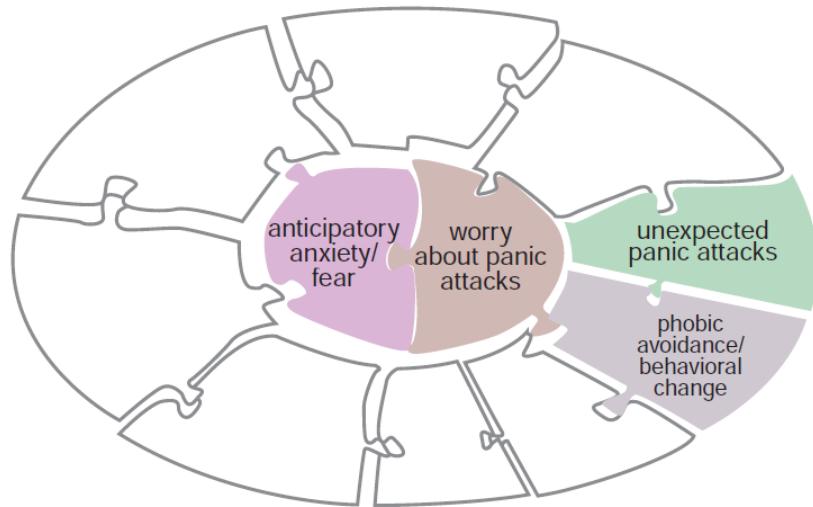
Johnson et al (2014) sugerem que os pacientes com TP podem ser hipersensíveis ou hiper-responsivos aos estímulos fisiológicos interoceptivos que normalmente sinalizariam um evento com risco de vida e desencadeariam uma resposta de "pânico" adaptativa, apenas quando gravemente alterados. Apenas como curiosidade, a hiperventilação causada pela liberação excessiva de CO₂ que induz alcalose periférica e central também induz ataques de pânico em alguns indivíduos com TP, mas essa alcalose parece ser menos eficaz do que a acidose na iniciação dos ataques em indivíduos com TP (GRASSI et al., 2013).

4.3.3 Circuitos envolvidos em transtornos ansiosos

Como já mencionado, o TP é um tipo de transtorno de ansiedade e como tal envolve medo e preocupação excessiva. Os principais sintomas da doença estão caracterizados na figura 4.

Essa teoria diz que transtornos ansiosos têm o medo regulado por um circuito centrado na amígdala. Já a preocupação/obsessão, seria regulada por um *loop* córtex-estriado-tálamocortical (CSTC). Esses circuitos estariam envolvidos em todos os transtornos de ansiedade, com defeitos divergentes nestes circuitos dependendo do distúrbio (KIM; DAGER; LYOO, 2012; MADONNA et al., 2019). Por exemplo, no transtorno de ansiedade generalizada haveria um mau funcionamento na amígdala e dos *loops* de preocupação do CSTC de forma persistente, e incessante, mas não grave, enquanto o mau funcionamento seria intermitente, mas catastrófico de uma maneira inesperada no TP (BROOKS; STEIN, 2015).

Figura 4 – Principais sintomas do transtorno do pânico



Fonte: Adaptado de Stahl, 2013.

A hiperativação de 6 conexões da amígdala com outras regiões encefálicas estariam ligadas ao medo excessivo nos transtornos ansiosos, sendo estas (STAHL, 2013):

- (a) **Sentimento de medo:** regulado por conexões recíprocas entre a amígdala e a região anterior do córtex cingulado e a amígdala e o córtex órbito frontal.

- (b) **Esquiva:** regulado por conexões recíprocas entre a amígdala e substância cinzenta periaquedatal. A evitação, neste sentido, é uma resposta motora análoga ao congelamento sob ameaça.
- (c) **Produção endócrina de medo:** onde a resposta ao medo pode ser caracterizada em parte por efeitos endócrinos, como aumento de cortisol, que ocorrem por causa da ativação da amígdala do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) por meio de sua ligação com o hipotálamo.
- (d) **Efeito respiratório:** Mudanças na respiração (como aumento na taxa de respiração, mas também falta de ar, exacerbação da asma ou sensação de estar sufocado) ocorreriam durante uma resposta de medo devido a ativação inadequada ou excessiva do núcleo parabraquial via amígdala.
- (e) **Resposta autonômica ao medo:** resposta autonômica como aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial, seriam reguladas por conexões recíprocas entre a amígdala e o *locus coeruleus*, por meio da liberação de noradrenalina.
- (f) **Medo por estímulo interno:** Memórias traumáticas armazenadas no hipocampo podem ativar a amígdala, fazendo com que ela ative outras regiões do encéfalo para gerar uma resposta de medo.

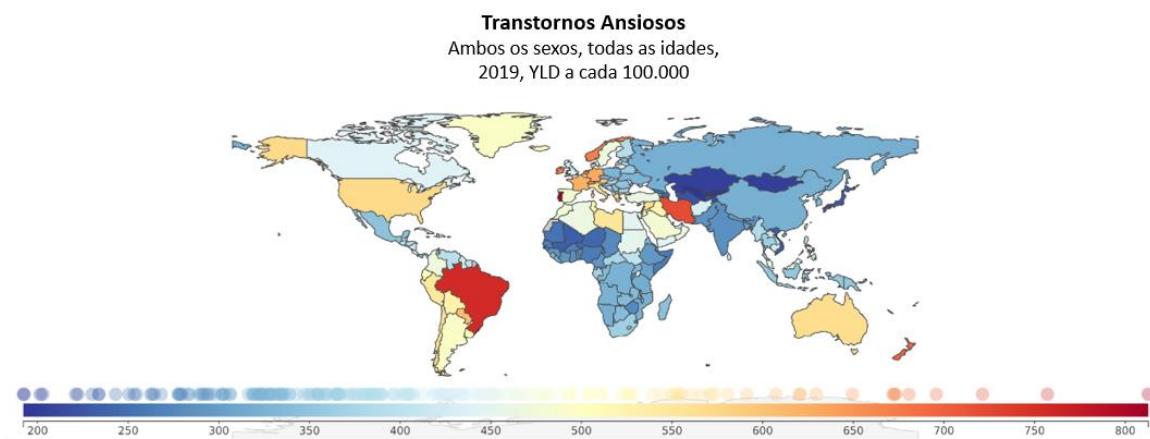
Para essa mesma teoria, sintomas de preocupação em transtornos ansiosos estão associados ao mau funcionamento do *loop* cortico-estriado-tálamo-cortical (CSTC), que é regulado pela serotonina (5HT), ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina (DA), norepinefrina (NE), glutamato e canais iônicos controlados por voltagem. Serotonina, GABA, NE, glutamato, canais iônicos controlados por voltagem e DA também regulariam, junto com o fator de liberação de corticotropina, os circuitos centrados na amígdala relatados previamente (STAHL, 2013).

