

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA-IPUB

MORENÁ MOURÃO ZUGLIANI

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DO TRANSTORNO DE PÂNICO: SUBTIPO
RESPIRATÓRIO, TRAÇOS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES NO EIXO HIPOTÁ-
LAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL

RIO DE JANEIRO

2017

Morená Mourão Zugliani

Aspectos Clínicos e Laboratoriais do Transtorno de Pânico: Subtipo Respiratório, Traços de Personalidade e Alterações no Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

Dissertação de mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação de Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador:

Rafael Christophe da Rocha Freire

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ

RIO DE JANEIRO

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Z93a Zugliani, Morená Mourão
Aspectos Clínicos e Laboratoriais do Transtorno de Pânico: Subtipo Respiratório, Traços de Personalidade e Alterações do Eixo Hipotálamo Pituitária-Adrenal / Morená Mourão Zugliani. -- Rio de Janeiro, 2017.
89 f.

Orientador: Rafael Christophe da Rocha Freire.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2017.

1. Transtorno de Pânico. 2. Traços de Personalidade. 3. Subtipo Respiratório. 4. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal. 5. Deidroepiandrosterona e Cortisol. I. Freire, Rafael Christophe da Rocha, orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Morená Mourão Zugliani

Aspectos Clínicos e Laboratoriais do Transtorno de Pânico: Subtipo Respiratório, Traços de Personalidade e Alterações no Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

Dissertação de mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação de Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Examinada por:

Presidente: Rafael Christophe da Rocha Freire, Professor Adjunto da FM-UFRJ.

Antonio Egidio Nardi, Professor Titular da FM-UFRJ.

Marco Antônio Alves Brasil, Professor Associado da FM-UFRJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Alexandre e Meg

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as oportunidades que me permitiram chegar a esse momento.

Aos meus pais e minha irmã, pelo apoio incondicional e pelo esforço sem limites para me assegurarem tudo o que precisei ao longo da vida.

Ao Alexandre, companheiro em tudo, pelo amor, carinho, paciência e por alimentar todos os meus sonhos.

A Meg, por dar mais alegria aos meus dias.

Ao meu orientador Rafael Freire, pela dedicação, paciência, a quem admiro profundamente por sua competência e cujas qualidades distintas enriqueceram tanto meu aprendizado acadêmico e profissional.

Ao professor Antonio Egidio Nardi por ter me recebido em seu grupo de pesquisa.

Ao Marcos Fidry, Veruska Santos, Rogerio Panizzuti, Igor Rangel e Leonardo Amigo cujas participações ativas foram imprescindíveis para a concretização desse projeto.

Aos demais colegas do grupo de pesquisa e do Centro Psiquiátrico Rio de Janeiro, por toda a ajuda, ideias e sugestões.

Aos professores Antonio Egídio, Marco Antônio Brasil, Elie Cheniaux e Isabella Nascimento por cederem parte do seu escasso tempo e aceitarem o convite de participar dessa defesa de mestrado.

Aos pacientes, sempre tão gentis, que permitiram que esse trabalho fosse possível.

Ao funcionário do CIPE Antigo José Ricardo Vieira pelo fundamental apoio à parte logística desse projeto.

RESUMO

O transtorno do pânico (TP) é caracterizado por ataques súbitos de ansiedade, em que sintomas físicos e cognitivos se desenvolvem abruptamente e há uma preocupação persistente com sua recorrência. É uma condição incapacitante, associada a consequências negativas de longo prazo, como perda de produtividade, bem-estar, contato social e autorrealização, além de levar a um grande consumo de recursos do sistema de saúde. Somente depois da publicação do DSM-III, em 1980, o TP foi reconhecido como um transtorno de ansiedade específico. Até então, os ataques de pânico (AP) eram considerados basicamente uma forma de ansiedade livre-flutuante. Consequentemente, as abordagens de tratamento eram relativamente genéricas, incluindo relaxamento e reestruturação cognitiva para eventos estressantes em geral. Apesar de inúmeras pesquisas tendo como foco a consolidação diagnóstica e das terapêuticas específicas para o TP ao longo desses anos, aspectos como a validação de subtipos específicos, a forma que os traços de personalidade se correlacionam com este distúrbio e as bases fisiopatológicas, ainda não foram plenamente definidos. Esta dissertação é composta por três artigos que buscam elucidar alguns desses aspectos em discussão pela comunidade científica na atualidade. O primeiro artigo é uma revisão da literatura em relação às características psicopatológicas, critérios diagnósticos e dados mais recentes das hipóteses genéticas e fisiopatológicas. Também foram estudadas as características terapêuticas e prognósticas em relação ao subtipo respiratório. O segundo artigo apresenta um estudo transversal comparativo de pacientes com TP e controles saudáveis em relação aos traços de personalidade neuroticismo e extroversão, correlacionando-os com transtornos comórbidos. No terceiro artigo, níveis de cortisol e deidroepiandrosterona (DHEA) salivares foram dosados em pacientes com TP, com o objetivo de estabelecer uma relação entre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com TP, incluindo os sintomas de pânico, ansiedade antecipatória, subtipo respiratório, traços de personalidade e comorbidades.

Palavras-chave: Transtorno de pânico, Subtipo respiratório, Traços de Personalidade, Cortisol, Deidroepiandrosterona

ABSTRACT

Panic disorder (PD) is characterized by sudden episodes of anxiety, in which physical and cognitive symptoms develop abruptly and there is a persistent preoccupation about recurrence. It is an incapacitating condition, associated with long term negative consequences, such as the loss of productivity, well-being, social contact and self-fulfillment, besides leading to high consumption of medical resources. PD was only recognized as a specific anxiety disorder after the publication of DSM-III, in 1980, until then panic attacks were regarded as a freely-flowing form of anxiety. Consequently, approaches to treatment were relatively generic, including relaxation and cognitive restructuring for stressful events in general. Over the years numerous studies led to diagnostic consolidation and development of specific therapies for PD, however, aspects such as the validation of specific subtypes, the way in which personality traits correlate with this disorder and the pathophysiological bases, are yet to be fully defined. This dissertation is composed of three articles that seek to clarify some of these aspects currently under discussion among the scientific community. The first article is a review of the literature on psychopathological characteristics, diagnostic criteria and more recent data on genetic and pathophysiological hypotheses, as well as therapeutic and prognostic characteristics in relation to the respiratory subtype. The second article presents a comparative cross-sectional study of PD patients and healthy controls in relation to the personality traits neuroticism and extroversion, and their correlation with comorbid disorders. In the third article, levels of cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva were measured in patients with PD, with the objective of establishing the relationship of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis with clinical and socio-demographic features of PD patients, including panic symptoms, anticipatory anxiety, respiratory subtype, personality traits and comorbidities.

Keywords: Panic disorder, Respiratory subtype, Personality traits, Cortisol, Dehydroepiandrosterone

LISTA DE SIGLAS

- ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico
- AP - Ataque de Pânico
- CAR - *Cortisol awakening response* (resposta de cortisol ao despertar)
- CO₂ - Dióxido de carbono
- CRH - Hormônio liberador de corticotropina
- DEX - Dexametasona
- DHEA - Deidroepiandrosterona
- DHEA-S - Deidroepiandrosterona Sulfatada
- DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
- GR - Receptores Glicocorticóides
- HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
- MCF - Modelo dos Cinco Grande Fatores
- MR - Receptores Mineralocorticóides
- NPV - Núcleo Paraventricular
- POMC - Pró-opiomelanocortina
- SNC - Sistema Nervoso Central
- SR - Subtipo Respiratório
- TP - Transtorno de Pânico
- TPQ - *Tridimensional Personality Questionnaire* (Questionário Tridimensional de Personalidade)
- TSD - Teste de supressão com dexametasona
- DEX/CRH - Teste combinado de supressão com dexametasona com injeção de CRH
- TSST - *Trier Social Stress Test* (Teste de Estresse Social de Trier)
- VP - Vasopressina

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1 O Transtorno de Pânico	1
1.2 Subtipo Respiratório	2
1.3 Traços de personalidade.....	5
1.4 O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a deidroepiandrosterona e suas correlações com o transtorno de pânico.....	9
2. Desenvolvimento	20
2.1. Artigo 1- <i>Laboratory, clinical and therapeutic features of respiratory panic subtype</i>	21
2.2. Artigo 2 - <i>Personality traits in panic disorder patients with and without comorbidities</i> ...	31
2.3. Artigo 3 – <i>Salivary dehydroepiandrosterone and cortisol in panic disorder</i>	45
3. Conclusão	62
4. Referências	66
5. Anexos:.....	72

1. Introdução

1.1 O Transtorno de Pânico

O transtorno de pânico (TP) pode ser definido pela ocorrência de ataques de pânico (AP) recorrentes e inesperados, além de preocupação persistente acerca de novos AP ou sobre suas consequências (p. ex., ter um ataque cardíaco, enlouquecer ou perder o controle); ou uma mudança desadaptativa significativa no comportamento (p.ex., comportamentos que têm por finalidade evitar um AP, como esquivar-se de exercícios ou situações desconhecidas) (APA, 2014).

O TP é um transtorno crônico, que leva a grande comprometimento da capacidade laborativa e à redução importante da qualidade de vida. Sua prevalência ao longo da vida varia na literatura entre 1,5% e 5,1% da população (BERNICK, 2001; GRANT et al., 2006). Um estudo realizado na cidade de São Paulo (SP) encontrou uma prevalência de 1,6% para o TP ao longo da vida e de 1% em 1 ano (MELLO; MELLO; KOHN, 2006). O TP é cerca de duas vezes mais comum no sexo feminino e, geralmente, se inicia no final da adolescência ou no início da vida adulta, com média de aparecimento entre os 20 e 30 anos; raramente, há casos de aparecimento na infância (KESSLER et al, 2006).

De acordo com o DSM5, existem dois tipos de AP: esperado e inesperado. Os AP esperados são aqueles para os quais existe um sinal ou desencadeante óbvio, como as situações em que eles geralmente ocorreram. Os AP inesperados são aqueles para os quais não há gatilho ou desencadeante óbvio no momento da ocorrência (APA, 2014). Um AP é caracterizado por um surto abrupto de medo ou desconforto intenso, que alcança um pico em minutos e durante o qual ocorrem quatro ou mais de uma lista dos seguintes sintomas físicos e cognitivos: taquicardia, sudorese, tremores ou abalos, sensação de falta de ar ou sufocamento, sensação de asfixia, dor ou desconforto torácico, náusea ou desconforto abdominal, sensação de tontura, calafrios ou ondas de calor, parestesias, desrealização ou despersonalização, medo de perder o controle ou enlouquecer e medo de morrer (APA, 2014).

Subtipos de TP de acordo com a apresentação clínica vêm sendo propostos, mas ainda sem consistência suficiente para suas definições. Uma exceção é o subtipo respiratório (SR) (com predomínio de sintomas deste sistema, como dispneia e sufocação) que demonstrou potencial

validade em uma análise com métodos psicométricos modernos (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2013).

1.2 Subtipo Respiratório

Conforme definido no DSM5, o TP é um transtorno relativamente heterogêneo, com sua característica central, a experiência de AP inesperados recorrentes, abrangendo uma variedade de sintomas somáticos, fisiológicos e cognitivos que podem variar entre os pacientes (APA, 2014). Por exemplo, alguns pacientes queixam-se principalmente de sintomas respiratórios, como hiperventilação ou falta de ar, mas outros apresentam principalmente palpitações ou tonturas. Como a diferença nos sintomas clínicos pode estar relacionada ao prognóstico e ao curso da doença, o TP poderia ser dividido em diferentes subtipos clínicos em termos de suas apresentações clínicas e resposta ao tratamento (ONUR; ALKIN; TURAL, 2007; VALENÇA et al, 2003). Apesar de ser considerado como uma categoria diagnóstica unitária, o TP mostra diversas apresentações clínicas, levando alguns pesquisadores a acreditar que o TP não é um transtorno homogêneo (BECK; SHIPHERD; OTHAKE, 2000; SONG et al, 2014). Como resposta a tais questionamentos, esquemas alternativos de classificação do TP passaram a ser elaborados (BECK; SHIPHERD; OTHAKE, 2000).

O SR teve suas origens nas primeiras classificações de AP propostas por Ley e, posteriormente, expandido na teoria do falso alarme de sufocamento de Klein (KLEIN, 1993). Ley (1992) propôs 3 subtipos de AP, baseados em 2 conjuntos de critérios: psicológicos/ subjetivos e fisiológicos/ objetivos. As distinções entre os grupos são baseadas na probabilidade de ocorrência, na intensidade esperada do sintoma e na presença ou ausência de sinais fisiológicos específicos (LEY, 1992). Os critérios psicológicos avaliados foram: (1) medo; (2) dispneia; (3) palpitação; (4) pensamentos catastróficos; (5) e demais sintomas presentes no DSM-III-R. Os critérios fisiológicos foram constituídos por: (6) queda acentuada na pressão parcial de gás carbônico (CO_2) no sangue ($> 10\text{mmHg}$); (7) aumento brusco da frequência respiratória e/ou volume corrente; (8) aumento brusco da frequência cardíaca; (9) aumento acentuado da resposta eletrodérmica; (10) e baixa temperatura do dedo (LEY, 1992) (Figura 1). De acordo com a classificação de Ley (1992), o AP Tipo I ou Clássico seria marcado por uma dispneia descontrolada de alta intensidade (sen-

sação de sufocação iminente) e palpitações cardíacas acompanhadas de terror (medo extremo da dispneia), juntamente com um forte desejo de fugir. As ideias catastróficas que frequentemente se seguem são marcadas por pensamentos associados à morte ou à morte iminente. Além disso, todos os marcadores fisiológicos também estariam presentes. Comparado com os AP Tipo II e Tipo III, a probabilidade de ocorrência e a intensidade dos sintomas remanescentes do DSM-III-R são mais altas. O AP de Tipo II ou Pânico antecipatório, demonstra sinais e sintomas, teoricamente, mais leves do que o Tipo 1, mas mais graves do que o Tipo 3. Devem ser precedidos por um histórico de pelo menos um AP de tipo I e podem avançar para um AP de Tipo I se a ansiedade antecipatória for suficientemente prolongada e/ou suficientemente intensa para produzir o grau de hipocapnia necessária para a indução de dispneia incontrolável grave.

Table 1. Psychological/subjective and physiological/objective distinctions among three types of panic attacks

	Type I (Classic PA)	Type II (Anticipatory PA)	Type III (Cognitive PA)
<i>Psychological/subjective distinctions (probability and expected intensity)</i>			
(1) Fear		terror (extreme dyspneic-fear with desire to flee)	fear or anticipatory anxiety (strong dread of what may follow)
(2) Dyspnea (difficulty breathing, air hungry, choking, smothering)		p—high (sense of impending suffocation)	p—medium
(3) Palpitations		p—high	p—medium
(4) Catastrophic Cognitions		p—high ('unreal' or bizarre thoughts)	p—medium (fearful thoughts but not in context of 'unreality')
(5) Remaining symptoms of DSM-III-R		p—high	p—medium
<i>Physiological/objective distinctions (+ = present, - = not present)</i>			
(6) Sharp drop in pCO_2 > 10 mmHg		+	-
(7) Sharp increase in respiration rate and/or tidal volume		+	-
(8) Sharp increase in heart rate > 10 bpm		+	±
(9) Sharp increase in electrodermal response		+	±
(10) Low finger temp 80°F		+	-

Figura 1 - Classificação dos AP, segundo Ronald Ley; Fonte: Ley, 1992

O AP de tipo III ou Pânico Cognitivo é marcado por características psicológicas/subjectivas, que incluem um estado de apreensão relativamente leve, associado à timidez e à falta de assertividade. Nesse tipo estão ausentes a sensação de terror e o forte desejo de fugir, que marcam o ataque Tipo I, e a ansiedade antecipatória (forte medo do que pode seguir), presente no tipo II.. A ansiedade subjacente ao AP de Tipo III é, provavelmente, gerada pela apreensão

e preocupação excessiva com eventos negativos reais, mas relativamente menores, ou eventos negativos maiores para os quais as probabilidades são baixas: “O que acontecerá comigo se meu carro quebrar quando eu estiver só? O que meus pais vão pensar de mim se eu tiver notas baixas na escola? Como minha família ficaria sem mim se eu morresse em um acidente de avião?”. Ao contrário do AP de Tipo I, em que os sintomas precedem o início do terror, o ataque de Tipo III é marcado por ocasiões em que um nível relativamente baixo de ansiedade crônica cresce e leva a um aumento da excitação, produzindo sintomas de ansiedade que são suficientemente fortes para alarmar o paciente, que muitas vezes faz uma interpretação catastrófica do que os sintomas sinalizam. Nesse caso, a ansiedade precede os sintomas. Tais aumentos na ansiedade são provavelmente consequência de um evento relativamente estressante que é ou parece inevitável, p.ex.: ser chamado para recitar na aula, ter um pneu furado ou acidente enquanto dirige sozinho, receber uma chamada telefônica anônima. Embora um número relativamente grande de sintomas do DSM-III-R possa ser identificado pelo paciente, uma análise cuidadosa normalmente revelará que a intensidade desses sintomas é baixa em comparação com os relatados durante os ataques de Tipo I e Tipo II.

