

## Características básicas do transtorno do pânico

### *Basic features of panic disorder*

Antonio W. Zuardi<sup>1</sup>

#### RESUMO

O objetivo é caracterizar o Transtorno do Pânico (TP) com ênfase em seu diagnóstico e tratamento. O TP é um dos transtornos de ansiedade, caracterizado por ataques de pânico recorrentes acompanhados por uma persistente preocupação com ataques adicionais e alterações mal adaptativas do comportamento (Associação Americana de Psiquiatria - DSM-V). Sua etiologia ainda não é conhecida, mas deve envolver uma interação de fatores genéticos, de desenvolvimento e ambientais que resultam em alterações no funcionamento de algumas áreas cerebrais. O tratamento farmacológico de primeira escolha é com o uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os quais apresentam uma latência de 20 a 30 dias para o início do efeito.

**Palavras Chave:** Transtorno de Pânico. Inibidores da Recaptação de Serotonina. Transtornos de Ansiedade. Ataques de Pânico.

#### ABSTRACT

The aim of this paper is to characterize the Panic Disorder (PD) with an emphasis on diagnosis and treatment. PD is one of the anxiety disorders, characterized by recurrent panic attacks accompanied by a persistent preoccupation with additional attacks and maladaptive behavioral changes (American Psychiatric Association – DSM-V). Its etiology is not known, but should involve an interaction of genetic, developmental and environmental factors that result in changes in the functioning of some brain areas. The pharmacological treatment of choice is with the use of selective serotonin reuptake inhibitors, which has a latency of 20 for 30 days for the beginning of the therapeutic effect.

**Keywords:** Panic Disorder. Serotonin Reuptake Inhibitors. Anxiety Disorders. Panic Attacks.

1. Docente. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

CORRESPONDÊNCIA:  
Antonio W. Zuardi  
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP  
Av. dos Bandeirantes 3900 Monte Alegre  
CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto

Recebido em 08/02/2016  
Aprovado em 22/08/2016

## Caracterização

*Comecei a ter problemas há nove meses, quando passava férias, com amigos no litoral. Numa tarde, depois de vários passeios, retornávamos ao nosso alojamento, no carro de um amigo, quando repentinamente e sem nenhum motivo, comecei a sentir uma enorme insegurança. Meu coração disparou e o sentia martelando em meu peito. Sentia minha cabeça formigando, estava com muito calor e comecei a suar abundantemente. Ao mesmo tempo, minhas mãos e pés estavam frios. Deixei de ouvir o que meus amigos falavam e só conseguia prestar atenção ao que estava sentindo. Respirava mais profundamente, sentia-me sufocado e pedi para abrirem as janelas do carro. Meu medo só aumentava e não sabia exatamente do que tinha medo. Pensei que fosse desmaiar ou que estivesse tendo um ataque de alguma coisa e que pudesse morrer. Não queria que meus amigos soubessem o que se passava comigo, mas finalmente e com muito esforço disse-lhes que não estava bem. Fomos a um Pronto Socorro e enquanto esperávamos pelo atendimento comecei a sentir-me melhor, apenas um pouco tenso. O médico concluiu que meus sintomas se deviam a um excesso de sol.*

Este é o relato de um paciente com 26 anos, do sexo masculino, descrevendo seu primeiro ataque de pânico.

Embora o Transtorno do Pânico tenha sido reconhecido como um diagnóstico nosológico, apenas em 1980, com a classificação da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-III), os ataques de pânico já eram reconhecidos desde a primeira metade do século XIX, com relatos médicos desses ataques em soldados durante guerras, recebendo a denominação de "coração irritável".<sup>1</sup> Esse quadro foi descrito detalhadamente, como uma patologia funcional, numa publicação de Jacob Mendes da Costa em 1871, passando a ser conhecido como "coração de soldado ou Síndrome de Da Costa".<sup>1</sup> No mesmo ano, Karl Friedrich Otto Westphal relatou três casos de pacientes com um quadro, que frequentemente acompanha o transtorno do pânico, cunhando o termo de agorafobia, para denominá-lo.<sup>2</sup> No início do Século XX, Freud<sup>3</sup> descreveu os ataques de pânico, com a denominação de ataques de ansiedade, como sendo uma forma mais grave de uma entidade úni-

ca, que reunia muito dos atuais transtornos de ansiedade, sob a denominação de Neurose de Ansiedade. Na década de 60, um psiquiatra americano, Donald Klein, resolveu testar várias medicações, recém lançadas, em pacientes com a então chamada Neurose de Ansiedade, que eram resistentes aos tratamentos da época. Para isso internou esses pacientes e quando testou a imipramina, verificou que embora os pacientes não relatassem melhora, nas primeiras semanas, procuravam menos o posto de enfermagem para relatarem crises de ansiedade. Continuou com o tratamento por mais tempo e os pacientes passaram a relatar melhora. Estudou as características clínicas desses pacientes e definiu um quadro nosológico com características próprias, que viria a ser denominado Transtorno do Pânico.<sup>4</sup> Este é um caso raro de uma patologia que foi caracterizada a partir de seu tratamento.