4.4 Consequências para o indivíduo e a sociedade

De acordo com a ferramenta *Global Burden of Disease* (Carga Global das Doenças), de 2019, evidenciou-se um elevado impacto dos transtornos ansiosos, incluindo TP, na sociedade brasileira quando comparado com o resto do mundo

(figura 5). O levantamento mostra que o país apresentou uma taxa de 757,06 YLD (Years Lived with Disability) ou anos vividos com incapacidade por 100.000 habitantes em 2019 (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2020). O YLD representa o número de anos do que poderia ter sido uma vida saudável, mas que foram vividos em estados menores do que de saúde plena.

Figura 5 - Anos vividos com incapacidade a cada 100.000 habitantes por transtornos ansiosos em diferentes países.



Fonte: Adaptado de Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020.

Ao avaliarmos o impacto da doença no indivíduo é importante salientar que pacientes com TP possuem um risco aumentado de apresentar outros transtornos psiquiátricos, incluindo psicose, comportamento maníaco, outros distúrbios ansiosos e depressão (BYSTRITSKY et al., 2010; TILLI; SUOMINEN; KARLSSON, 2012). Além disso, pacientes com a doença possuem risco aumentado de suicídio e abuso de drogas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A ideação suicida se mostrou comum em pacientes de cuidados primários que sofrem de TP com ou sem agorafobia, com uma taxa de 25% em 296 pacientes (TEISMANN et al., 2018). De acordo com este estudo, indivíduos com maior carga de doença mental em termos de comorbidade de transtorno do humor e depressão, foram mais propensos a sofrer de ideação suicida. Vale ressaltar que quando falamos de depressão e TP, a prevalência de tentativas de suicídio se mostrou

maior em pacientes com ambas as doenças do que quando estas se apresentam separadas (BYSTRITSKY et al., 2010).

Pacientes com TP também apresentam altas taxas de desemprego e têm prejuízos significativos no trabalho (BYSTRITSKY et al., 2010). Estudo publicado por Skapinakis, et al. (2010) mostrou que pacientes com TP no Reino Unido tiveram de duas a cinco vezes maior chance de estarem desempregados quando comparados com indivíduos sem a doença. A probabilidade de estar desempregado foi maior em indivíduos que apresentam TP associado a agorafobia.

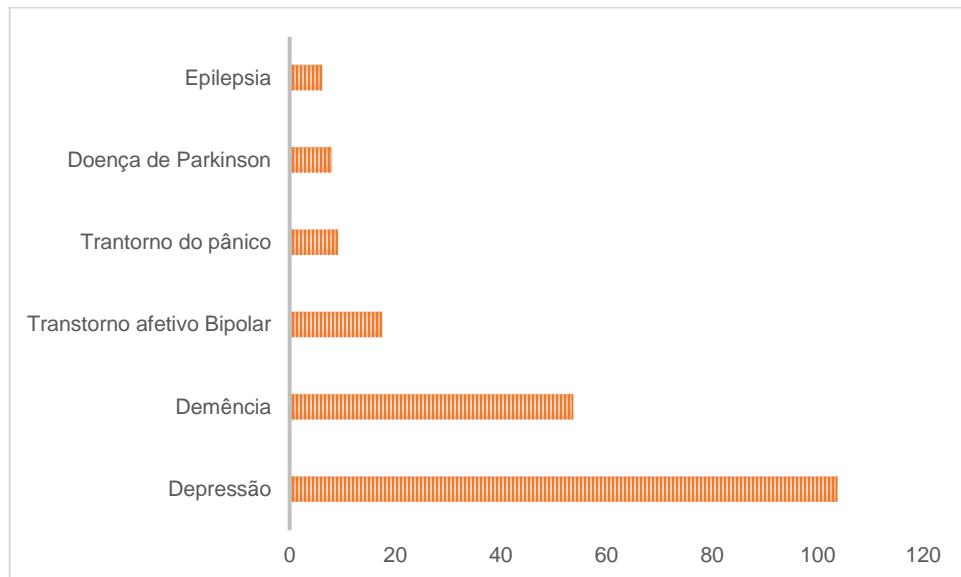
No Rio de Janeiro, mais da metade dos 98 pacientes com TP recrutados para avaliar a qualidade de vida estavam sem emprego (FIDRY et al., 2019). Outro estudo que avaliou a prevalência de transtornos ansiosos como causa do afastamento laboral de trabalhadores no estado do Piauí mostrou que no biênio 2015-2016, o TP correspondeu a 11,6% dos afastamentos por transtornos de ansiedade (FERNANDES et al., 2018). Estima-se que as pessoas com TP não tratada faltem ao trabalho em média 12 dias úteis por ano, em comparação com 5,2 dias perdidos pela população geral dos EUA (BYSTRITSKY et al., 2010).

A qualidade de vida de pacientes com TP é sabidamente prejudicada pela doença. Mudança de hábitos, ataques de pânico, medo irracional e ansiedade antecipatória diminuem o bem-estar dos pacientes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). FIDRY et al., 2019 mostraram que a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com TP no Rio de Janeiro foi menor que a média da população, sendo que o domínio físico da qualidade de vida apresentou o menor valor, possivelmente devido aos sintomas da doença simularem outras condições médicas.

Ainda neste aspecto, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (do inglês *Disability Adjusted Life Years* - DALY) que representa o fardo da doença, perda devido à doença, deficiência ou morte prematura podem ser utilizados para avaliar o impacto da condição. Infelizmente, não foram encontrados artigos recentes que avaliam esse parâmetro no TP. Em um estudo feito em 2010 na Europa, o DALY para TP foi 383.783, com uma taxa de 9,2 a cada 10.000 pessoas (figura 6). Esse

número é menor do que o encontrado na depressão e demência, por exemplo, mas maior do que o da doença de Parkinson e epilepsia (WITTCHEN et al., 2011).