Klein (1993) sugeriu que os AP resultam de um sistema de alarme defeituoso que dispara quando há elevação dos níveis séricos de CO_2 . A sensação de falta de ar constituiria uma fase preliminar do AP, precedendo a hiperventilação, em vez de ser causada por ela. Sendo assim, no pânico respiratório, um sistema de alarme de sufocamento seria ativado erroneamente, resultando em uma sensação de falta de ar aguda e, portanto, levando a alterações fisiológicas, cognições e comportamentos típicos de uma pessoa que está sufocando. Esse tipo de resposta forneceria um vínculo significativo entre alteração fisiológica e a reação afetiva/comportamental. Klein (1993) sugeriu que há dois subgrupos de TP: (1) aqueles que, devido a esse monitor de sufocamento defeituoso no tronco cerebral, seriam hipersensíveis ao CO_2 e apresentariam um AP em resposta a pequenas mudanças do CO_2 ambiente; e (2) aqueles cujos AP seriam mais cognitivamente mediados. Algumas previsões decorrentes da teoria de Klein seriam de que apenas as pessoas com o primeiro subtipo seriam sensíveis aos testes hipercapnêmicos e o segundo subtipo possuiria uma hiperventilação crônica como meio de manter a pressão parcial arterial de CO_2 bem abaixo do limiar para o início do pânico (ABRAMS; RASSOVSKY; KUSHNER, 2006).

Briggs et al. (1993), com base em análises post hoc, estudaram as descrições dos AP's graves mais recentes de 1.108 pacientes com TP, e realizaram uma análise de componente princi-

pal dos sintomas. Os sintomas medo de morrer, dor/desconforto no peito, falta de ar, parestesia e sensação de sufocamento definiram um grupo distinto e a ausência desses sintomas definiu outro grupo. Os pacientes que apresentavam quatro ou cinco desses sintomas respiratórios durante um AP foram designados para o grupo SR e os pacientes que apresentavam três ou menos desses sintomas foram designados para o grupo subtipo não respiratório. O grupo com sintomas respiratórios proeminentes apresentava mais AP espontâneos e respondia melhor aos antidepressivos, enquanto o grupo com subtipo não-respiratório apresentava mais AP situacionais e respondia melhor aos benzodiazepínicos.

Atualmente, o SR é operacionalizado como o endosso de pelo menos quatro entre os seguintes cinco sintomas durante o AP grave mais recente de um indivíduo: sensação de sufocamento ou abafamento; falta de ar; dor ou desconforto no peito; sensações de dormência ou formigamento; e medo de morrer (KIRCANSKI et al, 2009). O subtipo não-respiratório é caracterizado como aquele que não atende a esses critérios de sintomas, representando assim um grupo misto (KIRCANSKI et al, 2009). Dos pacientes com TP, 30 a 65% preenchem critério para o SR (NARDI et al, 2002; VALENÇA et al, 2003; FREIRE et al, 2007).

Embora numerosos estudos tenham procurado validar subtipos específicos de sintomas de AP como associados a níveis específicos de comprometimento funcional, gravidade da doença, comorbidade ou prognóstico, não surgiram associações consistentemente replicáveis (APA, 2009). Desta forma, o primeiro artigo da dissertação traz uma ampla revisão a respeito dos aspectos, clínicos, biológicos, laboratoriais e terapêuticos, com o objetivo de buscar um consenso para o subtipo respiratório.

1.3 Traços de personalidade

A compreensão dos traços da personalidade tem implicações importantes para a prática clínica, além disso pode levar à caracterização de fenótipos intermediários úteis para os estudos genéticos e neurobiológicos. Muitas vezes, nestes estudos, grupos heterogêneos acabam por ser envolvidos sob um mesmo diagnóstico psiquiátrico e os traços de personalidade podem facilitar a identificação de subgrupos mais homogêneos. Eles também podem fornecer um meio de identificar indivíduos em risco de transtornos mentais, e por isso poderiam se beneficiar dos esforços de

prevenção e intervenção precoce. Outra aplicação clínica seria que o tratamento farmacológico poderia ser individualizado de acordo com os traços de personalidade. Finalmente, o estudo da personalidade pode ajudar a explicar os frequentes padrões de comorbidades entre diagnósticos do DSM, apontando para sistemas de classificação etologicamente mais relevantes (KLEIN; KOTOV; BUFFERD, 2011).

A alta comorbidade entre os transtornos depressivos e ansiosos é um achado consistente em estudos clínicos e, apesar da crescente conscientização sobre esse fenômeno, suas causas e correlatos ainda não são bem compreendidos. Uma possibilidade é que os traços normais de personalidade medeiam esta comorbidade. Conforme será discutido adiante, dimensões normais e patológicas de personalidade são importantes elementos a serem considerados no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade. Duas dimensões de personalidade que surgem na maioria das concepções de personalidade normal, e parecem particularmente relevantes para os transtornos de ansiedade, são neuroticismo e extroversão.

O neuroticismo refere-se à tendência de um indivíduo de experimentar emoções negativas e enfrentar mal o estresse. Indivíduos com alto neuroticismo tendem a se sentir ansiosos, tristes, irritados, culpados e vulneráveis mais frequentemente do que aqueles que com baixo neuroticismo, que podem ser considerados relativamente imperturbáveis. Extroversão, por outro lado, refere-se à quantidade e intensidade de interações pessoais e emoções positivas. Indivíduos extrovertidos tendem a ser calorosos, sociáveis, assertivos, ativos, enérgicos e emocionalmente inteligentes, quando comparados aos indivíduos introvertidos. Neuroticismo e extroversão tendem a ser normalmente distribuídos na população e têm uma relativa independência entre si. Há uma tendência de alto neuroticismo em indivíduos com baixa extroversão e vice-versa, mas isso não ocorre em todas as pessoas (BRANDES; BIENVENU, 2006). Hans J. Eysenck, com base em estudos de análise fatorial com várias populações, resultados de testes psicométricos e experimentações de laboratório, desenvolveu um modelo de personalidade com foco no temperamento, caracterizado por duas dimensões ou eixos principais: extroversão (versus introversão) e neuroticismo (versus estabilidade emocional) (EYSENCK, 1946). Eysenck acreditava que o temperamento tinha origem biológica e seus traços seriam universais. O neuroticismo corresponderia à tendência a sentir ansiedade, raiva, tristeza e culpa, assim como apresentar alta sensibilidade ao estresse, levando à predisposição à instabilidade emocional. Já a extroversão estaria associada à assertividade, entusiasmo e sociabilidade. Pesquisas subsequentes levaram a um terceiro fator, o

psicoticismo, que compreenderia características de hostilidade, baixo controle de impulsos e agressividade. Estes três fatores constituíram o chamado modelo PEN (psicoticismo, extroversão e neuroticismo), avaliado através do Questionário de Personalidade de Eysenck (LARA, 2012). Usando a nosologia da época, Eysenck e Rachman, em 1965, observaram que pacientes "neuróticos distímicos" – aqueles que sofrem de estados de ansiedade, distúrbios obsessivos, fobias, etc. – tendem a ter alto neuroticismo e serem introvertidos (BIENVENU, 2003).

Os conceitos de neuroticismo e extroversão foram modificados por McCrae e Costa, que incluíram os traços de amabilidade, abertura para a experiência e conscienciosidade para constituir um outro modelo de personalidade. Este foi chamado de modelo dos Cinco Grande Fatores (MCF) ou *Big Five* e pode ser avaliado através de diversos questionários, sendo o NEO-PI-R o mais importante. (COSTA JUNIOR; MCCRAE, 1985). Assim como no modelo de Eysenck, o neuroticismo está associado à tendência a experimentar afetos negativos, sejam eles internalizantes (como tristeza, culpa e vergonha) ou externalizantes (como raiva), além de dificuldade de lidar com problemas e tendência a descontrole emocional (LARA, 2012). O significado do conceito extroversão também é semelhante ao de Eysenck (indivíduo otimista, sociável, motivado, afetivo), se contrapondo à introversão (sobriedade, gosto por estar sozinho e por um ritmo de vida mais calmo). A abertura à experiência é um componente da personalidade cujos altos escores estão ligados a maior criatividade e imaginação, curiosidade intelectual, sensibilidade estética e maior tolerância ao que não lhe é familiar. Em contraposição estariam os indivíduos mais convencionais, com interesses mais restritos, que preferem o conhecido às novidades. Já a amabilidade é uma dimensão que envolve as tendências interpessoais em um contínuo que vai do altruísmo e empatia (e maior dependência) ao egocentrismo e hostilidade. Por último, a conscienciosidade contempla os aspectos ligados ao dever, organização, persistência e escrúpulos morais. Em geral, são pessoas com maior controle de impulsos. Aqueles indivíduos com menor conscienciosidade tendem a ser mais negligentes, ter dificuldades de planejamento e menor controle de impulsos (LARA, 2012).

Alguns modelos que se propõem a explicar a relação entre aspectos de personalidade e os transtornos psiquiátricos. Estes seriam: (A) O modelo de espectro contínuo, que considera que os traços de personalidade e os principais transtornos psiquiátricos são epifenômenos do mesmo processo, e a relação entre eles não é hierárquica; (B) O modelo de predisposição ou vulnerabilidade, em que personalidade pode facilitar o surgimento de transtornos mentais e é, na verdade,

parte de sua etiopatogenia; (C) O modelo da plasticidade que sugere que as características da personalidade podem influenciar o curso e a intensidade dos sintomas maiores sem haver relação causal; (D) O modelo da concomitância, que sugere que os traços de personalidade são estado-dependentes, ou seja, dependentes do estado atual de humor ou vigência de algum transtorno maior; (E) A hipótese da cicatriz, em que a ocorrência de transtornos mentais maiores poderia provocar alterações permanentes de personalidade (CLARK; WATSON; MINEKA, 1994; KLEIN; KOTOV; BUFFERD, 2011).

Os traços de personalidade e a maioria dos transtornos de ansiedade estão fortemente relacionados. A literatura sugere que: (1) alto neuroticismo, baixa extroversão são, pelo menos, marcadores de risco para certos transtornos de ansiedade; (2) a remissão do TP geralmente está associada à atenuação parcial de traços de personalidade; (3) os distúrbios de ansiedade no início da vida podem influenciar o desenvolvimento da personalidade; (4) os transtornos de ansiedade e os traços de personalidade são pensados como espectros de etiologias genéticas comuns; e (5) extremos de traços de personalidade indicam maior disfunção em pacientes com transtornos de ansiedade. (BRANDES, 2006).

É importante ressaltar que o conceito dos traços de personalidade clinicamente relevantes ainda vem sendo investigado. Os líderes no campo de estudo dos transtornos da personalidade enfatizam a importância de se considerar a personalidade em termos dimensionais (ou seja, menos vs. mais de uma característica) em vez de termos categóricos (isto é, presença ou ausência de transtorno) (BRANDES, 2006). Nesse sentido, o DSM-5, propõe um modelo alternativo para os transtornos de personalidade, em que os mesmos são caracterizados por prejuízos no funcionamento da personalidade e por traços de personalidade patológicos. Desta forma, um diagnóstico de transtorno da personalidade requer duas determinações: uma avaliação do nível de prejuízo no funcionamento da personalidade, que é necessária para o Critério A; e uma avaliação dos traços de personalidade patológicos, que é necessária para o Critério B (APA, 2014).

Os construtos de transtorno e de traço agregam valor um ao outro na predição de importantes variáveis antecedentes (ex.: história familiar, história de abuso infantil), concomitantes (ex.: prejuízo funcional, uso de medicação) e preditivas (ex.: hospitalização, tentativas de suicídio). Assim, a avaliação do funcionamento da personalidade e dos traços de personalidade patológicos pode ser relevante, tenha o indivíduo um transtorno da personalidade ou não (APA, 2014).

Com o intuito de entender melhor a relação dos traços de personalidade com o TP, o segundo artigo traz um estudo comparando os níveis de neuroticismo e extroversão entre os pacientes com TP e controles saudáveis e, num sentido mais amplo, tem também o objetivo de estabelecer se os traços de personalidade se correlacionam com determinadas comorbidades, por exemplo, agorafobia e depressão, e também com a intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos.

1.4 O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a deidroepiandrosterona e suas correlações com o transtorno de pânico

Os organismos vivos são constantemente submetidos a mudanças ou estressores externos ou internos, que ameaçam a homeostase, definida como a constância do ambiente interno (MCEWAN, 2007). A adaptação ao estresse e a restauração da homeostase requer a ativação coordenada de respostas neuroendócrinas complexas, incluindo comportamentais, endócrinas, imunológicas e do sistema nervoso autônomo (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Embora as respostas comportamentais, incluindo a excitação, o aumento da conscientização e o aguçamento da cognição, sejam necessárias para reações de evitação e defesa, as respostas autônomas e endócrinas são críticas para mudanças adaptativas fisiológicas (CHARMANDARI; TSIGOS; CHROUSOS, 2005). As adaptações fisiológicas iniciadas por ativação destes sistemas incluem aumento do tônus cardiovascular, frequência respiratória e metabolismo intermediário, juntamente com a inibição de funções vegetativas gerais, como alimentação, digestão, crescimento, reprodução e imunidade (HABIB; GOLD; CHROUSO, 2001). A principal resposta endócrina ao estresse é a ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) levando a aumento dos glicocorticóides circulantes, que são essenciais para a adaptação metabólica ao estresse (AGUILERA et al, 2012). Outros componentes do eixo HPA, especialmente o hormônio de liberação de corticotropina hipotalâmico (CRH) e, em menor medida, a vasopressina (VP), são críticos neste processo (AGUILERA et al, 2012). Além do eixo HPA, várias outras estruturas desempenham papéis importantes na regulação das respostas adaptativas ao estresse, incluindo neurônios noradrenérgicos do tronco cerebral, sistema medular simpatoadrenal e o sistema parassimpático (SMITH; VALE, 2006).

1.4.1 A fisiologia do eixo HPA

A ativação do eixo HPA envolve a estimulação de um grupo específico de neurônios localizados no núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo. Esses neurônios sintetizam o hormônio liberador de corticotropina (CRH), bem como a vasopressina (VP), que ativam as células corticotróficas na glândula pituitária anterior, onde induzem a produção de pró-opiomelanocortina (POMC). O POMC é clivado por proteólise produzindo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é, então, secretado para a circulação periférica (ANTONI, 1986; BESNIER, 2017). O alvo principal da ação do ACTH é o córtex adrenal, onde estimula a produção e secreção de glicocorticóides, (AGUILERA et al, 2012) (figura 2).

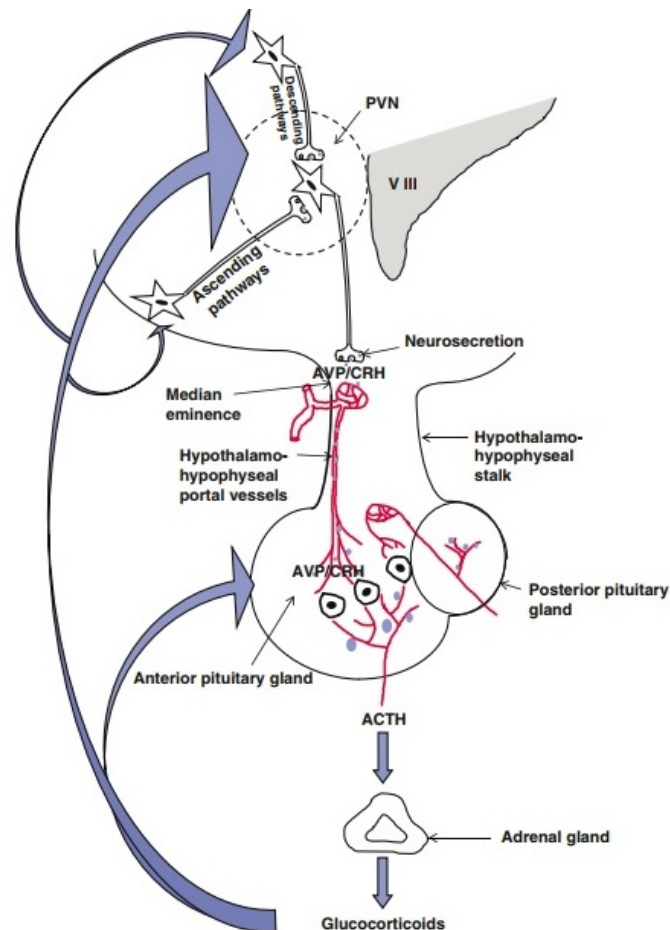


Figura 2 – Eixo HPA; Fonte: Buckingham, 2009.