No relato do paciente, que iniciou esse artigo, chama atenção a riqueza de detalhes na descrição de seu primeiro ataque de pânico, o que é bastante comum entre os pacientes com pânico e demonstra o quanto esse evento é dramático para eles a ponto de conservar uma memória tão viva. É característico o caráter súbito do evento, aparentemente sem relação com o ambiente, bem como, a rápida progressão e curta duração de sintomas cognitivos, afetivos e somáticos, como pode ser observado nesse relato. Os sintomas somáticos mais frequentes são os cardíacos (ex.; taquicardia, dor no peito), gastrointestinais (ex.: náusea, dor epigástrica) e neurológicos (ex.: tontura, cefaleia, parestesias).<sup>5</sup>

O Quadro 1 demonstra a semelhança entre os sintomas listados atualmente como critérios para o diagnóstico do ataque de pânico, pelo DSM-V,<sup>6</sup> e os descritos por Freud em 1926 para caracterizar o Ataque de Ansiedade.

O diagnóstico de um Ataque de Pânico não significa necessariamente o diagnóstico de um Transtorno do Pânico. Para se firmar esse diagnóstico são necessárias outras condições além do Ataque de Pânico. Para ficar mais claro vamos descrever a evolução do paciente, que iniciou esse artigo, após seu primeiro ataque de Pânico.

*Depois da primeira crise, o paciente continuou sua vida normal, sem dar maior importância ao ocorrido, até que, alguns dias depois, voltou a sentir os mesmos sintomas. Procurou médico de sua cidade, que após alguns exames de rotina, pros-*

### Quadro 1: Ataques de pânico: comparação entre os critérios do DSM-V e a descrição de Freud

DSM-V	Freud
<p>Surgimento abrupto de medo e desconforto intensos, que atingem um pico em alguns minutos e durante os quais ocorrem quatro ou mais dos sintomas abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Palpitações, coração pulsando forte ou</li><li>• Acelerado</li><li>• Sudorese</li><li>• Tremor</li><li>• Sensação de falta de ar ou de fôlego</li><li>• Sensação de desmaio</li><li>• Náusea ou desconforto abdominal</li><li>• Parestesia</li><li>• Dor ou desconforto no peito</li><li>• Calafrios ou sensação de calor</li><li>• Desrealização (sentimentos de irrealidade) Despersonalização (sentindo-se fora de si mesmo)</li><li>• Medo de perder o controle ou enlouquecer</li><li>• Medo de morrer</li></ul>	<p>(Ansiedade...) Pode irromper, de repente, na consciência sem ser despertada pelo curso da imaginação e provocar assim, um <i>Ataque de Ansiedade...</i> Eis uma relação das formas do <i>Ataque de Ansiedade</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• palpitações, arritmias breves e</li><li>• Taquicardia...</li><li>• Ataques de suor</li><li>• Ataques de tremores</li><li>• dispneia nervosa...</li><li>• convulsões, fáceis de confundir com ataques histéricos</li><li>• Diarreias emergentes</li><li>• Parestesias</li></ul>

*creveu-lhe um benzodiazepínico. As crises se tornaram mais frequentes. Nessa época, trabalhava como fiscal o que o obrigava a ficar o dia todo na zona rural. Com a repetição das crises, passou a ficar muito tenso antes de ir ao trabalho, com medo de ter as crises. De fato, era no trabalho que elas ocorriam com maior frequência. No início, quando tinha as crises, era levado para o hospital, onde lhe aplicavam injeção de tranquilizantes. Depois de algum tempo, não permitiu mais que o levassem para o hospital, preferindo ir para casa, onde tudo se normaliza em poucos minutos. Começou a faltar muito ao serviço, com medo de ter crises. Deixou de sair com os amigos e evita passeios e jogos, passando seus períodos de lazer em casa, onde nunca teve crises. Fez inúmeras consultas e exames, tendo sido tratado com diversos benzodiazepínicos sem resultado satisfatório.*

Observamos, na evolução desse paciente, a recorrência das crises e o aumento no nível basal de ansiedade, que tem claramente a conotação de uma ansiedade de expectativa de ter uma nova crise.