Figura 6 - Taxa de DALY a cada 10.000 pessoas na Europa em 2010



Fonte: Adaptado de Wittchen et al., 2011

4.5 Custos do transtorno do pânico e uso dos serviços de saúde

Pacientes com TP, com suas manifestações clínicas complexas, procuram tratamento médico com mais frequência e têm mais hospitalizações do que pessoas sem sintomas de pânico, sendo o transtorno de ansiedade com o número mais alto de consultas médicas (BYSTRITSKY et al., 2010; LEVITAN et al., 2013; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

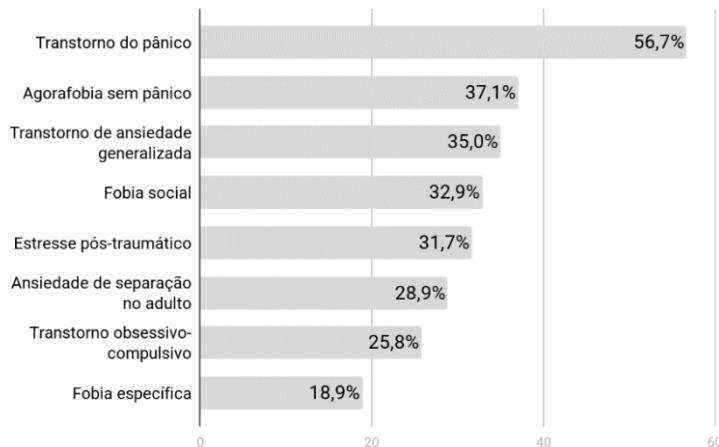
O TP está associado aos maiores custos de cuidados médicos laboratoriais, alta utilização de serviços médicos ambulatoriais e visitas excessivas à emergência (BYSTRITSKY et al., 2010). Como já visto, a maioria dos pacientes com TP são inicialmente tratados no pronto-socorro (emergência), onde a doença não é frequentemente reconhecida por mimetizar sintomas de outras condições médicas (HARVISON; WOODRUFF-BORDEN; JEFFERY, 2004). Neste local, os pacientes são frequentemente submetidos a uma variedade de exames caros para descartar anormalidades físicas (por exemplo: exames de sangue, ecocardiograma,

angiografia etc.) (BYSTRITSKY et al., 2010). O diagnóstico incorreto e informações inadequadas do transtorno podem encarecer ainda mais a condição.

Os custos anuais per capita do TP com ou sem agorafobia na Holanda foram de 13.894 euros (incluindo custos diretos médicos, indiretos e diretos não médicos), um valor mais alto do que outros transtornos psiquiátricos como fobia social, fobia simples e transtorno de ansiedade generalizada (BATELAAN et al., 2007).

Em relação ao Brasil, há poucos estudos que avaliaram o uso de serviços para cuidado de transtornos psiquiátricos, incluindo os transtornos de ansiedade. O Estudo São Paulo Megacity estimou que somente 23% dos indivíduos diagnosticados com algum tipo de transtornos de ansiedade obtiveram acesso a algum tipo de serviço de saúde. O TP, o quadro de ansiedade menos prevalente na amostra, foi a condição em que houve maior uso de serviços (figura 7), com 56,7% dos participantes procuraram alguma forma de atendimento (WANG et al., 2017).

Figura 7 - Uso de serviço nos últimos 12 meses, de acordo com o tipo de transtorno de ansiedade



Fonte: adaptado de Wang, et al., 2017

Para avaliar os custos do Sistema Único de Saúde (SUS) relacionados ao TP, foi realizada uma análise dos registros publicados em 2019 e associados ao F41.0 da Classificação Internacional das Doenças (CID 10) como diagnóstico principal. Duas bases do DATASUS foram utilizadas: SIA - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS e SIH – Sistema de Informações Hospitalares.

No âmbito ambulatorial em 2019, foram identificados 16.005 procedimentos associados ao diagnóstico principal de F41.0 (transtorno do pânico) pelo SIA, totalizando R\$ 74.229,80.

Já no âmbito hospitalar em 2019, foram identificados 226 procedimentos atrelados ao diagnóstico principal de F41.0 (transtorno do pânico) pelo SIH, totalizando R\$ 90.899,92.

4.6 Tratamentos

A busca por diretriz terapêutica do TP foi realizada em sites de órgãos e entidades oficiais do país (Associação Brasileira de Psiquiatria, Associação Médica Brasileira e Ministério da Saúde). Em nenhum desses domínios foi encontrada diretriz oficial para o manejo do TP no Brasil (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, c2016; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, [s.d.]; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Em busca manual utilizando os termos “Transtornos de ansiedade” e “diretrizes” no Google, foi retornada a diretriz “Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento” do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina publicada em 2008 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2008). No entanto, essa diretriz provavelmente encontra-se inválida, pois não consta na lista das diretrizes oficiais do site da Associação Médica Brasileira ou Associação Brasileira de Psiquiatria. Dessa forma, foram consultados guidelines da Associação Americana de Psiquiatria, Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica, National Institute for Clinical Excellence (NICE), bem como artigos recentes sobre o assunto.

4.6.1 Tratamentos farmacológicos

Vários agentes farmacológicos estão disponíveis para o tratamento do TP, incluindo antidepressivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, entre outros (FREIRE et al., 2014). A seguir serão apresentadas apenas as principais classes terapêuticas que podem ser utilizadas.