A glândula adrenal, alvo final da ativação do eixo HPA, compreende duas zonas principais: o córtex (local de produção de glicocorticóides) e a medula (fonte de catecolaminas, produto final da estimulação do sistema nervoso autônomo) (AGUILERA et al, 2012). O córtex é anatomicamente e funcionalmente dividido em três zonas: a zona glomerulosa (camada mais externa), que produz mineralocorticóides, sendo o principal a aldosterona, responsável pela reabsorção de sódio. A função zona glomerulosa está sob o controle do sistema renina-angiotensina, mas durante o estresse agudo também responde ao ACTH; a zona fasciculata (camada intermediária), que produz glicocorticóides sob o controle de ACTH. Em várias espécies, incluindo seres humanos, primatas não humanos e espécies bovinas, o cortisol é o glicocorticóide dominante, enquanto em roedores é a corticosterona (AGUILERA et al, 2012); zona reticular (camada mais interna), responsável pela produção dos androgênios.

Embora as respostas agudas do eixo HPA ao estresse sejam rápidas e transitórias, as respostas de ACTH e corticosterona¹ durante o estresse crônico ou repetido variam de acordo com a intensidade, a frequência e a capacidade de controlar o estresse (AGUILERA et al, 2012) (Figura 3). Em alguns casos, as respostas são sustentadas e, em outros, há habituação ou dessensibilização apesar da persistência do estímulo (AGUILERA, 1994). Na maioria das situações de estresse crônico, há aumento da produção de ACTH e glicocorticóides em resposta a um estressor heterotípico (ou novo), mesmo que haja habituação para o estressor primário (AKANA; DALLMAN, 1997; AGUILERA, 1994).

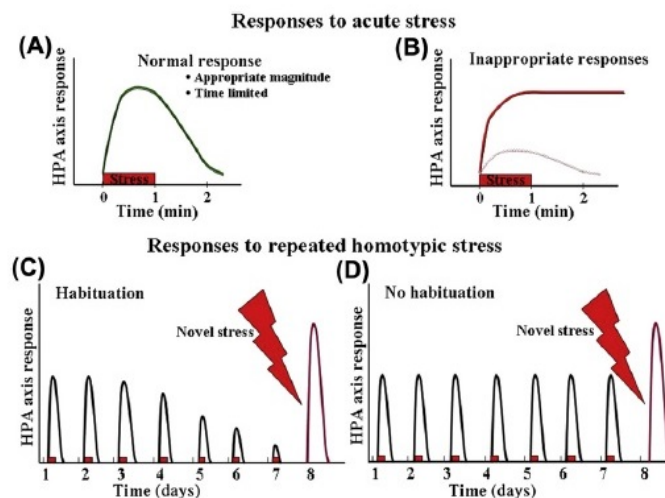


Figura 3 - Representação simplificada das respostas dos eixos HPA ao estresse agudo e repetido. Durante o estresse agudo, as respostas de ACTH e glicocorticóides são rápidas e marcadas, mas transitórias, retornando aos níveis basais, mesmo na presen-

¹ Referindo-se a estudos com roedores (AKANA; DALLMAN, 1997; AGUILERA, 1994, 2012)

ça de um estímulo persistente (A). Dependendo do contexto do estresse e do *background* genético, a geração de respostas ao estresse, sustentadas ou insuficientes, pelo eixo HPA pode levar à patologias devido ao CRH e glicocorticóides excessivos ou insuficientes (B). Durante o estresse repetido há dessensibilização das respostas, dependendo da natureza e intensidade desse estresse repetido, mas há uma capacidade hiper-responsividade a um novo estímulo (indicado pela seta vermelha) (C). Estressores físicos e crônicos (dor intensa, perda de sangue, hipoglicemia) não causam habituação e também apresentam hiper-responsividade a um estresse novo (D). A duração do estresse é representada pelas barras vermelhas. **Fonte: Aguilera et al, 2012**

1.4.1.1 Cortisol

Sob condições basais, a secreção de cortisol exhibe um ritmo circadiano de 24 horas, em que as concentrações são mais elevadas ao acordar e diminuem lentamente, atingindo seu menor nível no período noturno (GALLAGHER, 2006), e é controlada por um feedback negativo em que o cortisol inibe a produção de CRH e ACTH (BESNIER, 2017). O principal sítio de ação do feedback negativo ocorre na pituitária, onde os glicocorticóides inibem a secreção de ACTH e a transcrição do POMC. Além da hipófise, o feedback dos glicocorticóides regula a atividade dos neurônios do CRH hipotalâmicos, em última instância, controlando os níveis basais de ACTH e a capacidade de resposta do eixo HPA ao estresse no nível central. Há evidências de que os glucocorticóides inibem a expressão e liberação direta de CRH pelo NPV, mas os efeitos mais importantes são mediados por receptores localizados em estruturas límbicas (AGUILERA, 2012).

O controle do eixo HPA por *feedback* negativo no hipotálamo ocorre através de receptores específicos: receptores glicocorticóides (GR – tipo II) e mineralocorticóides (MR – tipo I), os quais estão situados nas próprias regiões do eixo ou em outros sítios do sistema nervoso central (SNC), como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal (STECKLER; NALIN; REUL, 2005). Os MR têm alta afinidade ao cortisol e, quando ativados, podem regular o eixo em situações basais nas quais há pouca liberação de cortisol. Já os GR, de baixa afinidade, encontram-se parcialmente ativados nessas situações. No entanto, quando há grande liberação de cortisol, ou seja, em situações de estresse os GR parecem tornar-se totalmente ocupados (DE KLOET; OITZL; JOELS, 1999). Na circulação humana, aproximadamente 75% do cortisol é ligado a proteínas, enquanto o restante, não ligado, permanece biologicamente ativo (STAUFENBIEL et al, 2013).

Através da interação com seus receptores, o cortisol é fundamental para a sobrevivência em situações de estresse agudo, por aumentar o aporte de oxigênio e glicose nos músculos, inibir

os sistemas reprodutivo, digestivo e imunológico, promover a analgesia e ativar o sistema nervoso periférico (SAPOLSKY, 2000). Além disso, é essencial para o desenvolvimento, plasticidade e sobrevivência neuronal (REAGAN; MCEWEN, 1997). No entanto, em situações de estresse crônico, a alta liberação de cortisol pode levar a outras alterações no eixo HPA. O cortisol em excesso impede a entrada de glicose na célula, aumenta a concentração de cálcio livre no citosol e a produção de espécie reativa de oxigênio. Tais efeitos podem levar à apoptose neuronal, sobretudo no hipocampo, região com altas concentrações de receptores de cortisol (REAGAN; MCEWEN, 1997). Consequentemente, sua função pode ficar temporária ou permanentemente prejudicada, dependendo da extensão do dano causado (DE KLOET; OITZL; JOELS, 1999). Conforme citado anteriormente, o hipocampo é uma importante região no controle do *feedback* negativo do eixo HPA. Uma vez que essa região esteja atrofiada, em decorrência de apoptose neuronal, o *feedback* negativo pode tornar-se prejudicado, levando à grandes concentrações basais de cortisol. Esse hipercortisolismo também pode ser resultante de uma redução da sensibilidade e densidade do número de receptores MR e GR causada pela liberação excessiva de cortisol com o estresse crônico (STECKLER; NALIN; REUL, 2005).

Por outro lado, o estresse crônico também pode levar ao hipocortisolismo, o qual pode ser determinado por algumas alterações fisiológicas: redução da síntese ou liberação de CRH ou ACTH; aumento na sensibilidade dos receptores acentuando o mecanismo de *feedback* negativo do cortisol e diminuição da disponibilidade de cortisol livre (FRIES et al., 2005). Portanto, tanto o hiper- quanto o hipocortisolismo podem estar associados ao estresse crônico, como consequentes distúrbios de mau funcionamento do eixo HPA, e têm sido investigados em diversas patologias (SAPOLSKY, 2000).

1.4.1.2 Deidroepiandrosterona

O ACTH também estimula a liberação da deidroepiandrosterona (DHEA) no ritmo circadiano e, após ser sintetizada pela zona reticulada da adrenal, a DHEA é liberada na corrente sanguínea e então, convertida em androgênios ou estrogênios (KROBOTH et al, 1999). A DHEA é secretada tanto na forma livre quanto na forma sulfatada (DHEA-S), sendo a DHEA-S o produto mais abundante presente nas adrenais (KROBOTH et al, 1999). Uma vez na circulação, a DHEA-

S pode ser metabolizada de volta a DHEA por sulfidrolases presentes em tecidos periféricos e nas adrenais. Em torno de 64% e 74% da produção diária de DHEA-S é convertida em DHEA em mulheres e homens, respectivamente, mas apenas cerca de 13% da DHEA é metabolizada de volta à DHEA-S (MANINGER et al, 2009). O DHEA e DHEA-S têm sido encontrados no SNC, no entanto, esses esteroides não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. Existe a hipótese de que, no SNC, as células da glia seriam capazes de sintetizar esteróides *de novo* – a partir do colesterol e independente da produção periférica ou mesmo a partir de precursores periféricos – e por isso são chamados de neuroesteróides (MANINGER et al, 2009).

A ação do DHEA tem efeitos no aumento da densidade mineral óssea e da massa magra, diminuição da gordura subcutânea e da resistência à insulina, aumento da libido e sensação de bem-estar, além de diminuir sintomas de depressão e ansiedade (MANINGER et al, 2009). Possui ainda efeito neuroprotetor, por aumentar a sobrevivência neuronal e a neurogênese, além de modular a síntese e a liberação de catecolaminas (PÉRIZ-NERII et al, 2008). Os estudos mostram que o DHEA é também liberado em situações de estresse, porém a razão pela qual é liberado ainda não está clara. A hipótese promovida por estudos iniciais é de que sua ação no estresse teria um efeito antiglicocorticoide, protegendo contra a neurotoxicidade da corticosterona tanto *in vivo* como *in vitro* (MANINGER et al, 2009). Sugeriu-se que o DHEA reduz a responsividade do tecido alvo dos glicocorticóides por meio de *downregulation* dos receptores correspondentes. No entanto, os mecanismos desta ação no nível celular ainda não são claros (FRIESS et al, 2000).

1.4.2 Alterações no transtorno de pânico

O funcionamento do eixo HPA é um campo de pesquisa dentro da psiquiatria e, tanto a hipo- como a hiperatividade do eixo HPA, medidos em nível de cortisol, foram encontradas em diferentes transtornos mentais (STAUFENBIEL et al, 2013). A disfunção do eixo HPA em transtornos mentais pode não ser uma consequência desses distúrbios *per se*, mas a manifestação de anormalidades neurobiológicas persistentes, que predispõem ao seu desenvolvimento dependendo de combinações específicas de exposição ao estresse. Essa disfunção contínua do eixo HPA, para hiper- ou hipoatividade, pode ter impactos adversos no bem-estar mental e físico (ELNAZER; BALDWIN, 2014).

O eixo HPA exposto ao estresse crônico mostra tanto habituação quanto facilitação. Quando o mesmo estressor (homotípico) é transmitido repetidamente observa-se a diminuição de

glicocorticóides em resposta ao estímulo. A facilitação está presente quando sujeitos repetidamente expostos a um estímulo são apresentados a estressores novos (heterotípico) – em tal situação, observa-se um grande aumento nos níveis de glicocorticóides (HERMAN et al, 2005).

Ainda não está claro como o eixo HPA está envolvido na fisiopatologia do TP. Vários estudos utilizando diferentes métodos de investigação foram realizados em pacientes: com diferentes graus de doença; em diversos períodos do dia; durante a ocorrência de um AP ou não; mensuração do cortisol total ou livre no plasma, saliva ou urina, o que levou a resultados inconclusivos e incomparáveis. (ERHARDT, 2006).

Algumas pesquisas sugerem que indivíduos com TP tendem a apresentar níveis basais de cortisol plasmático (ROY-BYRNE et al, 1986; GOLDSTEIN et al, 1987), urinário (BANDELOW et al, 1997) e salivar (BANDELOW et al, 2000; VREEBURG et al, 2010), aumentados, assim como ocorre em pacientes deprimidos (YOUNG; GALLAGHER; PORTER, 2002). Em várias outras pesquisas, os níveis basais plasmáticos (WOODS et al, 1988; BRAMBILLA et al. 1992, 1995; SIEGMUND et al. 2011) e urinário (UHDE et al. 1988) de cortisol não foram elevados.

Em estudos que utilizam o teste de supressão com dexametasona (TSD), a maior parte indica que os pacientes com TP respondem normalmente ao teste, assim como os controles, com a supressão do eixo (ROY-BYRNE et al, 1986; GOLDENSTEIN et al, 1987; VREEBURG et al, 2010), mesmo que em alguns deles os níveis de cortisol basal, antes do teste, estivesse mais alto quando comparado aos controles (GOLDENSTEIN et al, 1987; VREEBURG et al, 2010).

Em um estudo longitudinal (VREEBURG et al, 2013) foi avaliado se os níveis de cortisol salivar poderiam prever o curso de depressão e transtornos de ansiedade ao longo de 2 anos. Os dados foram retirados do *Netherlands Study of Depression and Anxiety* (NESDA), um grande estudo de coorte no curso de transtornos depressivos e de ansiedade. Os dados do *baseline* foram obtidos de setembro de 2004 a fevereiro de 2007 e, após dois anos (outubro de 2006 a abril de 2009), uma avaliação de acompanhamento presencial foi realizada. A avaliação no *baseline* incluiu avaliação de características demográficas e pessoais, uma entrevista psiquiátrica diagnóstica padronizada, avaliação médica e coleta de amostras de saliva. Neste estudo, apenas os indivíduos sintomáticos no mês anterior ao *baseline*, com diagnóstico de depressão ou ansiedade há 6 meses e que confirmaram ter os sintomas no mês anterior à avaliação inicial, através do *Composite Interview Diagnostic Instrument* (CIDI) ou do *Life Chart Interview* (LCI), foram incluídos. O curso

dos transtornos depressivos e de ansiedade foi determinado usando duas fontes principais de dados coletadas durante a avaliação de acompanhamento de 2 anos: a entrevista do CIDI e a entrevista de LCI. A entrevista do CIDI determinou a presença de distúrbios depressivos e de ansiedade classificados pelo DSM-IV durante o tempo entre a avaliação inicial e a avaliação de seguimento de 2 anos. Para todas as pessoas com sintomas de depressão ou ansiedade detectados na entrevista do CIDI, o LCI foi completado. Esta avaliação usa um método de calendário para determinar os eventos da vida durante o período de acompanhamento de 2 anos, com o objetivo de atualizar a memória e, em seguida, avaliar, separadamente, a presença de sintomas de depressão e ansiedade em cada mês durante esse período. Este estudo foi o primeiro a examinar medidas diversas de cortisol salivar e o curso de 2 anos de distúrbios depressivos e ansiosos. No *baseline*, 73,5% dos entrevistados mostraram um aumento do cortisol na primeira hora após o despertar (CAR– resposta do cortisol ao despertar), com um aumento médio de 10,4 nmol/l (ou 80,3%). Entretanto, os resultados indicaram que aqueles que apresentaram uma menor resposta do cortisol ao despertar, ou seja, um CAR mais baixo tendem a ter um risco aumentado de um curso crônico e desfavorável de depressão e/ou transtornos de ansiedade ao longo de 2 anos (figura 4).

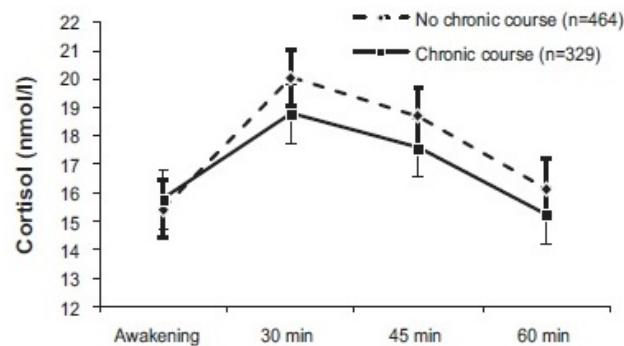


Figura 4 - Níveis iniciais de despertar do cortisol de 1h para pessoas com e sem curso crônico após dois anos; Fonte: Vreeburg et al, 2013.

A hipótese é que, após longos períodos de estresse (psicológico ou físico), o eixo HPA se torna menos responsivo através de *downregulation* dos receptores de CRH na hipófise, resultando em menor nível de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol.

Em estudos anteriores (VREEBURG et al, 2009ab) observaram que um maior CAR estava associado à presença de transtorno depressivo maior e TP com agorafobia. Talvez um CAR

mais alto esteja associado ao aparecimento de transtorno depressivo e/ou TP com agorafobia e um CAR mais baixo com o curso desfavorável desses distúrbios.