É muito frequente, também, o desenvolvimento de comportamentos de evitação fóbica, muitas vezes relacionada às situações nas quais os pacientes tiveram crises, porém não se restringindo a essas situações. É muito frequente desenvolverem um quadro denominado de Agorafobia, que se caracteriza por evitarem situações onde possa ser difícil ou embaraçoso sair, no caso de ter um Ataque de Pânico (ônibus, aviões, cinema, reuniões, etc.) ou, ainda, situações onde a ajuda não esteja disponível. Com a revisão do DSM-IV para o DSM-V, a Agorafobia passou a ter um diagnóstico nosológico independente do Transtorno do Pânico, embora a comorbidade entre os dois quadros seja muito grande.

Os critérios diagnósticos para o Transtorno do Pânico são apresentados no Quadro 2.

Os critérios diagnósticos indicam a necessidade de se fazer o diagnóstico diferencial do Transtorno do Pânico com o efeito de substâncias, algumas condições médicas e outros transtornos mentais. O Quadro 3 relaciona essas condições.

## Quadro 2: Critérios do DSM-V para o transtorno do pânico

- A- Ataques de pânico recorrentes e inesperados.
- B- Pelo menos um dos ataques foi acompanhado de um mês ou mais dos seguintes sintomas: 1) Preocupações persistentes com ataques adicionais ou suas consequências (ex. perder o controle, enlouquecer ou ter um ataque cardíaco); 2) Uma alteração mal adaptativa significativa no comportamento em relação ao ataque (ex.: comportamentos voltados para evitar o ataque de pânico, evitar exercícios ou ambientes não familiares)
- C- Os ataques de pânico não são devidos ao efeito fisiológico de uma substância (ex.: medicação ou drogas ilícitas) ou outra condição médica (ex.: hipertireoidismo ou distúrbios cardiopulmonares)
- D- Os ataques de pânico não são devidos a outro transtorno mental

A prevalência do Transtorno do Pânico nos últimos 12 meses é de 2,7 nos EUA<sup>7</sup> e de 1,8% na Europa.<sup>8</sup>

## Patogênese

A etiologia do Transtorno do Pânico é desconhecida, no entanto a presença de uma predisposição biologicamente determinada é muito provável. A hereditariedade em familiares de primeiro grau oscila em torno de 11% e entre gêmeos monozigóticos em torno de 30 a 40%.<sup>9</sup>

A idade de início dos sintomas do Transtorno do Pânico, que apresenta um aumento gradual de incidência durante a adolescência, permite algumas associações com alterações biológicas que ocorrem nesse período, como alterações hormonais e na estrutura cortical. Nesse período ocorre uma poda maciça de sinapses excitatórias e a formação de sinapses inibitórias no córtex pré-frontal. Existem evidências de que o córtex pré-frontal ventrome-

dial é hipoativo em distúrbios de ansiedade o que pode levar a um tônus inibitório diminuído sobre estruturas subcorticais, que têm ligação com o transtorno do pânico, tais como a amígdala, o hipotálamo, insula e a substância cinzenta periaquedutal.<sup>10</sup>

Estudos de neuroimagem estrutural mostram que pacientes com Transtorno do Pânico comparados com controles saudáveis apresentam alterações no volume de áreas corticais pré-frontais, cíngulo, amígdala, insula e mesencéfalo, que inclui a substância cinzenta periaquedutal.<sup>11,12</sup> Existem muitas evidências em estudos animais e humanos sugerindo o envolvimento dessas áreas no Transtorno do Pânico.<sup>10</sup> A estimulação direta de duas dessas áreas produz ataques de pânico: o hipotálamo ventromedial<sup>13</sup> e a substância cinzenta periaquedutal.<sup>14</sup>

Muitos estudos mostram que uma série de procedimentos experimentais, em condições controladas de laboratório, são eficazes para desencadear sintomas de um ataque de pânico apenas em pacientes com esse transtorno e não em controles saudáveis. Entre esse procedimento estão:

## Quadro 3: Diagnóstico diferencial com Transtorno do Pânico

Condição médica geral	Hipertireoidismo, Hiperparatireoidismo, Feocromocitoma, Hipoglicemia, Asma brônquica, Insuficiência coronária, Arritmias cardíacas, Vertigem (neurológicas, labirintites, etc.), Epilepsia de Lobo temporal, Abstinência do álcool e outros sedantes .
Uso de Substância	Cocaína, Anfetamina, Maconha, Anticolinérgicos, Corticosteroides, Simpatomiméticos.
Outro transtorno mental	Fobia Social, Fobia Específica, T. Obsessivo Compulsivo, T. Stress pós traumático.

inalação de CO<sub>2</sub>, hipo ou hiperventilação, infusão de lactato, cafeína, isoproterenol, yohimbina, CCK, entre outros. Essa diversidade de estímulos capazes de desencadear ataques de pânico em pacientes com esse transtorno, sugere que o fator relevante pode ser, o fato deles provocarem uma alteração em sensações corporais, mais do que as propriedades próprias de cada estímulo. Em apoio a essa hipótese observou-se um aumento na ansiedade em pacientes com transtorno do pânico e não em controles saudáveis, quando ambos foram submetidos a uma situação de *bio-feedback* em que deveriam controlar a frequência cardíaca e, no decorrer da sessão, o som dos batimentos cardíacos foi alterado de forma a simular um falso incremento dessa frequência.<sup>15</sup> Essa observação sugere que, até mesmo, a simulação de uma alteração corporal e sua impossibilidade de controle são fatores importantes para os pacientes, com pânico, desencadearem sintomas.

A insula é a área cerebral que responde a uma grande variedade de estímulos interoceptivos<sup>16</sup> e que tem seu volume alterado em pacientes com pânico. Estudos de neuroimagem funcional, que ocorreram durante um ataque de pânico, mostram um aumento de atividade da insula associada com sensações de desconforto imediatamente antes dos sintomas típicos do ataque de pânico, sugerindo que essa área pode funcionar como um alarme interno para estímulos interoceptivos, que dependendo do estado emocional podem ser interpretados como ameaçadores para a sobrevivência.<sup>10</sup>

Com relação aos sistemas de neurotransmissão envolvidos no transtorno do pânico as atenções voltam-se para o sistema serotoninérgico em função da resposta terapêutica dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Dada a latência para a produção do efeito e o aumento inicial de ansiedade (ver Tratamento), a ação panicolítica desses compostos deve estar relacionada aos mecanismos compensatórios provocados pelo uso continuado da medicação. Um conjunto extenso de estudos em modelos animais de ansiedade e pânico, associam o funcionamento do sistema serotoninérgico inibitório em áreas como hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal na patogenia do pânico (para revisão ver Canteras & Graeff, 2014).<sup>17</sup>

Uma hipótese que tenta agrupar essa série de achados, postula que uma combinação de fato-

res genéticos, de desenvolvimento, hormonais e ambientais resultam numa redução da inibição exercida pelo córtex pré-frontal ventromedial sobre regiões subcorticais geradoras dos ataques de pânico. Esta alteração leva a uma hipersensibilidade da insula aos estímulos interoceptivos produzindo uma reação de falso alarme que ativa áreas geradoras do pânico, como hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal. A repetição dessa ativação altera o funcionamento do circuito córtex-hipotálamo-amígdala aumentando a vulnerabilidade aos ataques de pânico desencadeado por associações com o ambiente e a agorafobia.<sup>10</sup>

## Tratamento

Uma cuidadosa avaliação clínica e laboratorial deve ser realizada para o estabelecimento do diagnóstico de forma a excluir uma condição médica geral, uso de substância ou outro transtorno mental. É importante, também, estabelecer a presença de comorbidades frequentes como Agorafobia ou Depressão, que poderão implicar em condutas diversas.

Uma vez estabelecido o diagnóstico ele deve ser comunicado ao paciente juntamente com informações sobre o Transtorno do Pânico e as modalidades de tratamento. O esclarecimento sobre o transtorno, especialmente que seus sintomas não ameaçam a vida nem são incomuns, costuma produzir um alívio para o paciente.

É muito importante o estabelecimento de uma aliança terapêutica com o paciente de forma a que ele venha a ter uma participação ativa no tratamento e mantenha uma boa adesão às medidas terapêuticas. Nesse sentido, o esclarecimento dos passos que são esperados no tratamento é fundamental. Por exemplo, muitos dos tratamentos farmacológicos, de primeira escolha, estão associados a um agravamento inicial da ansiedade e a uma latência para a melhora dos sintomas, que se não forem devidamente esclarecidos podem implicar na interrupção do tratamento.