- **Benzodiazepínicos:** os fármacos dessa classe terapêutica atuam como depressores do sistema nervoso central, potencializando as ações inibitórias do neurotransmissor GABA (ácido γ -aminobutírico), sendo talvez a classe de ansiolíticos mais conhecida e amplamente utilizada (STAHL, 2013). Clonazepam, alprazolam, diazepam e lorazepam demonstraram ser eficazes no tratamento da TP (BANDELOW et al., 2013; FREIRE et al., 2014). Com relação às suas características, estes são compostos bem tolerados e de ação rápida, sendo que a primeira dose de um benzodiazepínico já possui propriedades anti-pânico (FREIRE et al., 2014; ZULFARINA et al., 2019). Adicionalmente, essa classe não está associada a uma piora inicial dos sintomas, como os antidepressivos, e, em geral, possui um histórico razoável de segurança (BANDELOW et al., 2013). No entanto, devido aos efeitos depressores centrais, os benzodiazepínicos podem estar associados à sedação, fraqueza, tonturas, menor atenção e concentração, além de aumento nos tempos de reação e prejuízo da capacidade de condução de veículos (BANDELOW et al., 2013; FREIRE et al., 2014; ZULFARINA et al., 2019). Vale ressaltar que o tratamento de longo prazo com benzodiazepínicos (por exemplo, mais de 4-8 meses), pode levar ao desenvolvimento de dependência, especialmente naqueles que com predisposição, e por isso requer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais (BANDELOW et al., 2013). A Sociedade Americana de Psiquiatria recomenda o uso de benzodiazepínicos para o tratamento do TP e ressalta que, apesar de terem eficácia comparável com outras classes como ISRS e IRSN, estes não são preferidos para o início do tratamento devido ao perfil de segurança e o risco de dependência (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009). De acordo com o guia, benzodiazepínicos podem ser preferidos (como monoterapias ou em combinação com antidepressivos) para pacientes com sintomas muito angustiantes ou prejudiciais em quem o controle rápido dos sintomas é crítico e seu uso em idosos deve ser acompanhado de perto devido ao risco de queda (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009). A

Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica recomenda o tratamento com benzodiazepínicos, mas em segunda linha e ressalta que estes são indiscutivelmente seguros e eficazes para uso de curto prazo (BANDELOW et al., 2008; ZULFARINA et al., 2019). Já o NICE não recomenda o uso de benzodiazepínicos para o tratamento de indivíduos com TP, pois estes estão associados a um resultado menos favorável ao longo prazo (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE, 2011).

- **Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS):** os fármacos dessa classe atuam aumentando a disponibilidade de serotonina nas fendas sinápticas e servem tanto para depressão quanto para o tratamento de transtornos de ansiedade (STAHL, 2013). Propõe-se que o aumento da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central tenha efeitos inibitórios em regiões importantes na fisiopatologia do TP como *locus coeruleus*, substância cinzenta periaquedatal e na própria amígdala (STAHL, 2013; FREIRE et al., 2014). Com relação às características da classe, estes fármacos geralmente são bem tolerados e os efeitos adversos mais comuns são insônia, sonolência, ganho ou perda de peso e boca seca, além de disfunção sexual (diminuição da libido, distúrbios eréteis ou ejaculatórios, anorgasmia, etc.) (BANDELOW et al., 2013; FREIRE, et al., 2014). O seu efeito geralmente começa após 2-4 semanas, mas em alguns pacientes os efeitos benéficos podem surgir apenas após 6 ou 8 semanas (BANDELOW et al., 2013). Atrelado ao efeito mais tardio, é comum inquietação, nervosismo e aumento dos sintomas de ansiedade e insônia nos primeiros dias ou semanas, o que pode fazer com que alguns pacientes interrompam o tratamento (BANDELOW et al., 2013; ZULFARINA et al., 2019). Em geral, a maioria das diretrizes colocam essa classe como opção de tratamento em primeira linha devido ao seu perfil de segurança favorável e alta eficácia (BANDELOW et al., 2013). A Associação Americana de Psiquiatria coloca a classe como primeira opção de tratamento, mas alerta que pode haver um

aumento do risco de ideação e comportamento suicida em pacientes com 25 anos ou menos e maior probabilidade de sangramento gastrointestinal superior (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009). A Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica classificou os medicamentos citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, clomipramina, imipramina como categoria de evidência A no tratamento do TP e coloca a classe como opção de primeira escolha de tratamento (BANDELOW et al., 2008). O NICE coloca os antidepressivos como única intervenção farmacológica que pode ser usada no tratamento de longo prazo do TP, sendo as classes recomendadas os inibidores seletivos da recuperação da serotonina (ISRS), inibidores da recuperação da serotonina-noradrenalina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos, esse órgão também alerta sobre a possibilidade de sintomas de descontinuação/abstinência que podem ocorrer ao interromper ou omitir doses ou, ocasionalmente, ao reduzir a dose desses antidepressivos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2011).

- **Inibidores da recuperação de serotonina e noradrenalina (IRSN):** Metanálise que comparou diferentes antidepressivos para o tratamento do TP traz evidências de que os IRSN, venlafaxina e duloxetina, são eficazes, principalmente na redução de frequência dos ataques e da ansiedade antecipatória (ANDRISANO; CHIESA; SERRETTI, 2013). A Associação Americana de Psiquiatria, assim como o NICE e a Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica, incluem esses fármacos nas suas respectivas diretrizes de tratamento do TP (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2011; BANDELOW et al., 2008). Enquanto a diretriz da APA recomenda ISRS, IRSN, tricíclicos e benzodiazepínicos para o TP, não determinando qual é mais eficaz, a diretriz da WFSBP recomenda os ISRS e o IRSN, venlafaxina, como o tratamento de primeira escolha para

TP (BANDELOW et al., 2008; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009). O perfil de efeitos adversos da venlafaxina é semelhante ao de ISRS, embora a transpiração excessiva possa ser mais frequente, assim como aumento da pressão arterial (BANDELOW et al., 2013). As informações de tempo para início dos efeitos e aumento de ansiedade nos primeiros dias valem tanto para ISRS quanto para essa classe (BANDELOW et al., 2013; ZULFARINA, 2019).

- **Antidepressivos tricíclicos:** recomendado por todos os órgãos mencionados anteriormente, essa classe apresenta alto nível de evidência para o tratamento do TP, mas devido aos problemas associados à segurança são considerados um tratamento de segunda escolha (BANDELOW et al., 2008; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2011; BANDELOW et al., 2013; ZULFARINA, 2019). Segundo Freire et al. (2014) os antidepressivos tricíclicos podem induzir melhora mais rápida, mas frequentemente causam mais efeitos adversos do que os ISRS, principalmente boca seca, constipação, tremores, sudorese e eventos cardiovasculares. É comum ansiedade aumentada e outros efeitos adversos no início do tratamento, além disso o ganho de peso pode ser um problema no tratamento de longo prazo (BANDELOW et al., 2008). A interrupção abrupta da classe pode causar síndrome de abstinência e as interações farmacocinéticas podem limitar seu uso em pacientes fazendo uso de polifarmácia, principalmente idosos, que também devem ser amplamente monitorados devido ao risco de efeitos cardiovasculares (BANDELOW et al., 2013; ZULFARINA et al., 2019).