Em pacientes adultos com TP, as respostas do eixo HPA ao estresse leve (STONES et al, 1999) e ao teste combinado de supressão com dexametasona com injeção de CRH (DEX/CRH) foram reduzidas (PETROWSKI et al, 2010, 2012). Esses achados sugerem que o eixo HPA se torna progressivamente menos sensível em pacientes com TP, provavelmente devido à exposição repetida a AP (GRAEFF, 2007). Curiosamente, os pacientes com TP com duração da doença maior que dois anos apresentaram reatividade do eixo HPA (liberação maior de cortisol em resposta ao CRH) notavelmente maior que os pacientes que sofrem de TP por dois anos ou menos (PETROWSKI et al, 2012). Existe uma possibilidade de que os pacientes com TP com maior tempo de doença tendam a desenvolver uma hiperatividade do eixo HPA (PETROWSKI et al, 2012).

Em um estudo (PETROWSKI et al, 2013) com estimulação do estresse psicossocial (TSST-Trier Social Stress Test), o ACTH, o cortisol plasmático total e o cortisol salivar aumentaram significativamente em pacientes com TP e controles saudáveis, entretanto, os pacientes com TP apresentaram resposta menor do cortisol no plasma e na saliva em relação aos controles saudáveis. Os autores sugerem que pacientes com TP desenvolvem hipo-responsividade do eixo HPA ao longo do tempo, como resultado de um *down-regulation* dos receptores pituitários para o CRH ou diminuição da sensibilidade adrenocortical ao ACTH (PETROWSKI et al, 2013).

Em pacientes com TP sob provocação por infusão de lactato ou inalação de CO₂, nenhum aumento de cortisol foi encontrado durante o AP (WOODS et al 1988; HOLLANDER et al, 1989; TARGUM, 1992). Por outro lado, a administração oral de fenfluramina provocou um aumento de cortisol comparável aos dos controles (TARGUM, 1992). É concebível que as diferenças na resposta do cortisol observadas entre a infusão de lactato e o teste com fenfluramina possam refletir diferentes mecanismos fisiológicos subjacentes a cada um desses estímulos ansiogênicos. O lactato produz AP súbitos e inesperados, por isso não levaria à ativação do HPA. A fenfluramina, por outro lado, é precedida por ansiedade antecipatória e percepção crescente de medo e perda de controle durante o teste, o que pode contribuir para a ativação do HPA, como reflete a elevação do cortisol.

Durante os APs espontâneos foram demonstrados níveis elevados de cortisol no plasma (CAMERON, 1987) e em amostragens de saliva (BANDELOW et al, 2000). Neste estudo, duran-

te os APs espontâneos houve uma elevação sutil, mas significativa dos níveis de cortisol na saliva, em comparação com os níveis obtidos 24 horas depois. Além disso, percebeu-se que os níveis de cortisol dos indivíduos já estavam elevados no primeiro ponto de medição (primeiros 5 minutos do AP). Não está claro se essa elevação reflete um aumento antecipatório do cortisol que está presente antes que o paciente perceba que um AP está ocorrendo ou se é devido ao tempo decorrido entre o paciente tomar consciência do ataque e se preparar para a amostragem de saliva (BANDELOW et al, 2000). Tal achado, no entanto, contrasta com diversos outros estudos. Em uma revisão da literatura (GRAEFF et al, 2005), foram estudados hormônios do estresse medidos durante AP espontâneos ou durante AP experimentalmente induzidos por vários agentes panicogênicos. Os resultados demonstraram que AP espontâneos, assim como os induzidos por agentes panicogênicos seletivos (tais como lactato e dióxido de carbono), não ativam o eixo HPA.

Em relação à DHEA, são poucas as pesquisas que estudam a relação deste hormônio com o TP. Em homens sem transtornos psiquiátricos foi observado um aumento de 60% de DHEA salivar, comparado ao valor no *baseline*, no estresse agudo psicossocial, após a aplicação do TSST (IZAWA, 2008). Estudos em adultos e adolescentes diagnosticados com depressão, comparado a controles normais, sugerem que a depressão maior está associada a menores concentrações da DHEA (KROBOTH et al, 1999). Maiores concentrações de DHEA-S foram associadas com menores sintomas depressivos, independente da idade (MANINGER et al., 2009). Em homens com TP foi observado o aumento da DHEA (BRAMBILLA et al, 2005), porém em um estudo somente com mulheres não houve diferenças nos níveis da DHEA entre TP e controles saudáveis (BRAMBILLA et al, 2003). Em um estudo com pacientes com TP, de ambos os sexos, foi observado o aumento da relação DHEA-S/Cortisol (FAVA et al, 1988). Esse estudo de Fava et al. foi o primeiro a usar essa proporção em pacientes psiquiátricos, anteriormente foi utilizada como índice de função adrenocortical em pacientes com problemas endocrinológicos. Um estudo com o agente panicogênico pentagastrina, em pacientes com TP, revelou um aumento da DHEA no plasma após a indução dos sintomas de pânico comparados a voluntários saudáveis (TAIT et al, 2002).

É bem estabelecido que as situações de estresse agudo ativam o HPA, levando a elevação do cortisol e DHEA, no entanto ainda não está claro se esse mesmo tipo de alteração ocorre em transtornos mentais que provocam um estado crônico de estresse, como o TP. Tendo em vista as inúmeras divergências quanto às alterações do eixo HPA em pacientes com TP, o terceiro artigo

teve como objetivo avaliar os níveis de cortisol e DHEA em pacientes. Além de verificar se os sujeitos com TP têm nível de cortisol e DHEA mais elevados que os controles, também tentamos estabelecer uma relação entre a sintomatologia do TP e esses hormônios.

2. Desenvolvimento

Os estudos e pesquisas realizados durante o período do mestrado resultaram em 3 textos, sendo que 2 são artigos publicados ou aceitos para publicação em periódicos e um artigo ainda em preparação para publicação.

Os textos completos são apresentados a seguir:

Artigo 1- Laboratory, clinical and therapeutic features of respiratory panic disorder subtype;

Artigo 2 – Personality traits in panic disorder patients with and without comorbidities;

Artigo 3 – Salivary dehydroepiandrosterone and cortisol in panic disorder.

2.1. Artigo 1

Laboratory, clinical and therapeutic features of respiratory panic disorder subtype

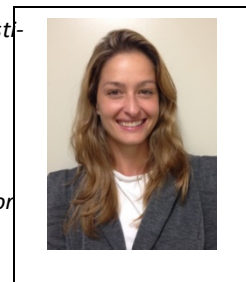
Laboratory, Clinical and Therapeutic Features of Respiratory Panic Disorder Subtype

Morena M. Zugliani^{*,1}, Rafael C. Freire¹, Giampaolo Perna², Jose A. Crippa³ and Antonio E. Nardi¹

¹Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro. National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), Brazil

²Department of Clinical Neurosciences, San Benedetto Hospital, SuoreOspedaliere, Italy

³Department of Neuroscience and Behavior, Faculty of Medicine, University of São Paulo. National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), Brazil



Abstract: *Objective:* It is our aim to elaborate on the new developments in regard to the respiratory subtype (RS) of panic disorder (PD) since it was first described. We will present psychopathological features, diagnostic criteria, genetic and physiopathological hypotheses, as well as therapeutic and prognostic characteristics.

Method: Two searches were performed in the Thomson Reuters Web of Knowledge (<http://wokinfo.com/>): 1 - search terms: "panic disorder" AND ("respiratory symptom" OR "respiratory symptoms" OR "respiratory subtype" OR "respiratory panic" OR "cardiorespiratory"); 2 - all articles citing Briggs and colleagues' 1993 article "Subtyping of Panic Disorder by Symptom Profile" (Br J Psychiatry 1993;163: 201-9). Only those articles involving human subjects and written English were included.

Results: In comparison with patients of the non-respiratory subtype (NRS), RS patients showed greater familial history of PD, and higher comorbidity rates for anxiety disorders and depressive disorders. These patients were also more sensitive to CO₂, hyperventilation and caffeine.

Conclusion: Certain characteristics, such as heightened sensitivity to CO₂ and the higher incidence of a family history of PD, clearly distinguished the Respiratory Subtype patients from the Non-Respiratory. Nonetheless, some studies failed to demonstrate differential responses to pharmacological treatment and CBT across the subtypes. RS patients seem to respond faster than NRS to pharmacological treatment with antidepressants and benzodiazepines, but more studies are needed to confirm this finding.

Keywords: Caffeine, comorbidity, dyspnea, hypercapnia, hyperventilation, nocturnal panic attacks, respiration, respiratory tract diseases.

1. INTRODUCTION

Panic Disorder (PD) can be defined as experiencing unexpected recurring episodes of panic attacks (PA) along with concerns about having other PA, whereby the subject often worries about the consequences of PA or suffers significant behavioral changes related to the PA [1]. According to the DSM-5, a panic attack may be expected or unexpected, and is defined as being a sudden episode of intense anxiety and fear with a number of symptoms [1]. However, the heterogeneity among panic symptoms indicates that there may be distinct PD subtypes [2, 3] such as respiratory, cardiovascular or gastrointestinal; as proposed by Klein [4] and others [5], based on the most prominent symptoms occurring during a typical PA. Distinct groups of symptoms suffered by PD patients may have an association with specific clinical courses, sensitivity to respiratory tests, and efficacy of pharmacological treatment [6]. Also, the diverse clinical presentations of PD may reflect the distinct pathways producing PD [7].

Although there are a number of similarities between PA and common fear reactions, there are also distinct psychopathological and neurobiological differences [8]. For instance, in PA there is a marked feeling of air hunger, which is not normally being

associated with fear as a result of external danger. Another important difference, demonstrated clinically and in PD challenge studies [8], is that PA fail to cause activation of the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis. Furthermore, a great deal of research has been done on the connection between panic disorder and the respiratory system [4, 9-11]. Some of these studies have indicated that PD patients may suffer from subclinical respiratory abnormalities [11-14], as well as the fact that patients with respiratory diseases are prone to developing panic disorder and agoraphobia [15-17]. There are also findings which point to a link between abnormalities in the respiratory control centers and the physiopathology of PD [4, 18]. Klein [4] proposed that spontaneous PAs happens when a lack of useful air is signaled by the brain suffocation monitor, thereby acting as a hyper-sensitive alarm system.

*Address correspondence to this author at the Rua Doutor Souza Lopes, casa 7, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Zip code: 22231-060, Brazil; Tel: +55 21 2551 2099; Fax: +55 21 2521 6147; E-mail: morezugli@gmail.com

against suffocation. However, such a dysfunction would cause an individual to be susceptible to PA as episodes of "false suffocation alarms" [4]. Several studies indicate that patients suffering distinct respiratory symptoms differ in their responses to respiratory and non-respiratory challenges, when compared to PD patients without such prominent symptoms [19-22].

In the studies of Briggs *et al.* [6], Roberson-Nay *et al.* [2, 3] and other authors [7, 19] there is a great deal of evidence to indicate that patients with prominent respiratory symptoms during PA may represent a distinct PD subtype which is stable through time. Briggs and colleagues studied 1,034 PD patients' accounts of their most recent severe PA [6] and separated the patients into two groups, based on the presence of prominent respiratory symptoms. Patients considered as being RS showed at least four of the following symptoms: Fear of death, pain/discomfort in the chest, breathlessness, paresthesias, and the sensation of choking. Those considered as suffering more natural PAs, who also seemed to respond better to antidepressants, belonged to the RS group. Those having more situational PAs, who showed a better response to benzodiazepines, were part of the NRS group [6].

In this systematic review the authors summarized the most relevant findings regarding the RS since its first description in 1993[6]. The purpose was to discuss the psychopathology, demographic and clinical features, psychological factors, neurobiological factors and treatment of the respiratory subtype.

2. METHOD

On September 8, 2014, two searches were made in the Thomson Reuters Web of Knowledge (<http://wokinfo.com/>). In the first search the terms used were: "panic disorder" AND ("respiratory symptom" OR "respiratory symptoms" OR "respiratory subtype" OR "respiratory panic" OR "cardiorespiratory"). The second search was a list of articles that cited the article by Briggs *et al.* [6]. Only articles with human subjects and in English were included. Reviews, proceedings, editorial materials, book chapters and meeting abstracts were not included. We have merged the first and the second search. The two searches were then merged and in order to be included in this review, the articles had to fall into at least one of the following categories: (1) articles comparing RS and NRS patients; (2) articles looking for correlations between the respiratory subtype or respiratory symptoms and other variables; (3) PD symptom cluster analysis including respiratory symptoms.

3. RESULTS

In the first reference list, made with the keywords mentioned in the methods section, there were 94 articles. The second reference list, with 90 articles, was composed of articles citing the study of Briggs *et al.* After merging the two lists 148 articles remained. From this list, the authors selected 43 articles to be included in the results section of this review.

3.1. Psychopathology

In 1993, Briggs *et al.* [6] studied the psychopathology of PD and discovered a frequent incidence of respiratory symptoms. A principal component analysis separated two symptom groups: the non-respiratory symptom group, which included 8 PD symptoms; and the respiratory symptom group, which included fear of death, breathlessness, paresthesias, pain/discomfort in the chest and a sensation of choking. The NRS group incorporated most symptoms of the PD and an overall severity factor was taken into consideration. A different PD subtype was determined by the symptoms from the second group, and another subtype was thus defined through the absence of such symptoms. When at least 4 of the 5 symptoms from the respiratory symptom group were present, the RS was defined; otherwise the RS was absent [6]. Bandelow *et al.* [23] performed an oblique principal component cluster analysis on a sample of 330 PD patients from 14 centers from 6 different countries and his findings were almost identical to those of Briggs *et al.* [6]. It was shown that there was a latent tendency towards symptoms such as fear of death, pain/discomfort in the chest, tingling or numbness, dyspnea and choking/suffocation. Patients showing at least 4 of these symptoms suffered fewer situational PA and appeared to have episodes of a more spontaneous nature [23].

Factor and group analyses were performed by Shioiri *et al.* [24] among a Japanese sample of 207 PD patients and a distinct RS was not found. The respiratory symptoms were not together, they were divided in two different groups [24]. Also, in the study from Rees *et al.* [25] the five respiratory symptoms were not grouped together. The authors made a principal component analysis of a sample of 153 PD patients and identified five components of somatic symptoms. Component one included choking and shortness of breath, component five consisted of chest pain and numbness. The other PD somatic symptoms were distributed across the other three components [25]. Two studies [26, 27] have shown that cardiorespiratory symptoms were frequently present among Spanish PD patients. In both studies the factor analysis grouped together the symptoms breathlessness/dyspnea, fear of death and pain/discomfort in the chest, although in the study of Marquez *et al.* [27] the choking sensation was also included in this cluster. In the study by Segui *et al.* [26] trembling, palpitations and paresthesias were added to the cardio-respiratory cluster along with fear of dying, chest pain and dyspnea.

Three factors were recently identified in a later study [28] by factor analysis: the cognitive, with fear of going mad or suffering loss of control and derealization; the autonomic/somatic including dizziness, perspiration, tremors, nausea, chills/hot flushes; and cardio-respiratory, involving palpitations, pain in the chest, breathlessness, choking, sensations of numbness and fear of death. The cardio-respiratory dimension was found to be associated with agoraphobic avoidance and severity of panic in multiple regression analyses, while those suffering from interference in daily life, mainly with panic preoccupation, were linked to autonomic/somatic and cognitive subscales [28].

A multicentric study [29] conducted in Europe indicated that the lifetime prevalence of PA with “sensation of shortness of breath” (PASB) was 6.77%, while the lifetime prevalence of PA without this symptom was 3.14%, the 12-month prevalence of these PA were 2.26% and 1% respectively. The prevalence of PASB was significantly higher in Spain and Italy, compared to France, Belgium, Germany and the Netherlands. The PASB was also associated to “any chronic physical condition” and to high use of health services due to mental health problems [29].

Roberson-Nay and Kendler [2] examined panic symptoms across four samples from epidemiologic studies and one sample from a clinical study with the aim of determining if patients with PD have a tendency to co-vary within distinct subgroups as a function of symptomatic similarity. Examination of panic symptoms from the Epidemiological Catchment Area (ECA), Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders (VATSPSUD) and the Cross-National Collaborative Panic Study (CNCPS) revealed two very distinct groups. The first group was differentiated by its prominent respiratory symptoms as well as higher incidence across a number of other symptoms of PD, while the other group was characterized by its low endorsement rates in regard to respiratory symptoms of panic but high endorsement of non-respiratory. The analysis of samples from the National Comorbidity Study (NCS) and the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) were also in agreement with the findings from Briggs *et al.* [6], with only slight differences [2].

With the exceptions of the studies from Bandelow *et al.* [23] and Roberson-Nay and Kendler [2], other studies involving factor analysis [24-28] failed to reproduce the precise respiratory symptom distinction described by Briggs *et al.* [6], although there were still many similarities. These

disparities may occur as a result of uneven sampling or reduced numbers within the sample. A further possibility in relation to elucidation for this phenomenon is that certain factors such as cross-cultural samples or hereditary influences could have had an effect on the prevalence of panic symptoms in different samples, affecting the PD subtyping.