A opção pelo tratamento farmacológico, psicoterápico ou combinação dos dois vai depender de muitos fatores como intensidade da interferência do Transtorno do Pânico na vida do paciente, disponibilidade do tratamento psicoterápico, presença de comorbidades, preferência do paciente, entre outros.

As drogas de primeira escolha para o tratamento farmacológico são os antidepressivos, o que era de se esperar, uma vez que a própria caracterização nosológica do Transtorno do Pânico originou-se da boa resposta a esse tipo de fármaco. Entretanto, desde a década de 1980 ensaios clínicos controlados já mostravam que apenas os antidepressivos, que interferem com a recaptção de serotonina, eram eficazes na redução das crises de pânico.<sup>18</sup> Assim, são indicações de primeira escolha os antidepressivos: inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, que em baixas doses predomina a inibição de serotonina, ou os tricíclicos, que tem múltiplos efeitos, entre eles a inibição da recaptção de serotonina. Em razão da maior incidência de efeitos colaterais dos tricíclicos, dá-se preferência para os inibidores seletivos.

A inibição na recaptção de serotonina tem um efeito bifásico sobre a ansiedade, agravando-a no início do tratamento e a partir da segunda semana atenuando a ansiedade. Em razão disso, é importante comunicar ao paciente a latência para os efeitos benéficos do tratamento e alertá-lo sobre a possibilidade de agravamento da ansiedade no início do tratamento. Uma possibilidade terapêutica é nas duas primeiras semanas associar um benzodiazepínico ao tratamento com o antidepressivo, objetivando evitar o agravamento inicial da ansiedade e garantir a adesão ao tratamento.

A abordagem psicoterápica, que tem mostrado melhores resultados no Transtorno do Pânico é a Cognitivo-Comportamental. Ela pode ser indicada para os pacientes que não aceitam o tratamento farmacológico e podem investir tempo e esforços requeridos para sessões semanais e práticas entre as sessões. Ela é especialmente indicada, em associação com a terapia farmacológica nos pacientes que apresentam Agorafobia.

Uma vez instituído o tratamento farmacológico, uma questão que se coloca é: por quanto tempo ele deve ser mantido? Uma revisita ao prontuário do paciente, que tem ilustrado essa matéria, ajuda discutir a questão.

*Durante as entrevistas o paciente demonstrou ter, desde a infância, muita dificuldade para afastar-se dos pais, morando com os mesmos até o período do atendimento (26 anos). Antes de apre-*

*sentar os sintomas do Transtorno do Pânico, trabalhava como motorista particular e nesse emprego era considerado "como uma pessoa da família" (sic). Algumas semanas antes da primeira crise de pânico, desentendeu-se com o patrão e deixou o emprego. Resolveu, então, tirar umas férias e viajou com amigos para o litoral. Era a primeira vez que saía de casa para uma viagem mais longa. Nessa viagem teve sua primeira crise de pânico. Com a evolução dos sintomas foi restringindo suas atividades fora de casa até ficar praticamente o tempo todo recluso em casa (Agorafobia). Depois de algum tempo com o tratamento farmacológico, foi estimulado a sair mais de casa, onde passava a maior parte do tempo, e gradativamente ampliou o tempo fora de casa, percebendo que deixara de ter as crises. Assim, voltou a reencontrar os amigos e a refazer sua vida social. Procurou o antigo patrão, entenderam-se e ele reorganizou sua vida em condições muito semelhantes às que tinha antes das crises de pânico. Essas condições parecem satisfazerem suas características de personalidade. A partir daí a medicação foi suspensa e ele continuou sem crises.*

Este relato mostra, que embora a crise de pânico, isoladamente, não tenha uma clara relação com fatores do ambiente, que a antecedem, o período em que se iniciam as manifestações do Transtorno, em geral, é um período mais difícil de vida. A recorrência das crises de pânico e demais sintomas do Transtorno de Pânico agravam ainda mais a situação reduzindo a qualidade de vida e o funcionamento da pessoa, podendo resultar na Agorafobia, como ocorreu no relato acima. O tratamento farmacológico, reduzindo a interferência dos sintomas, possibilita a participação da pessoa na resolução da situação de vida, que propiciou a ocorrência do Transtorno. A psicoterapia pode ter um papel importante nessa resolução, especialmente fortalecendo características que permitam um melhor manejo dessas dificuldades momentâneas. No caso descrito acima, o retorno a condições de vida semelhantes às que o paciente tinha antes da eclosão do Transtorno do Pânico, permitiu uma ausência de sintomas, mesmo sem medicação. É bem verdade que, se nada mudou no paciente, a chance de recidiva é grande, quando situações difíceis de vida voltarem a ocorrer. As diversas formas de psicoterapia po-

dem contribuir no melhor manejo dessas situações difíceis de vida, diminuindo a chance de recidivas.