4.6.2 Tratamentos não farmacológicos

Entre os tratamentos não farmacológicos do TP, destaca-se a terapia psicológica que é fortemente recomendada pelos *guidelines* do NICE e APA, sendo

considerada como primeira escolha de tratamento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2011). A terapia cognitivo-comportamental (TCC) para TP, que é o tipo mais frequentemente citado nos artigos, é uma alternativa terapêutica que possui boa resposta em curto e longo prazos tanto para os sintomas principais do pânico quanto para os sintomas residuais e geralmente persistentes de ansiedade antecipatória, evitação fóbica e agorafobia (CARVALHO et al., 2010; TOLIN et al., 2015). A TCC baseia-se na premissa que pensamentos, sentimentos e comportamentos estão inter-relacionados, portanto, ao alterar um pode-se aliviar os outros (TOLIN et al., 2015). Esse tipo de terapia visa ajudar a pessoa a identificar, desafiar e modificar ideias disfuncionais relacionadas aos sintomas de pânico (por exemplo, consequências catastróficas de sensações corporais) e dura aproximadamente 12 a 16 sessões. Nessa terapia, a evitação e os gatilhos do pânico são trabalhados por meio de exercícios de exposição externa (por exemplo, ir a lugares lotados ou dirigir no trânsito) e/ou exposição interoceptiva (KACZKURKIN; FOA, 2015). Essa última envolve a indução deliberada de sensações físicas que o paciente teme combinada com habilidades cognitivas, como aprender que as sensações físicas nem sempre são necessariamente prejudiciais e aprender a reavaliar o significado dos sintomas físicos em vez de considerá-los como catástrofes (KACZKURKIN; FOA, 2015). De modo geral, parece haver fortes indícios de que sozinha ou combinada à farmacoterapia, a TCC é altamente eficaz e é muito comum na prática clínica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009; TOLIN et al., 2015; KACZKURKIN; FOA, 2015; CHEN et al., 2016). A combinação é frequentemente utilizada e recomendada em casos de TP resistente e parece ser mais eficaz que as alternativas isoladas (CHEN et al., 2016).

Ainda neste tópico, CHEN et al (2016) mostraram potencial eficácia terapêutica da estimulação magnética transcraniana repetitiva e da estimulação do nervo vago no tratamento da ansiedade e do TP (LI et al., 2014), contudo os dados disponíveis foram insuficientes para demonstrar benefício dessas alternativas.

Por fim, dentre as alternativas não farmacológicas com benefício potencial para o tratamento de depressão como exercícios, ioga, fitoterapia, fototerapia, e suplemento de ácidos graxos ômega-3, a única que tem suporte nível 3 no TP foi a prática de exercícios (CHEN et al., 2016).

5. DISCUSSÃO

Este trabalho de conclusão de curso procurou apresentar os principais aspectos do TP, desde o diagnóstico ao tratamento, incluindo também fisiopatologia, aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos, econômicos e sociais. A revisão bibliográfica incluiu pesquisa nas principais ferramentas de pesquisa, totalizando mais de 40 referências relevantes para o tema.

Na primeira parte, discorreu-se sobre o diagnóstico do TP pautado nos critérios apresentados pela edição número 5 do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Segundo ele, o TP apresenta como *hallmark* ataques de pânico inesperados, caracterizados por medo intenso, acompanhado de sintomas físicos e cognitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A partir desses ataques é desenvolvida uma ansiedade antecipatória e/ou evitação fóbica, que frequentemente está associada às mudanças de comportamento e menor qualidade de vida. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Além de psiquiatras e médicos em geral, todos os profissionais que trabalham com atenção primária e serviços de emergência médica devem estar familiarizados com os critérios do TP, isso porque a porta de entrada aos serviços de saúde é geralmente por esses locais (HARVISON; WOODRUFF-BORDEN; JEFFERY, 2004; SALUM et al., 2009).

De fato, há complicadores que atrapalham a identificação da doença, como alta prevalência de comorbidades e presença de TP subliminar, onde nem todos os sintomas são apresentados (BYSTRITSKY et al., 2010; TILLI; SUOMINEN; KARLSSON, 2012). No entanto, deve-se ficar atento a menor atenção e

preocupação dos profissionais de saúde quando não há causas fisiológicas para explicar os sintomas. O estigma e a banalização de doenças mentais podem acarretar ao manejo incorreto dessas doenças em ambientes ambulatoriais e hospitalares e, consequentemente, um atraso no início do tratamento e maior sofrimento para o paciente.

A prevalência da doença no Brasil, parece ser semelhante à do resto do mundo, estando próxima de 1% em 12 meses (KESSLER et al., 2006; ANDRADE et al., 2012; JONGE et al., 2016).

Pouco se sabe sobre a etiologia da doença, e apesar de avanços em estudos genéticos e epigenéticos que postulam a contribuição de diversos genes para a doença, entende-se que as contribuições ambientais são igualmente importantes, com destaque para os eventos traumáticos (LEVITAN et al., 2013; JEONG KIM; KIM, 2018). Por não estar no escopo deste trabalho, não foram apresentados diversos polimorfismos e possíveis genes que podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença. Porém, ressalta-se que entre os principais artigos do tema e revisões, não há um consenso em definir uma ou mais mutações e/ou polimorfismos associados ao TP (NA et al., 2011; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; JEONG KIM; KIM, 2018). Apesar disso, o detalhamento adicional da possível relação da doença com a hipometilação da região promotora da MAOA, já foi investigada por pelo menos dois estudos e, em ambos, foi observado uma reversão da hipometilação com a terapia cognitivo-comportamental (DOMSCHKE et al., 2012; ZIEGLER et al., 2016).

Apesar da existência de diversas teorias para explicar a fisiopatologia do TP, não há um consenso sobre esse tema. No trabalho, foram apresentadas três teorias, sendo duas delas centradas na amígdala e suas projeções. Apesar de antiga, a proposta neuroanatômica proposta por Gorman et al (2000) ainda é amplamente citada e as regiões da “rede do medo”, como amígdala, hipotálamo, substância cinzenta periaquedatal e regiões corticais continuam relevantes nos estudos mais atuais da fisiopatologia da doença (ZWANZGER; DOMSCHKE; BRADWEJN, 2012; SOBANSKI; WAGNER, 2017), inclusive nos circuitos envolvidos em outros transtornos de ansiedade previamente apresentados (BROOKS; STEIN, 2015).