3.2. Demographic and Clinical Features

It has also been shown in studies of Demographic and clinical features, that RS PD patients, according to the criteria of Briggs *et al.* [6] have specific demographics and clinical aspects.

Some research indicated that in PD patients in the RS there is a higher age of onset [19, 30], although other studies indicated the opposite [21, 31], while another recent study found no difference between the subtypes regarding age of onset [3]. Studies comparing the RS with the NRS have not found any significant difference in regard to gender, occupation, marital status or education [3, 21].

Several studies indicated a higher degree of family history of PD for RS patients, compared to NRS patients [21, 32, 33] (Table 1).

Previously, some studies indicated that the NRS had more comorbidity with major depression [32, 33] and found no differences between the subtypes regarding comorbidity with agoraphobia and other anxiety disorders [31, 34, 35]. A recent analysis of a large epidemiologic sample (NESARC) demonstrated that, compared to NRS patients, RS patients showed greater comorbidity with agoraphobia, specific phobias, social or generalized anxiety disorder and major depression [3]. In the same study [3], an analysis of a clinical sample (CNCPS) identified only specific phobias and major depression as comorbidities associated with the RS (Table 1).

Table 1. Clinical variations from the respiratory subtype to the non-respiratory subtype.

Evidence Type	RS	NRS	Reference
Family history of PD (%)	62.1-75.7	28.6 - 35.3	Freire <i>et al.</i> (2008), Nardi <i>et al.</i> (2003), Nardi <i>et al.</i> (2005).
Comorbidity			
With agoraphobia (OR/95% CI)	2.16 (1.51-3.11)**		Roberson-Nay <i>et al.</i> (2012) ^a .
With GAD (OR/95% CI)	3.31 (2.16-5.08)**		Roberson-Nay <i>et al.</i> (2012) ^a .
With SAD (OR/95% CI)	1.78 (1.29-2.49)**		Roberson-Nay <i>et al.</i> (2012) ^a .
With specific phobia (OR/95% CI)	1.88 (1.40-2.54)**		Roberson-Nay <i>et al.</i> (2012) ^a .
With major depression (OR/95% CI)	2.00 (1.16-3.45)*		Roberson-Nay <i>et al.</i> (2012) ^a .
Scores on Scales of PD Severity			
Clinical Global Impression (median)	5**	4**	Valenca <i>et al.</i> (2002).
Anxiety Sensitivity Index (mean/SD)	35.1 (13.2)*	29.5 (13.2)*	Onur <i>et al.</i> (2007).
Panic-Agoraphobia Spectrum Scale (mean/SD)	65.2 (14.3)**	55.6 (17.2)**	Onur <i>et al.</i> (2007).
WHOQOL ^b (mean/SD)	64.3 (15.2)*	48.1 (19.9)*	De-Melo-Neto (2009).

PD = Panic Disorder; SAD = Social Anxiety Disorder; GAD = Generalized Anxiety Disorder; RS = Respiratory Subtype; NRS = Non-Respiratory Subtype; OR = Odd Ratio; 95% CI = 95% Confidence Interval; SD = Standard Deviation; WHOQOL = World Health Organization Quality of Life scale. *P ≤ 0.05. **P ≤ 0.01. ^aOnly the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) sample.

^bThe difference between the two subtypes was only in the psychological domain.

Higher rates of alcohol consumption [21] and cigarette smoking [19] for RS patients were found by some authors, when compared to the NRS, although other studies failed to show these disparities [3, 34-36]. Another study [37] recently discovered a negative connection between the RS and neuroticism, while other PD subtypes were not correlated to this personality trait.

It is not clear if the RS is associated only with spontaneous PA [6, 23], both spontaneous and situational PA [20] or if there are no differences between the subtypes regarding the types of PA [3].

There is also controversy as to whether or not the RS correlates with nocturnal panic attacks (NPA). These occur, usually after 2 to 3 hours of sleep, when the subject suddenly wakes up with anxiety, a sensation of fear and physical symptoms [38]. During these attacks, marked respiratory symptoms such as breathlessness or dyspnea [38], chest pains, a sensation of choking, paresthesias and fear of death arise [39]. 49-69% of PD sufferers experience this kind of episode [40-42]. It is therefore common for PD patients to develop anticipatory anxiety [39], sleep-onset insomnia and phobic avoidance of sleep secondary to the NPA [38]. Sari-soy *et al.* [40] also found patients with NPA showing marked respiratory symptoms. Said patients presented substantially higher levels of chest pain or distress, the sensation of choking, paresthesias, dizziness and fear of loss of control or going mad than those patients without NPA [40]. Despite evidence indicating a correlation between NPA and RS, two more recent research papers [41, 42] failed to demonstrate this correlation.

Compared to the NRS, patients in the RS exhibited higher scores on the Clinical Global Impression (CGI) scale [31], a lengthier period of illness, more severe panic and phobic symptoms [19]. Onur *et al.* [34] detected no subtype distinctions in scores on the Panic Disorder Severity Scale (PDSS) and the Panic and Agoraphobia Scale (PAS). However, on the Anxiety Sensitivity Index (ASI) and the Panic-Agoraphobia Spectrum Scale (PAS-SR), patients in the RS still recorded higher scores. This dissimilarity between the subtypes lay among a number of domains of the PAS-SR, such as “panic-like symptoms”, “agoraphobia”, “reassurance orientation” and “separation sensitivity”. These domains also appear to be statistically discriminative of RS and the NRS [34]. A study [43] using the World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL) showed higher scores in the psychological domain for the RS, compared to NRS patients (Table 1).

Two epidemiological studies [3, 29] indicated that RS patients have a tendency to seek more psychosocial treatment and are often given prescription medicine for symptoms of panic. These findings may explain why there are so many differences between clinical sample and epidemiological studies regarding the RS.

3.3. Psychological Factors

Behavioral sensitization following near-drowning or suffocation incidents may have a significant role in the psychobiology of PD. Research indicates that 19.3% to 33% of PD patients have a history of traumatic suffocation (TSH), while only 6.7% of “normal” controls had TSH [44]. Near-

drowning, torture or rape involving suffocation or choking were some of the many types of traumatic suffocation episode that were reported [44]. In comparing PD patients with and without this background, the authors found a higher prevalence of respiratory symptoms and nocturnal PA in those with TSH, and more symptoms of agoraphobia or cardiovascular symptoms in those patients without such a background [44]. In this comparison no contrasts were presented concerning childhood separation anxiety or familial history of PD [44]. It was discovered in another study that PD patients who had suffered torture suffocation in the past, showed a higher incidence of depression and respiratory symptoms than other patients [45]. TSH patients also presented more posttraumatic stress symptoms on CAPS, the Clinician-Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale, than those without TSH, although this was not statistically significant [45].

Bouwer and Stein [44] put forward the hypothesis that an actual suffocation experience could augment the sensitivity of the suffocation alarm, which would subsequently be more easily activated.

3.4. Biological Factors

3.4.1. Oxidative Stress and Inflammation

There is mounting evidence to indicate that oxidative stress is involved in the development of neuropsychiatric disorders, including schizophrenia, bipolar disorder, depression and PD [46]. The free radicals involved in oxidative stress have short half-lives but may be indirectly evaluated through measurement of the activity of certain antioxidant enzymes like superoxide dismutase (SOD) and catalase or glutathione peroxidase (GSH-Px). The study from Ozdemir *et al.* [46] indicated that SOD and GSH-Px activity was significantly lower in PD patients compared to healthy subjects, but there were no significant differences in the comparison between the RS and NRS. The authors concluded that there is a high level of oxidative stress in PD, regardless of the subtype [46].

There is also evidence of comorbidity between PD and immunological diseases such as asthma, in which there is an increase of T lymphocytes [46]. Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme which is important to the maturation and function of T lymphocytes, as well as being an indicator of cellular immunity. It has been suggested that increased plasma activity of this enzyme occurs in diseases of an inflammatory nature involving a cell-mediated immune response. Ozdemir *et al.* [46] found higher ADA activity in PD patients in comparison with controls. The ADA activity was not significantly different when comparing RS and NRS. High ADA activity indicates that inflammatory processes are present in PD patients and may increase oxidative stress [46].

3.4.2. Genetics

Some studies [21, 32, 33] indicated that RS patients have a higher frequency of familial history of PD compared to NRS, suggesting that genetic factors may play a role in the physiopathology of respiratory PD.

It is also important to study the role of steroid hormones such as progesterone in PD patients with respiratory symptoms because they may have an effect on breathing [35]. Hormonal changes directly influence the regulation of breathing due to changes in the state of excitability of the respiratory center [35]. Progesterone influences ventilatory control while its impact on breath stimulation among healthy male subjects has also been demonstrated [35]. Two progesterone receptor isoforms (A and B) mediated all the principal actions of progesterone [35]. The progesterone receptor gene is located on chromosome 11q22-23, and consists of a number of polymorphic regions, including an ALU insertion polymorphism in intron 7 (PROGINS) and a single nucleotide polymorphism at position +331 (G331A) in the promoter region [35]. Pirildar *et al.* [35] compared RS patients with healthy controls and discovered a trend towards a statistically significant difference ($P=0.06$) in the PROGINS. The healthy subjects were significantly different from the RS and NRS patients regarding the G331A, but no differences were found in the comparison between the RS and NRS [35].

Currently there is insufficient data to determine what role genetics may play in the RS and further study is required.

3.4.3. Respiratory Dysfunction

Asmundson and Stein [47] carried out research on pulmonary function in patients with PD and did not find any respiratory damage, although patients with a low forced expiratory flow, at 50% of a forced expired vital capacity (FEF 50%), were different to patients with high FEF 50%, in regard to panic symptoms. Compared to patients who presented a high FEF 50%, during a PA, those with low FEF 50% had a higher number of strong respiratory and cognitive symptoms, such as breathlessness, a sensation of smothering, giddiness or feeling unsteady, lethargy or tingling sensations, fear of death, loss of control or going mad [47]. It was hypothesized that PD patients with marked respiratory and cognitive symptoms may characterize a different group of PD patients with early manifestation of obstructive pulmonary disease [47]. Pfaltz *et al.* [48] found no differences between PD patients and healthy subjects regarding respiratory frequency, volumes and irregularities in ambulatory monitoring. However, the severity of respiratory symptoms in PD patients was positively correlated with the breath time and the variability of the breath time [48]. There was also a negative correlation between the intensity of respiratory symptoms and an index of rapid shallow breathing [48].

Moynihan and Gevirtz [49] discovered that RS patients showed lower partial pressure of end-tidal CO₂ (PETCO₂) (35.14, SD= 3.89 mmHg) compared to NRS (39.27, SD= 3.33 mmHg) and healthy subjects (39.43, SD= 2.72 mmHg). The PETCO₂ is a measure of the quantity of CO₂ in exhaled air as an indication of the partial pressure of CO₂ in the arterial blood. The low PETCO₂ in RS patients indicates that these patients hyperventilate and eliminate more CO₂ than the subjects in the other two groups [49].

3.4.3. Diagnostic Challenge Tests

Biber and Alkin [19] found that the single-breath 35% CO₂ inhalation induced PA in 79% of patients in the RS,

while just 48% of those in the NRS suffered PA in this respiratory challenge. Valenca *et al.* [31] also found that 93.7% of the RS patients had PA during a double-breath 35% CO₂ inhalation, while only 43.4% of the NRS had PA, indicating increased sensitivity to CO₂ among RS patients. A study with a challenge of 5% carbon dioxide rebreathing [50], had higher numbers of RS patients terminating the procedure voluntarily, compared to the NRS patients. There was also higher respiratory frequency and a greater incidence of suffocation sensations in RS patients, than the other subtype [50]. The respiratory ratio, which is a dimensional construct based on the respiratory subtype, was also positively correlated to carbon dioxide sensitivity [51]. Freire *et al.* [51] found that the respiratory ratio could predict CO₂-induced PA with a sensitivity of 67.7% and a specificity of 65.5%, using a cutoff of 0.437 in the respiratory ratio score. The idea of two marked PD subtypes was reinforced by the differential responses to CO₂ and these findings are also compatible with the theory of false suffocation alarm [19]. Patients in the RS could be oversensitive to CO₂, and any trivial increase in levels of carbon dioxide may be readily misinterpreted as a lack of useful air, causing severe respiratory symptoms as well as other symptoms of PA (Table 2).

In a study by Nardi *et al.* [52] 62.0% of the patients who responded with PA to 35% CO₂ inhalation and breath holding test were in the RS group. Only 30.8% of the non-responders were RS patients [52]. In another study from the same group [53], patients who responded to the double-breath 35% CO₂ inhalation presented more respiratory symptoms - chest pain/discomfort, shortness of breath, paresthesias and feelings of choking - in a typical spontaneous PA compared to non-responders (Table 2).

In another study by Nardi *et al.* [20], PD patients were submitted to two panic provoking challenges with a one-week interval: a double-breath 35% CO₂ inhalation and the ingestion of 480 mg of caffeine. In the CO₂ test, 61.4% of the patients suffered PA, while in the caffeine test only 45.8% had PA. Those who had PA in the caffeine challenge were also sensitive to CO₂, and 76.3% of these patients were in the RS group. Among patients who did not respond to either of the two tests only 37.5% were in the RS group [20] (Table 2).

It was demonstrated in two studies [22, 54] that of those who had PA in the hyperventilation challenge, 75.0% to 75.6% were RS patients. Also 70.0% of the patients sensitive to the breath holding test were in the RS group [22]. In patients sensitive to both tests 72.0% were in the RS group, in those not sensitive to any of these tests only 37.5% were in the RS group [55] (Table 2).

Several other methods are used to provoke PA in PD patients; one of these methods is lactate infusion. Massana *et al.* [56] found that during the infusion, those with the cardiorespiratory subtype had tachycardia and localized sweating, while the "pseudoneurological" PD patients had bradycardia and generalized sweating.

Studies have shown that hypoxic challenge tests also provoke PA in PD patients, similarly to carbon dioxide [30]. RS patients did not differ from NRS patients regarding the level of anxiety and panic symptoms produced by the

Table 2. Sensitivity to respiratory and non-respiratory challenge tests.

Author	Year	N	N Respiratory Subtype	N Non-Respiratory Subtype	Method	OR	95% CI Lower	95% CI Upper	P
Abrams	2006	33	10	23	standardized 5% CO ₂ rebreathing challenge	2.267	0.452	11.349	0.319
Biber	1999	51	28	23	single breath 35% CO ₂ /65% O ₂ mixture	4.000	1.182	13.525	0.025
Freire	2008	117	66	51	35% CO ₂ double-breath challenge	15.500	4.367	55.011	<0.001
					hyperventilation test	0.648	0.273	1.537	0.325
Valença	2002	27	16	11	35% CO ₂ double-breath challenge	18.0	1.722	188.090	0.015
Nardi	2006a	76	39	37	35% CO ₂ inhalation double-breath	3.671	1.337	10.077	0.011
					Breath holding	12.056	4.090	35.528	<0.001
Nardi	2004a	85	52	33	Hyperventilation test	0.847	0.323	2.218	0.736
					Breath holding	1.238	0.435	3.517	0.688
Nardi	2007	83	41	42	Caffeine 480mg	8.861	3.266	24.037	<0.001
					35% CO ₂ inhalation double breath	2.197	0.888	5.431	0.088
Nardi	2006b	91	31	60	35% CO ₂ inhalation double-breath	1.222	0.475	3.138	0.676
Nardi	2004b	88	51	37	hyperventilation test	4.727	1.894	11.794	<0.001

OR = Odd Ratio; 95% CI = 95% Confidence Interval.

challenge. However, the RS group showed more ventilatory irregularities and lower PETCO₂ than the other group [30].

Several studies demonstrated that RS patients are more prone to panic attacks in challenge tests. Regarding sensitivity to CO₂, these patients were more responsive to the 5% rebreathing challenge [50], the 35% single-breath challenge [19], 35% double-breath challenge [21, 31, 52] and the breath holding challenge [22, 52], compared to NRS patients. The RS patients were also more sensitive to the hyperventilation challenge test [21] and to the caffeine challenge test [20]. The differential responses to diagnostic challenge tests seem to be the most relevant feature of the RS (Table 2).

3.5. Treatment

Briggs *et al.* [6] conducted a multicentric, randomized, controlled and double-blind medication trial in 1,034 PD patients. At the beginning of the trial patients had been free of all medication for at least one week, and they were randomized to receive placebo, imipramine or alprazolam. The treatment lasted for 8 weeks and the clinicians were allowed to adjust the dosage according to response or adverse effects. Alprazolam acted faster than imipramine, although, at the endpoint both active drugs were significantly superior to the placebo. Among RS patients, those who received imipramine improved more than those who received alprazolam. Between NRS patients those who received alprazolam improved more [6]. The higher efficacy of serotonergic medications may indicate that the physiopathology of the RS may be linked to a serotonin imbalance. Nardi *et al.* [32] treated 118 PD patients with nortriptyline, with a dosage from 50mg to 150mg per day, for 52 weeks. The RS patients improved faster than the NRS patients, and in week 8 there was a statistically significant

difference in the outcome measures, nevertheless by week 52 both groups had improved equally [32]. In a three-year follow-up study [33] there was also a significantly faster response in the RS patients compared to the NRS patients, both being treated with clonazepam in doses from 1mg to 4mg per day. At the endpoint, three years later, there were no differences between these two groups regarding the efficacy of the treatment [33].