Assim, o tratamento farmacológico deve persistir até que o paciente e o médico estejam seguros de que as condições de vida estão mais favoráveis. Em geral, esse período não deve ser menor do que seis meses.

O ideal é que o tratamento farmacológico esteja associado a alguma forma de manejo psicoterápico, tanto para facilitar a remissão como para diminuir a chance de recaídas. Um estudo amplo na comunidade mostrou que a chance de recaídas em dois anos após a remissão dos sintomas é de 21,4%.<sup>19</sup>

### Mensagens-chave

- O Transtorno do Pânico é caracterizado por ataques de pânico recorrentes acompanhados por uma persistente preocupação com ataques adicionais e alterações mal adaptativas do comportamento.
- Para a confirmação diagnóstica deve-se excluir algumas condições médicas gerais, uso de substâncias e outros transtornos psiquiátricos, que produzem sintomas semelhantes.
- Os antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina são as drogas de primeira escolha no tratamento do Transtorno do Pânico.
- A aliança terapêutica com o paciente é fundamental para garantir uma boa adesão.
- O paciente deve ser esclarecido da latência para o início dos efeitos benéficos do tratamento e para a possibilidade de agravamento inicial da ansiedade.

### Questões para debate

1. Além dos ataques de pânico quais outras características são necessárias para firmar-se um diagnóstico de Transtorno do Pânico?
2. Quais outros transtornos mentais podem apresentar ataques de pânico?
3. Ao iniciar-se um tratamento para o Transtorno do Pânico, com inibidores seletivos de recaptção de serotonina, que informação deve ser comunicada ao paciente?
4. Por quanto tempo devemos manter o tratamento farmacológico do Transtorno do Pânico, que apresentou boa resposta?
5. Qual o tratamento de escolha para a Agorafobia?

## Referências

1. Angst J. Panic disorder: history and epidemiology. *Eur Psychiatry*. 1998; 13 (Suppl 2): 51-5.
2. Westphal C. Die Agoraphobie, eine neuropathische Einescheinung. *Arch für Psychiatrie Nervenkr*. 1871; 3:138-61.
3. Freud S. Inibición, Sintoma y Angustia (trad.) Luis López-Ballesteros de Torres. Santiago Rueda, Buenos Aires, pag 102-3, 1926.
4. Klein DF. Delineation of two drug responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacol*. 1964; 5: 397-408.
5. Katon W. Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. *Am J Med* 1984; 77:101.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:617-27.
8. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:435-43.
9. Schumacher, J., Kristensen, A.S., Wendland, J.R., Nothen, M.M., Mors, O., McMahon, F.J., 2011. The genetics of panic disorder. *J. Med. Genet*. 48, 361-368
10. Johnson PL, Federici LM, Shekhar A. Etiology, triggers and neurochemical circuits associated with unexpected, expected, and laboratory-induced panic attacks. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;46:429-54.
11. Asami T, Yamasue H, Hayano F, Nakamura M, Uehara K, Otsuka T, et al. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*. 2009; 173:128-34.
12. Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF, Duran FL, Guimaraes FS, Crippa JA, et al. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2008;163:21-9.
13. Wilent WB, Oh MY, Buetefisch CM, Bailes JE, Cantella D, Angle C, Whiting DM. Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *J Neurosurg*. 2010;112:1295-8.
14. Nashold Jr. BS, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg*. 1969;30:14-24.
15. Ehlers A, Margraf J, Roth WT, Taylor CB, Birbaumer N. Anxiety induced by false rate feedback in patients with panic disorder. *Behav. Res. Ther*. 1988; 26 (1): 1-11.
16. Palkovits M. Insula, a "mysterious" island in our brain – minireview. *Orv Hetil*. 2010;151:1924-9.
17. Canteras NS, Graeff FG. Executive and modulatory neural circuits of defensive reactions: Implications for panic disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;46P3:352-64.
18. Den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1988;3:59-74.
19. Batelaan NM1, de Graaf R, Penninx BW, van Balkom AJ, Vollebergh WA, Beekman ATPsychol Med. The 2-year prognosis of panic episodes in the general population. *Psychol Med*. 2010;40:147-57.