Os ISRSs são talvez os fármacos mais utilizados para tratar o TP e têm em comum a propriedade de inibir a proteína responsável pelo transporte da serotonina (5-HT) para dentro do neurônio pré-sináptico. Isso efetivamente aumenta a quantidade de 5-HT disponível na fenda sináptica para se ligar aos receptores pré e pós-sinápticos (GORMAN et al., 2000). Essa ação seria importante, pois é hipotetizado que dessensibilizaria a rede do medo em diversos níveis (GORMAN et al., 2000; STAHL, 2013). Outros neuropeptídeos como colecistoquinina, opioides endógenos e o neuropeptídeo Y estão sendo estudados em modelos para investigar a fisiopatologia no TP (JOHN R.GIUDICESSI, BA.MICHAEL J.ACKERMAN., 2012; GRAEFF, 2016; TASAN et al., 2016). O papel desses e outros neurotransmissores não era do escopo deste trabalho.

As consequências do TP para o indivíduo e sociedade são provavelmente a parte mais relevante do trabalho, pois mostra de forma categórica como a doença traz grande sofrimento para o paciente, tendo alto poder incapacitante. Isso faz com que a qualidade de vida de pacientes com TP seja amplamente prejudicada.

A partir dos dados apresentados, fica clara a relevância econômica da doença tanto no nível internacional quanto no nacional (BATELAAN et al., 2007; WANG et al., 2017). Em ambos, nota-se uma elevada utilização de recursos médicos, provavelmente devido ao medo excessivo e sintomas semelhantes com outras condições médicas relevantes. Apesar de ser mais difícil de mensurar, os custos indiretos ligados ao absenteísmo e perda de produtividade devem ser levados em conta quando falamos do impacto econômico e social da doença, pois há maior taxa de desemprego e absenteísmo em pacientes com TP vs. restante da população (BYSTRITSKY et al., 2010).

Os dados do DATASUS de 2019, parecem não demonstrar o grande impacto econômico e maior uso de recursos de saúde associado ao TP que foram observados em outros estudos (BATELAAN et al., 2007; WANG et al., 2017). De fato, o transtorno do pânico é menos incidente que outros transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada por exemplo, o que pode em parte explicar o resultado. No entanto, os resultados se basearam apenas nos registros em que o F41.0 foi identificado como diagnóstico principal, portanto, acredita-se que

o número de procedimentos encontrados e seu valor associado estejam subestimados devido à dificuldade de diagnosticar a doença na emergência e cuidado primário, além de sua presença com outras doenças psiquiátricas.

Com relação aos tratamentos, sabe-se que algumas pessoas se recuperam sem receber um tratamento formal, sobretudo se continuarem a enfrentar as situações nas quais os ataques tenham ocorrido. Contudo, se a pessoa apresenta ataques frequentes e houve modificação de seu comportamento para evitá-los, normalmente é necessário tratamento com medicamentos e/ou psicoterapia.

Os inibidores seletivos da recuperação da serotonina (ISRS) ou IRSNs são provavelmente a melhor escolha de farmacoterapia para muitos pacientes com TP, no entanto os ISRSs possuem uma base de evidências maior e são mais propensos a serem escolhidos como tratamento de primeira linha. Embora os ISRSs e os IRSNs apresentem um risco de efeitos adversos sexuais, eles não estão associados aos efeitos adversos cardiovasculares e anticolinérgicos significativamente comuns aos antidepressivos tricíclicos, que são particularmente incômodos para pacientes mais velhos e para pacientes com condições médicas gerais.

Os benzodiazepínicos possuem eficácia mais rápida que os antidepressivos, mas podem causar dependência farmacológica e, provavelmente, são mais propensos a causar sonolência, falta de coordenação, problemas de memória e diminuição no tempo de reação. Inicialmente, os pacientes podem receber um benzodiazepíntico e um antidepressivo, principalmente em casos em que uma resposta rápida é necessária. No entanto, assim que o antidepressivo começa a fazer efeito, a dose do benzodiazepíntico costuma ser reduzida e, em seguida, suspensa.

A psicoterapia, com destaque para terapia cognitivo-comportamental também é considerada tratamento de primeira linha pelos principais *guidelines* da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2009; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), 2011) e é frequentemente associada ao tratamento medicamentoso.

Com a elaboração deste trabalho foi possível fazer uma análise criteriosa sobre o assunto, abordando os aspectos gerais da doença e tratamentos

disponíveis. Espera-se através dele aumentar a conscientização da doença, principalmente com relação aos seus aspectos clínicos e seus impactos, para melhorar a identificação e consequentemente tratamento do transtorno.

6. CONCLUSÃO

O TP é um distúrbio de ansiedade com grandes consequências para o indivíduo e a sociedade. Apesar da relativa baixa incidência, está associado a uma piora significativa da qualidade de vida, com uma média de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade elevada. O fardo da doença é significativo para aqueles que a possuem, sendo altamente incapacitante. Estudos mostram que pacientes com TP utilizam mais os recursos de saúde, que qualquer outra categoria de transtorno de ansiedade. Devido aos sintomas físicos é comum que o paciente recorra a especialistas ou emergência, onde é submetido a uma série de exames e é frequentemente diagnosticado incorretamente ou não diagnosticado por esses profissionais, por isso mesmo procurando ajuda, muitos com a doença passam despercebidos.

Há, ainda um ônus por conta de custos indiretos relacionados ao absenteísmo e à redução na produtividade do trabalho.

Apesar de existir outros complicadores para o diagnóstico como elevada comorbidade com outros transtornos mentais, a doença permanece com pouca visibilidade, inclusive entre profissionais da saúde, devido à falta de conhecimento acerca do TP e de seus aspectos clínicos e de diagnóstico.

Como a maioria das doenças mentais, o TP não possui fisiopatologia e etiologia totalmente estabelecidas, e apesar dos avanços na ciência, teorias antigas ainda são amplamente discutidas e poucos estudos atuais sobre o tema foram encontrados.

O que corrobora ainda mais a baixa visibilidade da doença é a não existência de diretriz oficial de tratamento para o TP em nível nacional no Brasil nos principais sites de órgãos e entidades médicas oficiais nacionais. De fato, foram utilizadas

nesto trabalho apenas diretrizes internacionais que colocam de forma geral os benzodiazepínicos, os ISRS e os IRSN no mesmo grau de eficácia. No entanto, devido ao melhor perfil de eficácia e segurança, os ISRS são a classe mais utilizada em primeira linha.