Taylor *et al.* [57] conducted a study on the treatment of PD with cognitive behavioral therapy (CBT) with 22 unmedicated patients who were submitted to 10 weekly CBT sessions with all patients improving. There were no significant differences between those with prominent respiratory symptoms and those without prominent respiratory symptoms. At a 3-month follow-up the improvement obtained previously was maintained [57]. A promising new treatment [58] is the capnometry-assisted breathing therapy, which uses a feedback system based on the PETCO₂. This treatment consists of: educating patients about the role of breathing in PD; correcting problematic respiratory patterns; having them perform different breathing maneuvers with capnometer feedback to experience how changes in breathing affect physiology, symptoms, and mood; teaching them to control PETCO₂ level and respiratory rate; and having them practice breathing exercises daily [58]. PD patients, regardless of the subtype, showed significant improvement with a decrease in PDSS scores after five weekly treatment sessions [58].

These studies indicate that imipramine, alprazolam, nortriptyline and clonazepam are effective medications in the treatment of all PD patients; nevertheless tricyclic antidepressants may be more effective than benzodiazepines in RS patients. Trials with newer drugs are needed to ascertain if these medications produce different improvements in RS and NRS patients. The CBT has proved itself equally effective in RS and NRS patients.

4. DISCUSSION

In the last 20 years the PD RS subtype has been extensively studied by many research teams, and although some findings were replicated in more than one study, but there were also some controversial findings regarding the PD subtypes.

There were significant differences in the prevalence of respiratory symptoms in samples from different studies, indicating that the prevalence of the RS may vary from one population to the other. There is evidence of higher prevalence of choking in Caucasian Hispanic compared to Caucasian non-Hispanic PD patients [59] also, African Americans have greater fear of dying, fear of going crazy and more tingling sensations than European Americans [60], indicating that ethnicity may play a role in the unbalanced distribution of PD symptoms across the populations. Cultural factors cannot be ruled out but the authors believe that the distinct gene pools from the studied populations are the main reason for differences in the prevalence of PD symptoms. The increased risk of PD in RS family members also indicates that genetics play an important role in the physiopathology of this PD subtype. Unfortunately only one study [35] addressed the genetic differences between the RS and NRS and the results were inconclusive. Both genes implicated in anxiety and respiratory function should be investigated in future studies to identify which of these genes may be responsible for the RS.

The RS patients were more sensitive than NRS patients to challenge tests with CO₂ inhalations, hyperventilation, breath holding and caffeine. The differential responses to diagnostic challenges were consistent across several studies indicating that respiratory system dysfunctions may contribute to the physiopathology of the RS subtype. Recent studies indicated that twin siblings and other family members share carbon dioxide sensitivity [61-63], indicating that genetic factors are also important mediators of this phenomenon. Given that RS is associated with CO₂ sensitivity and both features are influenced by genetic factors, it is reasonable to assume that they share at least some genetic characteristics.

RS patients had high comorbidity with agoraphobia, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, specific phobias and major depression. These patients also had higher scores in clinical scales and lower neuroticism scores, compared to NRS. These differences in the clinical presentations of PD, with more comorbidity and more intense PD symptoms, raise the question of whether the RS could predict a worse response to pharmacological and psychological treatments compared to the NRS. With the exception of the study from Briggs *et al.* [6], in which RS responded better to treatment with imipramine and NRS responded better to alprazolam, the other studies failed to demonstrate differential responses to pharmacological treatment and CBT across the subtypes. RS patients seem to respond faster than NRS to pharmacological treatment with antidepressants and benzodiazepines, although further studies are required to confirm this finding.

CONCLUSION

The definition of the RS made by Briggs *et al.* [6] has been confirmed by two other high quality studies [2, 23], but there continues to be no consensus concerning the definition of the respiratory subtype of panic disorder. This problem may be due to methodological variability between studies and small sample sizes. The authors believe that the respiratory subtype should not be defined exclusively based on a symptomatological profile, but also based on other features such as respiratory challenge profiles. Incorporating new criteria would increase the validity of the respiratory subtype, and it would become a useful tool for research on panic disorder.

LIST OF ABBREVIATIONS

ADA	= Adenosine Deaminase
CBT	= Cognitive Behavioral Therapy
CO ₂	= Carbon Dioxide
FEF	= Forced Expired Vital Capacity
NPA	= Nocturnal Panic Attacks
NRS	= Non-Respiratory Subtype
PA	= Panic Attacks
PASB	= "Sensation of Shortness of Breath"
PD	= Panic Disorder
PETCO ₂	= Partial End-Tidal Pressure of CO ₂
RS	= Respiratory Subtype
TSH	= Traumatic Suffocation History

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that the content of this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Morena M. Zugliani - contributed by drafting the article and writing the final version of the manuscript; submitted the manuscript.

Rafael C. Freire - contributed by drafting the article and revising the final version critically for important intellectual content.

Giampaolo Perna - made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

José A. Crippa - made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

Antonio E. Nardi - made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

All authors approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

- [1] APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [2] Roberson-Nay R, Kendler KS. Panic disorder and its subtypes: a comprehensive analysis of panic symptom heterogeneity using epidemiological and treatment seeking samples. *Psychological Medicine*. 2011;41(11):2411-21.
- [3] Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Kendler KS. A latent class approach to the external validation of respiratory and non-respiratory panic subtypes. *PsycholMed*. 2012;42(3):461-74.
- [4] Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *ArchGenPsychiatry*. 1993;50(4):306-17.
- [5] Aronson TA, Logue CM. Phenomenology of panic attacks: a descriptive study of panic disorder patients' self-reports. *JClinPsychiatry*. 1988;49(1):8-13.
- [6] Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *BrJPsychiatry*. 1993;163:201-9.
- [7] Freire RC, Perna G, Nardi AE. Panic Disorder Respiratory Subtype: Psychopathology, Laboratory Challenge Tests, and Response to Treatment. *HarvRevPsychiatry*. 2010;18(4):220-9.
- [8] Klein DF. Panic developments. *RevBrasPsiquiater*. 2012;34 Suppl 1:S1-S2.
- [9] Freire RC, Nardi AE. Panic disorder and the respiratory system: clinical subtype and challenge tests. *RevBrasPsiquiater*. 2012;34 Suppl 1:S32-S41.
- [10] Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. *RespirPhysiolNeurobiol*. 2009;167(1):133-43.
- [11] Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *ArchGenPsychiatry*. 1988;45(1):31-9.
- [12] Stein MB, Millar TW, Larsen DK, Kryger MH. Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(8):1168-73.
- [13] Martinez JM, Papp LA, Coplan JD, Anderson DE, Mueller CM, Klein DF, et al. Ambulatory monitoring of respiration in anxiety. *Anxiety*. 1996;2(6):296-302.
- [14] Abelson JL, Weg JG, Nesse RM, Curtis GC. Persistent respiratory irregularity in patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*. 2001;49(7):588-95.
- [15] Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, et al. Asthma and panic in young adults - A 20-year prospective community study. *AmJRespirCritCare Med*. 2005;171(11):1224-30.
- [16] Nascimento I, Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Nascentes R, et al. Psychiatric disorders in asthmatic outpatients. *Psychiatry Research*. 2002;110(1):73-80.
- [17] Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *General Hospital Psychiatry*. 2007;29(2):123-33.
- [18] Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(4):493-505.
- [19] Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: differential responses to CO2 challenge. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(5):739-44.
- [20] Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, De-Melo-Neto VL, Freire RC, Veras AB, et al. Caffeine and 35% carbon dioxide challenge tests in panic disorder. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*. 2007;22(4):231-40.
- [21] Freire RC, Lopes FL, Valenca AM, Nascimento I, Veras AB, Mezzasalma MA, et al. Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO2 challenge tests. *Psychiatry Research*. 2008;157(1-3):307-10.
- [22] Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Clinical features of panic patients sensitive to hyperventilation or breath-holding methods for inducing panic attacks. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37(2):251-7.
- [23] Bandelow B, Amering M, Benkert O, Marks I, Nardi AE, Osterheider M, et al. Cardio-respiratory and other symptom clusters in panic disorder. *Anxiety*. 1996;2(2):99-101.
- [24] Shioiri T, Someya T, Murashita J, Takahashi S. The symptom structure of panic disorder: A trial using factor and cluster analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;93(2):80-6.
- [25] Rees CS, Richards JC, Smith LM. Symptom clusters in panic disorder. *Australian Journal of Psychology*. 1998;50(1):19-24.
- [26] Segui J, Salvador-Carulla L, Garcia L, Canet J, Ortiz M, Farre JM. Semiology and subtyping of panic disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;97(4):272-7.
- [27] Marquez M, Segui J, Garcia L, Canet J, Ortiz M. Is panic disorder with psychosensorial symptoms (depersonalization-derealization) a more severe clinical subtype? *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2001;189(5):332-5.
- [28] Meuret AE, White KS, Ritz T, Roth WT, Hofmann SG, Brown TA. Panic attack symptom dimensions and their relationship to illness characteristics in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2006;40(6):520-7.
- [29] Fullana MA, Vilagut G, Ortega N, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, et al. Prevalence and correlates of respiratory and non-respiratory panic attacks in the general population. *Journal of Affective Disorders*. 2011;131(1-3):330-8.
- [30] Beck JG, Shipherd JC, Ohtake P. Do panic symptom profiles influence response to a hypoxic challenge in patients with panic disorder? A preliminary report. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62(5):678-83.
- [31] Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002;35(7):783-8.
- [32] Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Zin WA, et al. Respiratory panic disorder subtype: acute and long-term response to nortriptyline, a noradrenergic tricyclic antidepressant. *Psychiatry Research*. 2003;120(3):283-93.
- [33] Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Lopes FL, Mezzasalma MA, Freire RC, et al. A three-year follow-up study of patients with the respiratory subtype of panic disorder after treatment with clonazepam. *Psychiatry Research*. 2005;137(1-2):61-70.
- [34] Onur E, Alkin T, Tural U. Panic disorder subtypes: Further clinical differences. *Depression and Anxiety*. 2007;24(7):479-86.
- [35] Pirildar S, Bayraktar E, Berdeli A, Kucuk O, Alkin T, Kose T. Progesterone Receptor Gene Polymorphism in Panic Disorder: Associations with Agoraphobia and Respiratory Subtype of Panic Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20(2):153-9.

- [36] Freire RC, Nardi AE. Are patients with panic disorder respiratory subtype more vulnerable to tobacco, alcohol or illicit drug use? *Revista De Psiquiatria Clinica*. 2013;40(4):135-8.
- [37] Kristensen AS, Mortensen EL, Mors O. The association between bodily anxiety symptom dimensions and the scales of the Revised NEO Personality Inventory and the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry*. 2009;50(1):38-47.
- [38] Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Sleep in Panic Disorders. *JPsychosomRes*. 1994;38:105-11.
- [39] Lopes FL, Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, Zin WA. Nocturnal panic attacks. *ArqNeuropsiquiatr*. 2002;60(3B):717-20.
- [40] Sarisoy G, Boke O, Arik AC, Sahin AR. Panic disorder with nocturnal panic attacks: symptoms and comorbidities. *EurPsychiatry*. 2008;23(3):195-200.
- [41] Lopes FL, Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, Mezzasalma MA, Freire RC, *et al*. Diurnal panic attacks with and without nocturnal panic attacks: are there some phenomenological differences? *RevBrasPsiquiatr*. 2005;27(3):216-21.
- [42] Freire RC, Valenca AM, Nascimento I, Lopes FL, Mezzasalma MA, Zin WA, *et al*. Clinical features of respiratory and nocturnal panic disorder subtypes. *Psychiatry Research*. 2007;152(2-3):287- 91.
- [43] De-Melo-Neto VL, King AL, Valenca AM, da Rocha Freire RC, Nardi AE. Respiratory and non-respiratory panic disorder subtypes: clinical and quality of life comparisons. *RevPortPneumol*. 2009;15(5):859-74.
- [44] Bouwer C, Stein DJ. Association of panic disorder with a history of traumatic suffocation. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(11):1566-70.
- [45] Bouwer C, Stein D. Panic disorder following torture by suffocation is associated with predominantly respiratory symptoms. *Psychological Medicine*. 1999;29(1):233-6.
- [46] Ozdemir O, Selvi Y, Ozkol H, Tuluca Y, Besiroglu L, Aydin A. Comparison of Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase and Adenosine Deaminase Activities between Respiratory and Nocturnal Subtypes of Patients with Panic Disorder. *Neuropsychobiology*. 2012;66(4):244-51.
- [47] Asmundson GJG, Stein MB. A Preliminary-Analysis of Pulmonary-Function in Panic Disorder - Implications for the Dyspnea-Fear Theory. *JAnxiety Disord*. 1994;8(1):63-9.
- [48] Pfaltz MC, Michael T, Grossman P, Blechert J, Wilhelm FH. Respiratory pathophysiology of panic disorder: an ambulatory monitoring study. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71(8):869-76.
- [49] Moynihan JE, Gevirtz RN. Respiratory and cognitive subtypes of panic - Preliminary validation of Ley's model. *Behavior Modification*. 2001;25(4):555-83.
- [50] Abrams K, Rassovsky Y, Kushner MG. Evidence for respiratory and nonrespiratory subtypes in panic disorder. *Depression and Anxiety*. 2006;23(8):474-81.
- [51] Freire RC, Nascimento I, Valenca AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, de Melo Neto VL, *et al*. The panic disorder respiratory ratio: a dimensional approach to the respiratory subtype. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1):57-62.
- [52] Nardi AE, Valenca AM, Mezzasalma MA, Lopes FL, Nascimento I, Veras AB, *et al*. 35% carbon dioxide and breath-holding challenge tests in panic disorder: A comparison with spontaneous panic attacks. *Depression and Anxiety*. 2006;23(4):236-44.
- [53] Nardi A, Valenca A, Lopes F, Nascimento I, Veras A, Freire R, *et al*. Psychopathological profile of 35% CO₂ challenge test-induced panic attacks: a comparison with spontaneous panic attacks. *Compr Psychiatry*. 2006;47(3):209-14.
- [54] Nardi AE, Lopes FL, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Psychopathological description of hyperventilation-induced panic attacks: A comparison with spontaneous panic attacks. *Psychopathology*. 2004;37(1):29-35.
- [55] Nardi A, Valenca A, Mezzasalma M, Levy S, Lopes F, Nascimento I, *et al*. Comparison between hyperventilation and breath-holding in panic disorder: Patients responsive and non-responsive to both tests. *Psychiatry Research*. 2006;142(2-3):201-8.
- [56] Massana J, Risueno JAL, Masana G, Marcos T, Gonzalez L, Otero A. Subtyping of panic disorder patients with bradycardia. *EurPsychiatry*. 2001;16(2):109-14.
- [57] Taylor S, Woody S, Koch WJ, Mclean PD, Anderson KW. Suffocation false alarms and efficacy of cognitive behavioral therapy for panic disorder. *Behavior Therapy*. 1996;27(1):115-26.
- [58] Meuret AE, Wilhelm FH, Ritz T, Roth WT. Feedback of end-tidal pCO₂ as a therapeutic approach for panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2008;42(7):560-8.
- [59] Hollifield M, Finley MR, Skipper B. Panic disorder phenomenology in urban self-identified Caucasian-Non-Hispanics and Caucasian-Hispanics. *Depression and Anxiety*. 2003;18(1):7- 17.
- [60] Smith LC, Friedman S, Nevid J. Clinical and Sociocultural Differences in African American and European American Patients with Panic Disorder and Agoraphobia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1999;187(9):549-60.
- [61] Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di BD. CO₂-induced panic attacks: a twin study. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(9):1184-8.
- [62] Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(4):623-5.
- [63] Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Spatola CA, Ogliari A, Tambs K. A twin study of the common vulnerability between heightened sensitivity to hypercapnia and panic disorder. *AmJMedGenetB NeuropsychiatrGenet*. 2008;147B(5):586-93.

Received: September 17, 2014

Revised: April 2, 2015

Accepted: April 3, 2015

2.2. Artigo 2

Personality traits in panic disorder patients with and without comorbidities

Artigo aprovado para publicação na revista The Journal of Mental and Nervous Disease

Personality traits in panic disorder patients with and without comorbidities

Morena M. Zugliani, MD.¹, Rocio Martin-Santos, MD, PhD², Antonio Egidio Nardi MD, PhD¹, Rafael Christophe Freire MD, PhD¹.

¹ Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Avenida Venceslau Bras, 71, Botafogo, Rio de Janeiro, Brazil.

² Professor at the Psychiatry Department, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERSAM and Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Carrer de Villarroel, 170, 08036, Barcelona, Spain.