7. BIBLIOGRAFIA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)** 5. ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. p. 208 -214.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder.** 2nd ed. Washington, D.C, American Psychiatric Association, 2009. p. 49-60.

ANDRADE, L. H.; WANG, Y. P.; ANDREONI, S.; SILVEIRA, C. M.; ALEXANDRINO-SILVA, C.; SIU, E. R.; NISHIMURA, R.; ANTHONY, J. C.; GATTAZ, W. F.; KESSLER, R. C.; VIANA, M. C. Mental disorders in megacities: Findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, 2012.

ANDRISANO, C.; CHIESA, A.; SERRETTI, A. Newer antidepressants and panic disorder: A meta-analysis. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 33–45, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Diretrizes.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.abp.org.br/diretrizes>. Acesso em Abril de 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Transtornos de ansiedade: Diagnóstico e tratamento.** Projeto Diretrizes. 2008. p. 1-15. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/transtornos-de-ansiedade-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso em Abril de 2021.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Diretrizes AMB.** 2016. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/>. Acesso em Abril de 2021.

BANDELOW, B.; BALDWIN, D. S.; ZWANZGER, P. Pharmacological treatment of panic disorder. **Anxiety Disorders**, v. 29, n. table 1, p. 128–143, 2013.

BANDELOW, B.; ZOHAR, J.; HOLLANDER, E.; KASPER, S.; MÖLLER, H. J.; ALLGULANDER, C.; AYUSO-GUTIERREZ, J.; BALDWIN, D. S.; BUNEVICIUS, R.; CASSANO, G.; FINEBERG, N.; GABRIELS, L.; HINDMARCH, I.; KAIYA, H.; KLEIN, D. F.; LADER, M.; LECRUBIER, Y.; LÉPINE, J. P.; LIEBOWITZ, M. R.; LOPEZ-IBOR, J. J.; MARAZZITI, D.; MIGUEL, E. C.; OH, K. S.; PRETER, M.; RUPPRECHT, R.; SATO, M.; STARCEVIC, V.; STEIN, D. J.; VAN AMERINGEN, M.; VEGA, J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic

stress disorders - First revision. **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 9, n. 4, p. 248–312, 2008.

BATELAAN, N.; SMIT, F.; GRAAF, R. de; BALKOM, A. van; VOLLEBERGH, W.; BEEKMAN, A. Economic costs of full-blown and subthreshold panic disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 104, n. 1–3, p. 127–136, 2007.

BATELAAN, N. M.; VAN BALKOM, A. J. L. M.; STEIN, D. J. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 3, p. 403–415, 2011.

BROOKS, S. J.; STEIN, D. J. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 261–279, 2015.

BYSTRITSKY, A.; KERWIN, L.; NIV, N.; NATOLI, J. L.; ABRAHAM, N.; Klap, R.; WELLS, K.; YOUNG, A. S. Clinical and subthreshold panic disorder. **Depression and Anxiety**, v. 27, n. 4, p. 381–389, 2010.

CHEN, M. H.; TSAI, S. J. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 70, p. 219–226, 2016.

DE CARVALHO, M. R.; DIAS, G. P.; COSCI, F.; DE-MELO-NETO, V. L.; BEVILAQUA, M. C. D. N.; GARDINO, P. F.; NARDI, A. E. Current findings of fMRI in panic disorder: Contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 2, p. 291–303, 2010.

DOMSCHKE, K.; TIDOW, N.; KUITHAN, H.; SCHWARTE, K.; KLAUKE, B.; AMBRÉE, O.; REIF, A.; SCHMIDT, H.; AROLT, V.; KERSTING, A.; ZWANZGER, P.; DECKERT, J. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation-a risk factor for panic disorder? **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 9, p. 1217–1228, 2012.

FERNANDES, M. A.; RIBEIRO, H. K. P.; SANTOS, J. D. M.; MONTEIRO, C. F. de S.; COSTA, R. D. S.; SOARES, R. F. S. Prevalence of anxiety disorders as a cause of workers' absence. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, n. suppl 5, p. 2213–2220, 2018.

FIDRY, M.; ZUGLIANI, M. M.; DO VALLE, C. R.; MARTINS, R. M.; DO CABO, M. C.; NARDI, A. E.; FREIRE, R. C. Quality of life in panic disorder: The influence of clinical features and personality traits. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 41, n. 4, p. 387–393, 2019.

FREIRE, R.; MACHADO, S.; ARIAS-CARRION, O.; NARDI, A. Current Pharmacological Interventions in Panic Disorder. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 13, n. 6, p. 1057–1065, 2014.

GORMAN, J. M.; KENT, J. M.; SULLIVAN, G. M.; COPLAN, J. D. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 4, p. 493–505, 2000.

GRAEFF, F. G. Translational approach to the pathophysiology of panic disorder: Focus on serotonin and endogenous opioids. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2016.

GRASSI, M. et al. Baseline respiratory parameters in panic disorder: a meta-analysis. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 146, n. 2, p. 158-173, 2013.

GUILHERME GRAEFF, F.; ZANGROSSI, H. The Dual Role of Serotonin in Defense and the Mode of Action of Antide-pressants on Generalized Anxiety and Panic Disorders. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry**. p. 207–217, 2010.

GUYENET, P. G et al. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. **Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 108, n. 4, p. 995-1002, abr. 2010.

HARVISON, K. W.; WOODRUFF-BORDEN, J.; JEFFERY, S. E. Mismanagement of Panic Disorder in Emergency Departments: Contributors , Costs , and Implications for Integrated Models of Care. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings**. v. 11, n. 3, 2004.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **GBD Compare Data Visualization**. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em Janeiro de 2021.

JEONG KIM, E.; KIM, Y.-K. Panic disorders: The role of genetics and epigenetics. **AIMS Genetics**, v. 5, n. 3, p. 177–190, 2018.

JOHN R. GIUDICESSI, BA. MICHAEL J. ACKERMAN., 2013. Neuropeptide Regulation of Fear and Anxiety: Implications of Cholecystokinin, Endogenous Opioids, and Neuropeptide Y. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

JOHNSON, P. L.; FEDERICI, L. M.; SHEKHAR, A. Etiology, triggers and neurochemical circuits associated with unexpected, expected, and laboratory-induced panic attacks. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 46, n. P3, p. 429–454, 2014.

JONGE, P. et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. **Depression And Anxiety**, [S.L.], v. 33, n. 12, p. 1155-1177, 2016.

KACZKURKIN, A. N.; FOA, E. B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: An update on the empirical evidence. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 337-346, 2015.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos: Uma Abordagem Translacional. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; MERIKANGAS, K. R.; WALTERS, E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593-602, 2006.

KIM, J. E.; DAGER, S. R.; LYOO, I. K. The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, v. 2, n. 1, p. 20, 2012.

LEVITAN, M. N.; CHAGAS, M. H.; LINARES, I. M.; CRIPPA, J. A.; TERRA, M. B.; GIGLIO, A. T.; CORDEIRO, J. L. C.; GARCIA, G. J.; HASAN, R.; ANDRADA, N. C.; NARDI, A. E. Brazilian Medical Association guidelines for the diagnosis and differential diagnosis of panic disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 4, p. 406-415, 2013.

LI, H.; WANG, J.; LI, C.; XIAO, Z.; LI, H.; WANG, J.; LI, C.; XIAO, Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults (Review). **Cochrane Library**, v. nd. N. nd. P. 1-36, 2014.

LOCKE, A. B.; KIRST, N.; SHULTZ, C. G. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. **American Family Physician**, v. 91, n. 9, p. 617-624, 2015.

MADONNA, D.; DELVECCHIO, G.; SOARES, J. C.; BRAMBILLA, P. Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: A systematic review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 4, p. 336-362, 2019.

MEZZASALMA, M. A.; VALENÇA, A. M.; LOPES, F. L.; NASCIMENTO, I.; ZIN, W. A.; NARDI, A. E. Neuroanatomia do Transtorno de Pânico. Neuroanatomy of Panic Disorder. **Rev Bras Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 202-6, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas –**

PCDT. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>. Acesso em: Abril de 2021.

NA, H. R.; KANG, E. H.; LEE, J. H.; YU, B. H. The genetic basis of panic disorder. **Journal of Korean Medical Science**, v. 26, n. 6, p. 701–710, 2011.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management**. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Última atualização em 2019. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>>. Acesso em Janeiro de 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH). **Amgydala picture**. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/units/circuits/150934.shtml>>. Acesso em Março de 2021.

SALUM, G. A.; BLAYA, C.; MANFRO, G. G. Transtorno do pânico. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 31, n. 2, p. 86–94, 2009.

SHUMACHER, J. et al. The genetic basis of panic disorder. **Journal of Korean Medical Science**, v. 26, n. 6, p. 701–710, 2011.

SKAPINAKIS, P.; LEWIS, G.; DAVIES, S.; BRUGHA, T.; PRINCE, M.; SINGLETON, N. Panic disorder and subthreshold panic in the UK general population: Epidemiology, comorbidity and functional limitation. **European Psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 354–362, 2010.

SOBANSKI, T.; WAGNER, G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. **World Journal of Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 12, 2017.

STAHL, S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4º ed. Estados Unidos da América. Cambridge University Press, 2013.

TASAN, R. O.; VERMA, D.; WOOD, J.; LACH, G.; HÖRMER, B.; DE LIMA, T. C. M.; HERZOG, H.; SPERK, G. The role of Neuropeptide Y in fear conditioning and extinction. **Neuropeptides**, v. 55, p. 111–126, 2016.

TEISMANN, T.; LUKASCHEK, K.; HILLER, T. S.; BREITBART, J.; BRETTSCHEIDER, C.; SCHUMACHER, U.; MARGRAF, J.; GENSICHEN, J. Suicidal ideation in primary care patients suffering from panic disorder with or without agoraphobia. **BMC Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 1–5, 2018.

- TILLI, V.; SUOMINEN, K.; KARLSSON, H. Panic disorder in primary care: Comorbid psychiatric disorders and their persistence. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 30, n. 4, p. 247–253, 2012.
- TOLIN, D. F.; MCKAY, D.; FORMAN, E. M.; KLONSKY, E. D.; THOMBS, B. D. Empirically Supported Treatment: Recommendations for a New Model. **Clinical Psychology: Science and Practice**, v. 22, n. 4, p. 317–338, 2015.
- WANG, Y. P.; CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P.; CAMPANHA, A. M.; MALIK, A. M.; MOGADOURO, M. A.; CAMBRAIA, M.; VIANA, M. C.; ANDRADE, L. H. Patterns and predictors of health service use among people with mental disorders in São Paulo metropolitan area, Brazil. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 26, n. 1, p. 89–101, 2017.
- WITTCHEN, H. U.; GLOSTER, A. T.; BEESDO-BAUM, K.; FAVA, G. A.; CRASKE, M. G. Agoraphobia: A review of the diagnostic classificatory position and criteria. **Depression and Anxiety**, v. 27, n. 2, p. 113–133, 2010.
- WITTCHEN, H. U.; JACOBI, F.; REHM, J.; GUSTAVSSON, A.; SVENSSON, M.; JÖNSSON, B.; OLESEN, J.; ALLGULANDER, C.; ALONSO, J.; FARAVELLI, C.; FRATIGLIONI, L.; JENNUM, P.; LIEB, R.; MAERCKER, A.; VAN OS, J.; PREISIG, M.; SALVADOR-CARULLA, L.; SIMON, R.; STEINHAUSEN, H. C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. **European Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 9, p. 655–679, 2011.
- ZIEGLER, C.; RICHTER, J.; MAHR, M.; GAJEWSKA, A.; SCHIELE, M. A.; GEHRMANN, A.; SCHMIDT, B.; LESCH, K.; LANG, T. MAOA gene hypomethylation in panic disorder — reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. **Nature**, v. 6, n. 4, p. e773-8, 2016.
- ZULFARINA, M. S.; SYARIFAH-NORATIQAH, S. B.; NAZRUN, S. A.; SHARIF, R.; NAINA-MOHAMED, I. Pharmacological therapy in panic disorder: Current guidelines and novel drugs discovery for treatment-resistant patient. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 145–154, 2019.
- ZWANZGER, P.; DOMSCHKE, K.; BRADWEJN, J. Neuronal network of panic disorder: The role of the neuropeptide cholecystokinin. **Depression and Anxiety**, v. 29, n. 9, p. 762–774, 2012.

Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)