Abstract:

Panic disorder (PD) is often correlated with high neuroticism and low extraversion. This study aims to ascertain whether PD patients differ from healthy controls in regard to personality traits and determine if these traits are correlated with comorbid disorders, anxiety and depression symptoms. Method: Personality traits of 69 PD patients and 42 controls were compared using the Maudsley Personality Inventory. In PD patients, comorbidities, anxiety and depression symptoms were also evaluated. Results: PD patients showed higher neuroticism and lower extraversion compared to healthy controls. Patients without comorbidities presented similar results to controls, while those with comorbidities presented higher neuroticism and lower extraversion scores. Conclusions: PD *per se* may be unrelated to deviant personality traits, although comorbidities with major depressive disorder and agoraphobia are probably associated with high neuroticism and low extraversion. These traits show a strong correlation with the accumulation and severity of these disorders.

Keywords: personality, panic disorder, depressive disorder, agoraphobia, anxiety disorders.

1. Introduction

Neuroticism is a personality construct proposed by Eysenck (Eysenck, 1959), which is characterized by emotional instability, anxiety and vulnerability to stress. Extraversion is a personality dimension related to interpersonal interaction and positive emotions, associated with assertive, confident, bold, energetic, enthusiastic and friendly behavior (Brandes et al, 2006). Many studies have indicated that in patients with mood and anxiety disorders these personality traits differ from those of the general population (Cuijpers et al, 2005), with higher neuroticism scores and lower extraversion scores in comparison to healthy subjects (Bienvenu et al, 2001a; Brandes et al, 2006; Carrera et al, 2006; Martín-Santos et al, 2012; Weinstock et al, 2006).

There is evidence indicating that high levels of neuroticism are associated with panic disorder (PD), agoraphobia, social anxiety disorder, simple phobia, major depression disorder (MDD) and postpartum depression (Bienvenu et al, 2001a; Carrera et al, 2006; Freire et al, 2007; Martín-Santos et al, 2012; Martín-Santos et al, 2007), while low extraversion is correlated with social anxiety and agoraphobia (Bienvenu et al, 2001a; Carrera et al, 2006). Longitudinal studies have also shown high levels of neuroticism as being correlated with both new onset and recurrent episodes of anxiety or depression (Bienvenu et al, 2009; Calkins et al, 2009; Gershuny et al, 1998; Jorm et al, 2000; Martín-Santos et al, 2012).

Personality traits may be correlated with psychiatric disorders in four different ways (Akiskal et al, 1983; Duggan et al, 2003), whereby a personality trait may cause the disorder, affect the course and outcome of the disorder, be a consequence of episodes of illness or coexist with the axis I disorder on a continuum, whereby said personality traits may influence the course and intensity of axis I disorders (Akiskal et al, 1983; Duggan et al, 2003).

Higher levels of neuroticism and lower levels of extraversion were found in patients with multiple comorbidities between mood and anxiety disorders, compared to those with few or no comorbidities between disorders (Bienvenu et al, 2001a; Cuijpers et al, 2005; Freire et al, 2007). Personality disorder traits predicted worse treatment outcomes in MDD, PD, social phobia, generalized anxiety disorder and other anxiety disorders (Massion et al, 2002; Prasko et al, 2005). High neuroticism and low extraversion at baseline were also predictors of poor outcome in the treatment of anxiety and mood disorders (Chavira et al, 2009; Enns et al, 1997).

High neuroticism and low extraversion may have pathoplastic effect in patients with PD, increasing the severity of anxiety and depression symptoms. The primary objective of this study is to ascertain whether PD patients have higher levels of neuroticism or lower levels of extraversion than healthy subjects. The secondary objectives are to determine if personality traits correlate with the prevalence of comorbid agoraphobia and MDD; the number of comorbid disorders; and the intensity of anxiety and depression symptoms in PD patients.

2. Methods

This is a cross-sectional study of a clinical sample of PD patients, aged between 18 and 65, currently undergoing treatment at the Laboratory of Panic and Respiration of the Institute of Psychiatry (IPUB) of the Federal University of Rio de Janeiro. All patients were taking effective medications for PD and some were following a program of cognitive behavioral therapy sessions. Two psychiatrists from the medical staff made the diagnoses using the Structured Clinical Interview (SCID-I) (APA, 1997) for DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) immediately before beginning treatment. There was also a control group of subjects without psychiatric disorders composed of IPUB employees and members of their families. Anxiety and depression scales were not applied to controls.

The exclusion criteria were unstable medical condition, pregnancy, suicide risk, bipolar disorder, schizophrenia, delusional or psychotic disorders, organic brain syndrome, severe personality disorder, epilepsy and substance abuse or dependence during the previous year.

All subjects completed the Maudsley Personality Inventory (Eysenck, 1959), a self-rated questionnaire created by Hans Eysenck, which is used to assess normal personality traits of N (neuroticism-stability) and E (extraversion-introversion). Neuroticism is considered to be temperamental sensitivity to negative stimuli, leading to fear, anxiety, depression, guilt and self-dissatisfaction, while extraversion is related to positive emotionality, energy, affiliation, sociability and dominance.

The Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1969) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) were also used in order to evaluate comorbidities.

The personality assessment and the rating of the CGI, HAM-A and HAM-D were carried out during follow-up. This occurred during the first month of treatment or after many months of treatment. The time in treatment for each patient was recorded at the moment of the assessment.

The protocol for the study was approved by the local Ethics Committee and all patients signed a term of Informed Consent prior to entering the study. The research was conducted in accordance with the ethical principles established by the Declaration of Helsinki.

The Student's *t* test was used to compare the means of continuous variables between the two groups. In cases where there were more than two groups the ANOVA statistical test was used; and *t* test with Bonferroni correction was used for post hoc analyses. To calculate the correlations between the personality dimension scores and other continuous variables the authors used the Pearson Correlation Coefficient (PCC). Multiple linear regressions were performed, considering neuroticism and extraversion as dependent variables, while CGI, HAM-D, HAM-A, sex, age, number of diagnosis, treatment duration and duration of illness were considered independent variables. All analyses were two-tailed and the level of statistical significance was set at 5%.

3. Results

The sample consisted of 69 PD patients and 42 control subjects, with no significant differences concerning age or gender. For PD patients the mean time since the onset of symptoms was 76 (SD= 92) months and the mean treatment time was 10 (SD= 26) months; 78.3% had been diagnosed with agoraphobia and 33.3% with MDD. The neuroticism scores in the PD group were significantly higher (N= 31.3; SD=10.9) than those of the control group (N=17.4; SD=10) ($P < 0.001$), while scores for extraversion were significantly lower (N=23.4; SD=8.9) in the PD group, when compared to the control group (N=29.5; SD=6.8) ($P < 0.001$). There were no statistically significant differences between the two groups regarding gender or age.

The personality traits were also compared between the following five groups: the control group, the PD without comorbidities group (PD), the PD and agoraphobia group (PD+A); the PD and MDD group (PD+MDD); and the PD, agoraphobia and MDD group (PD+A+MDD). There were no significant age or gender differences between the groups. Neuroticism ($P < 0.001$) and extraversion ($P < 0.001$) scores showed statistically significant differences between the five groups. The highest neuroticism scores were found in the PD+A+MDD group, followed by the PD+MDD group, the PD+A group, the PD group and finally the control group. Extraversion scores were lowest in the PD+A+MDD group, followed by the PD+A group, the PD group, the PD+MDD group and lastly the control group (Table 1).

Table 1 – Personality traits in healthy controls and in PD patients with or without comorbidities with agoraphobia and MDD.

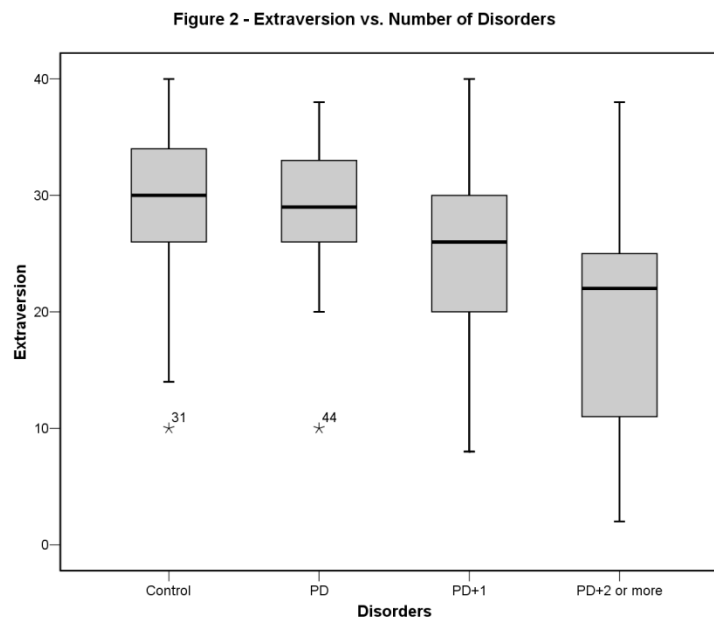
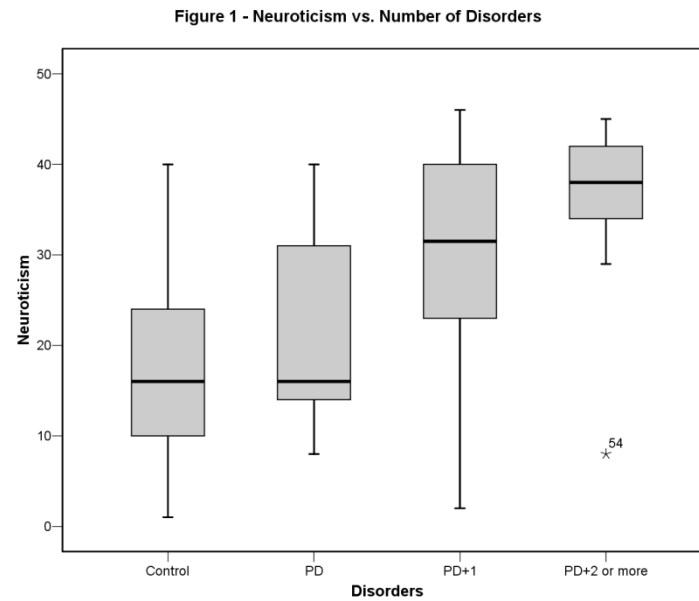
	Neuroticism				Extraversion			
	mean difference	95% CID		Statistic	mean difference	95% CID		Statistic
PD	-4.1	-	6.4	ns	2.2	-5.7	10.0	ns
PD+A	-13.6	-	-6.8	$P < 0.001$	5.2	-0.1	10.3	0.044
PD+MDD	-13.6	-	0.5	0.067	1.3	-9.4	11.9	ns
PD+A+MDD	-20.1	-	-	$P < 0.001$	11.2	4.9	17.6	$P < 0.001$

PD = panic disorder; A = agoraphobia; MDD = major depression disorder; CID = confidence interval of difference.

The mean difference, 95% confidence interval of difference and statistic test were calculated against the control group. The statistic test was the Student's t test.

Subjects were also compared according to the number of disorders: zero disorders (controls); one disorder (PD); two disorders; and three or more disorders. There were no significant age differences between the groups, although there was a higher proportion of females in the group with the most comorbidities (chi-squared = 8.294; $df = 3$; $P = 0.040$). There were statistically significant differences between the four groups regarding neuroticism ($P < 0.001$) and extraversion ($P < 0.001$) scores. Having a high number of disorders was correlated with high neu-

roticism scores (Figure 1), while low extraversion scores were also found in patients with multiple disorders (Figure 2).



Neuroticism was directly correlated with CGI (PCC= 0.572; P< 0.001), HAM-A (PCC= 0.388; P= 0.003) and HAM-D (PCC= 0.457; P< 0.001) scores. No correlation was found between treatment duration and neuroticism. Extraversion was inversely correlated with CGI (PCC= -

0.385; $P < 0.001$) and HAM-D (PCC= -0.385; $P = 0.003$). However, no correlation was found between extraversion and HAM-A or treatment duration.

In the multiple linear regression model with the best fit for extraversion, which accounted for only 19.8% of the variance ($P < 0.001$), only the number of disorders (standardized beta coefficient: -0.296) and neuroticism (standardized beta coefficient: -0.277) variables were included. In the multiple linear regression model with the best fit for neuroticism, which accounted for only 19.4% of the variance ($P < 0.001$), only the HAM-D variable (standardized beta coefficient 0.457) was included.

4. Discussion

Patients with PD presented higher neuroticism scores and lower extraversion scores than control subjects. However, control subjects and PD patients without comorbidities showed similar scores for neuroticism and extraversion. Patients in the PD and agoraphobia group and those in the PD, agoraphobia and MDD group both presented lower extraversion scores than the control group. PD patients with at least one comorbidity presented higher neuroticism scores than the control group, while extraversion scores were higher for the control group in comparison to PD patients with at least 2 comorbidities. There were moderate to strong correlations between neuroticism and the severity of the disorder and symptoms of anxiety and depression. Moderate correlations were found between extraversion and severity of the disorder and depression symptoms.

The current data indicates that high neuroticism and low extraversion occur in PD patients and that these personality traits may be associated with increased comorbidity with MDD and agoraphobia, more comorbidities in general, higher severity of the disorders and more symptoms of anxiety and depression. In previous studies PD patients also presented higher neuroticism scores than healthy controls on the NEO-FFI (NEO Five Factor Inventory) and NEO-PI-R (Revised NEO Personality Inventory) (Bienvenu et al, 2001a; Bienvenu et al, 2001b; Carrera et al, 2006), and lower extraversion scores on the same inventories (Bienvenu et al, 2001b). However, extraversion and neuroticism scores from PD patients without comorbidities did not differ from the scores of healthy controls.

Therefore, deviant personality traits may not be intrinsically related to panic disorder, but may be associated with agoraphobia or MDD. The association between agoraphobia and low extraversion seen in the present study has previously been found in other studies (Bienvenu et al, 2001a; Bienvenu et al, 2001b; Bienvenu et al, 2004; Carrera et al, 2006). The current study also confirmed correlations between high neuroticism and MDD or agoraphobia (Bienvenu et al, 2001a; Bienvenu et al, 2001b; Bienvenu et al, 2004). In fact, there are several studies that are consistent with theoretical models explaining the relationship between distress disorders and personality traits. (Bienvenu et al, 2003; Brandes et al, 2006; Enns et al, 1997) Longitudinal studies also suggest that neuroticism is a predisposing factor for MDD (Fanous et al, 2007; Kendler et al, 1993). In patients with current major depression there was a substantial elevation in neuroticism scores, and when there had been previous major depression episodes these scores were also moderately higher (Fanous et al, 2007; Kendler et al, 1993).

Thus, evidence from the current study and previous studies using five-factor inventories (Bienvenu et al, 2001a; Cuijpers et al, 2005) indicates that high neuroticism and low extraversion are strongly associated with subjects having a high number of disorders. It has been hypothesized that these personality traits are related to the accumulation of disorders rather than the disorders themselves (Cuijpers et al, 2005). Therefore, this result can be interpreted as providing support for the hypothesis of the pathoplastic mechanism of personality traits, suggesting that higher levels of a certain trait can result in accumulating comorbid disorders. Moreover, if personality traits are pathogenic, this could also be an indication that the etiological processes leading to mood and anxiety disorders follow common or even the same paths (Cuijpers et al, 2005).

Carrera et al. (Carrera et al, 2006) also found that neuroticism scores on the NEO-FFI were correlated with both Beck Depression Inventory (BDI) and Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI-state) scores, while extraversion was negatively correlated with both BDI scores and STAI-state in the initial evaluation of PD patients. In the same study (Carrera et al, 2006) BDI scores were also correlated with the severity of the disorder measured using the CGI. Our results support the findings from the study of Carrera et al. (2006), indicating that high neuroticism and low extraversion are associated with more intense depression symptoms in PD patients, while high neuroticism also predicted more anxiety symptoms. These findings suggest that

personality traits may influence the initial presentation symptoms in PD patients, which also supports the pathoplasty model.

The study showed some limitations. For example, due to the small sample size, the power of statistical tests was insufficient to detect differences of low magnitude in the comparisons between groups, which was particularly problematic when the PD patients were divided into smaller groups. Etiologic research, most of which to date has focused on major depression, normally requires a variety of approaches; the use of cross-sectional data consequently made it difficult to assess causal relationships between personality traits and psychopathology. It was also not possible to observe personality changes over time or discard the “state effect” of the disorders on personality traits. .

Furthermore, the personality assessment was performed at different stages of treatment and is therefore susceptible to influence from the severity of the illness. Also, as the control group was composed mainly of healthcare employees, it is possible that they share similar characteristics in relation to personality, which may resemble those of patients with a non-complicated anxiety disorder diagnosis

The MPI evaluates neuroticism and extraversion while the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) (Eysenck et al, 2001) also contemplates psychoticism, which has previously been associated with PD and agoraphobia (Martín-Santos et al, 2007). Also, the MPI is a personality assessment instrument that does not contemplate three personality dimensions of the five-factor model; agreeableness, consciousness and openness. Several studies using NEO inventories have indicated that the most relevant personality traits in the study of anxiety disorders are extraversion and neuroticism (Brandes et al, 2006), which are also included in the MPI. The definitions of neuroticism and extraversion in the MPI and EPQ are the same, although there may be slight differences in comparison to the five-factor inventories.

Regarding the models explaining the relationship between personality traits and Axis I disorders, the current study provides support to both pathogenic and pathoplastic models. However, it was unable to disprove the “scar” or the spectrum of continuity models. Nevertheless, the study indicates that although PD, *per se*, may not be related to deviant personality traits, comorbidities with both MDD and agoraphobia appear to be associated with high neuroticism and low

extraversion. Thus, high levels of neuroticism and low levels of extraversion present as being strongly associated with an accumulation of disorders and severity of anxiety and depression symptoms, rather than the diagnosis of PD. Among a myriad of clinical features, the accumulation of disorders and high neuroticism scores seem to be the most important factors influencing extraversion scores, while the intensity of depressive symptoms is probably the most relevant feature impacting neuroticism.

5. References

- Akiskal HS, Hirschfeld RM & Yerevanian BI (1983) The relationship of personality to affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 40:801-810.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. (4 ed). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- APA (1997) SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders.). Washington: American Psychiatric Press.
- Bienvenu OJ, Brown C, Samuels JF, Liang KY, Costa PT, Eaton WW & Nestadt G (2001a) Normal personality traits and comorbidity among phobic, panic and major depressive disorders. *Psychiatry Res* 102:73-85.
- Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Costa PT, Howard WT & Eaton WW (2001b) Phobic, panic, and major depressive disorders and the five-factor model of personality. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 189:154-161.
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Costa PT, Reti IM, Eaton WW & Nestadt G (2004) Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety* 20:92-97.
- Bienvenu OJ & Stein MB (2003) Personality and anxiety disorders: a review. *J Pers Disord* 17:139-51.
- Bienvenu OJ, Stein MB, Samuels JF, Onyike CU, Eaton WW & Nestadt G (2009) Personality disorder traits as predictors of subsequent first-onset panic disorder or agoraphobia. *Compr Psychiatry* 50:209-214.
- Brandes M & Bienvenu OJ (2006) Personality and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports* 8:263-269.
- Calkins AW, Otto MW, Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Hearon BA & Harlow BL (2009) Psychosocial predictors of the onset of anxiety disorders in women: Results from a prospective 3-year longitudinal study. *Journal of Anxiety Disorders* 23:1165-1169.

Carrera M, Herrán A, Ramirez ML, Ayestarán A, Sierra-Biddle D, Hoyuela F, Rodríguez-Cabo B & Vázquez-Barquero JL (2006) Personality traits in early phases of panic disorder: implications on the presence of agoraphobia, clinical severity and short-term outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 114:417-425.

Chavira DA, Stein MB, Golinelli D, Sherbourne CD, Craske MG, Sullivan G, Bystritsky A & Roy-Byrne PP (2009) Predictors of Clinical Improvement in a Randomized Effectiveness Trial for Primary Care Patients With Panic Disorder. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 197:715-721.

Cuijpers P, Straten A & Donker M (2005) Personality traits of patients with mood and anxiety disorders. *Psychiatry Res* 133:229-237.

Duggan C, Milton J, Egan V, McCarthy L, Palmer B & Lee A (2003) Theories of general personality and mental disorder. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 44:S19-S23.

Enns MW & Cox BJ (1997) Personality dimensions and depression: review and commentary. *Canadian Journal of Psychiatry* 42:274-284.

Eysenck HJ (1959) *The Manual of the Maudsley Personality Inventory*. London: University of London Press.

Eysenck HJ & Eysenck SBG (2001) *Eysenck Personality Questionnaire Revised : Full Version (EPQ-R) and Short (EPQ-RS)*. Madrid: TEA.

Fanous AH, Neale MC, Aggen SH & Kendler KS (2007) A longitudinal study of personality and major depression in a population-based sample of male twins. *Psychol Med* 37:1163-72.

Freire RC, Lopes FL, Veras AB, Valenca AM, Mezzasalma MA, Nascimento I & Nardi AE (2007) Personality traits spectrum in panic disorder and major depression. *Rev Bras Psiquiatr* 29:31-4.

Gershuny BS & Sher KJ (1998) The Relation Between Personality and Anxiety: Findings From a 3-Year Prospective Study. *Journal of Abnormal Psychology* 107:252-262.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised.). Rockville: National Institute of Mental Health.

Hamilton M (1969) Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry* 3:76-79.

— (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Mental Science* 105:985-987.

Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE & Rodgers B (2000) Predicting Anxiety and Depression From Personality: Is There a Synergistic Effect of Neuroticism and Extraversion? *Journal of Abnormal Psychology* 109:145-149.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC & Eaves LJ (1993) A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch.Gen.Psychiatry* 50:853-862.

Martín-Santos R, Gelabert E, Subira S, Gutierrez-Zotes A, Langorh K, Jover M, Guillamat R, Mayoral F, Canellas F, Iborra JL, Gratacos M, Costa J, Gornemann I, Navinés R, Guitart M, Rocca M, de Frutos R, Vilella E, Valdes M, García L & Sanjuan J (2012) Is neuroticism a risk factor for postpartum depression? *Psychological Medicine* 42:1559-1565.

Martín-Santos R, Navinés R, Gutierrez F, Fagundo AB, Gelabert E, Fonseca F & Torrens M (2007) Personalidad y trastorno de pánico. In J. L. Vázquez-Barquero & A. Herrán (Eds), *Trastornos de ansiedad*, pp 26-36). Barcelona: Masson.

Massion AO, Dyck IR, Shea MT, Phillips KA, Warshaw MG & Keller MB (2002) Personality disorders and time to remission in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 59:434-440.

Prasko J, Houbova P, Novak T, Zalesky R, Espa-Cervena K, Paskova B & Vyskocilova J (2005) Influence of personality disorder on the treatment of panic disorder--comparison study. *Neuro Endocrinology Letters* 26:667-674.

Weinstock LM & Whisman MA (2006) Neuroticism as a common feature of the depressive and anxiety disorders: a test of the revised integrative hierarchical model in a national sample. *J Abnorm.Psychol* 115:68-74.

2.3. Artigo 3

Salivary Dehydroepiandrosterone and Cortisol in Panic Disorder

Salivary Dehydroepiandrosterone and Cortisol in Panic Disorder

Morena M. Zugliani, MD.¹, Leonardo Amigo UG¹, Igor da Fonseca Rangel UG², Rogerio Arena Panizzuti MD, PhD², Antonio Egidio Nardi MD, PhD¹, Rafael Christophe Freire MD, PhD¹.

¹Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Biomedical Science Institute, Federal University of Rio de Janeiro; Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Abstract

Panic disorder (PD) is often correlated with stress and, as such, there are indications that the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is involved. This study aims to ascertain whether PD patients differ from healthy controls regarding cortisol and dehydroepiandrosterone levels and determine if these measures are correlated with socio-demographic data, comorbid disorders, anxiety and depression symptoms. Method: Levels of cortisol and DHEA of 20 PD patients and 20 controls were compared through saliva collection from these individuals. The subjective units of distress scale (SUDS) was used to evaluate anxiety prior to saliva collection in both groups. In PD patients, comorbidities, anxiety and depression symptoms were also evaluated. Results: There were no statistically significant differences in the levels of cortisol, DHEA or the DHEA/cortisol ratio between PD patients and normal controls. However, DHEA was significantly higher in males than females. Among healthy controls, males had higher cortisol levels compared to females, while females had higher cortisol levels than males among PD patients. Conclusions: Compared to controls, patients with PD did not demonstrate differences concerning the level of DHEA. Male and female patients with PD have striking differences regarding cortisol levels.

1. Introduction

Panic disorder (PD) is a persistent anxiety disorder leading to significant disability and a high number of hospital admissions. Although the exact pathophysiological mechanisms underlying panic disorder have not yet been identified, distinct biological hypotheses have been posited and preclinical and clinical studies point towards the importance of stress hormone regulation as

a pathological condition in anxiety (Erhardt, 2006). The major endocrine response to stress is activation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis leading to increases in circulating glucocorticoids, which are essential for the metabolic adaptation to stress (Aguilera, 2012). Activation of the HPA axis involves stimulation of a specific group of neurons located in the dorsomedial parvocellular subdivision of the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus. These neurons synthesize corticotropin-releasing hormone (CRH), the principal hypothalamic regulator of the pituitary-adrenal axis, which stimulates the secretion of adrenocorticotropin hormone (ACTH) from the anterior pituitary (Charamandari, 2005). The main target of ACTH action is the zona fasciculata of the adrenal cortex, where it stimulates the production and secretion of glucocorticoids, especially cortisol (Aguilera, 2012). Glucocorticoids have potent effects on immune, cardiovascular, metabolic, and mental function that facilitate restoring homeostasis after short-term stress. However, sustained elevations in glucocorticoids can have adverse immunosuppressive, hypertensive, diabetic, and cognitive effects (Jacobson, 2014). Functioning of the HPA axis is a subject of psychiatric research, and both hypo and hyperactivity of the HPA axis, measured through cortisol levels, have been found in mental disorders (Staufenbiel, 2013).

In comparison, relatively little attention has been paid to the role of other adrenal steroids not implicated in the prototypical stress response. For example, dehydroepiandrosterone (DHEA) is also an ACTH-regulated steroid, which, in its sulfated (DHEA-S) form, is one of the most abundant in humans (Gallagher, 2006), still its physiological role is not completely understood. DHEA is a substrate for androstenedione and testosterone synthesis, and may have a role as an adrenal androgen (Gurnell and Chatterjee, 2001). However, there is evidence suggesting that it may also have effects on the central nervous system (Pérez-Neri et al, 2008). In humans, DHEA(S) concentrations in blood, urine, saliva, and cerebrospinal fluid decline with age as well as with chronic and sub-chronic stress, inflammation and many medical illnesses (Maninger, 2009). DHEA has anti-glucocorticoid effects and is protective against the neurotoxic effects of corticosterone both *in vivo* and *in vitro* (Maninger, 2009). Studies on various types of stress, such as critical illness or physical exercise, and the associated changes in DHEA(S) raise questions as to whether these hormones offer protective compensatory mechanisms to counteract stress. Given the apparent effect of stress on DHEA concentrations, it is reasonable to assume that any disease state causing significant stress has the potential to alter concentrations of these hormones. Nevertheless, the exact role of DHEA(S) in the stress response remains unclear yet intriguing (Kroboth,

1999). Unlike DHEA(S) concentrations that decline under conditions of chronic stress and medical illness, cortisol concentrations generally rise or remain unchanged, which subsequently results in a decrease in DHEA(S)-to-cortisol ratios (Maninger, 2009). There is also evidence to suggest that an elevated cortisol/DHEA ratio may be an additional state marker of depressive illness (Young, 2002).

As anxiety disorders imply inappropriate adaptation to stressors, they are viewed as stress-related disorders, suggesting a causal role of HPA system dysregulation (De Kloet et al, 2005). So far, the findings on HPA system function in patients suffering from anxiety disorders have led to inconclusive results. In patients with PD there are some controversial findings of impaired regulation of the HPA axis, although researchers have not demonstrated a consistent pattern of endocrine disturbances in panic disorder. It remains unclear how the HPA axis is involved in the pathophysiology of panic disorder. Several studies using different investigational methods have been performed in patients presenting different severity of illness, at various moments of the day, measuring total or free cortisol, different biological samples (plasma, saliva or urine), making it hard to establish parameters or making comparisons between studies (ERHARDT, 2006). Overall, there are some evidences of HPA axis abnormalities in panic disorder. Thus, in the present study our objective was to compare the levels of DHEA and cortisol between patients with PD without medical treatment and normal controls.

2. Methods

2.1. Sample

A total of 20 subjects with a diagnosis of panic disorder (PD) were recruited for this cross-sectional study using the Mini International Neuropsychiatric Interview, version 5.0 (MINI), in accordance with the diagnostic criteria of DSM-IV. The inclusion criteria were a diagnosis of panic disorder and not having had previous treatment or being without effective psychopharmacological treatment for at least one week. The patients were referred for treatment at the outpatient clinic of the Panic and Respiration Laboratory of the Psychiatric Institute of UFRJ (IPUB) soon after their inclusion in the study.

Twenty subjects without psychiatric disorders were also recruited, these being evaluated after detailed anamnesis, with the researchers selecting those that could be included in the study. The control group was matched to the group of patients in relation to sex and age.

The following were not included in the study: pregnant, illiterate or mentally retarded patients; patients with dementia, psychotic disorders or at risk of suicide; individuals undergoing hormone replacement therapy or treatment with synthetic corticosteroids, and individuals under the age of 18 or over the age of 60. Patients with comorbidities with generalized anxiety disorder, social anxiety disorder or low to moderate intensity major depression were not excluded.

The current study was approved by the Research Ethics Committee of the Psychiatric Institute of UFRJ (IPUB). Only patients undergoing treatment were included in this study. Participation in the study did not interfere in the treatment given to the patients.

Upon agreeing to participate in the study, the participants read and signed terms of free and informed consent, in which all the research information and the contact numbers for the responsible researcher could be found. This study is in accordance with the Helsinki Declaration.

2.2. Scales:

The scales used in the study were: Panic and Agoraphobia Scale (PAS) (Bandelow et al, 1995), Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al, 1961) and Subjective Units of Distress Scale (SUDS) (Wolpe, 1969).

2.3. Experimental Procedure:

The clinical data, socio-demographic data and scores were collected just before the saliva collection. There was an interval of approximately ten minutes from filling in the forms and scales to the saliva collection. The only exception was SUDS, which was applied at the time of saliva collection. For PD patients, the PAS, BDI and SUDS scales were administered. Healthy controls filled in socio-demographic data forms and SUDS, but not the other clinical scales. All the evaluations and the entire experimental procedure were explained to the patients.

2.3.1. Saliva Collection:

Two 10 mL test tubes were used for each volunteer. One was used for the analysis of cortisol and the other for the analysis of DHEA. For material collection, the following pre-requisites were respected:

- 1 hour without eating or drinking (except water) prior to collection;
- No smoking during the same period;
- No teeth cleaning during the same period;
- No consumption of beverages containing alcohol or caffeine on the day of collection;
- No physical exercise on the day of collection.

The volunteers were instructed to accumulate saliva in their mouths, and then spit all the contents into the test tube. In order to guarantee a sufficient saliva sample of high quality, the volunteers first rinsed their mouths with water, before being directed to move their jaw, with their mouth closed for one minute, as if talking, to stimulate the salivary response. Examples involving food were not used in order to avoid altering the pH of the saliva and interfere in collection. All the saliva samples were taken between 9:00 and 11:00am, in both patients and controls, to control for diurnal cortisol and DHEA variations.

The samples were stored at -20°C in identified tubes, until the time of analysis. The doses of cortisol and DHEA were made using a Salimetrics[®] kit with the ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) method.

Saliva sampling is non-invasive and easier to perform with subjects whose HPA axis responses are potentially more sensitive to stressful interventions. Due to the relatively small samples required to obtain steroid measurements, sampling can also be performed relatively frequently if necessary and can allow the circadian profile to be determined (Gallagher, 2006). Previous studies have reported a strong correlation between salivary and plasma levels of both cortisol and DHEA (Lac et al, 1993), although absolute steroid levels are higher in plasma (Gallagher, 2006).

Gallagher et al also reported that despite total cortisol levels being slightly higher when collected using the salivette device compared to unstimulated (passive drool) saliva, both methods correlated highly with plasma levels and with each other. For DHEA levels, only saliva samples collected using the unstimulated collection method correlated with plasma levels (Gallagher, 2006).

2.4 Statistical analyses

The Student's t test was used to compare the means of continuous variables between the two groups and a two-way ANOVA was used when there was more than one independent variable. For comparisons of categorical variables the chi-squared test was used. All analyses were two-tailed and the level of statistical significance was set at 5%.

3. Results:

A group of 40 subjects, comprising 20 panic disorder (PD) patients and 20 control subjects was tested after data collection and application of the scales. Healthy controls were matched so that sex distribution (8 men and 12 women in both groups; chi-squared-Test, $p < 0.001$) and mean age (patients: 34, SD: 10; controls: 34, SD: 11) did not differ significantly between patients and controls. The mean years of study (controls: 15.45, SD: 3.426; patients: 12.10, SD: 3.810) and mean income (controls: 6.25, SD: 4.128; patients: 4.10, SD: 1.889) were different between the two groups (t test; $p < 0.001$). The characteristics of the patients with PD are shown in table 1.

Table 1 – Characteristics of patients with PD (n= 20)	
	(N) % Mean (SD)
Sociodemographics	
Female	(12) 60%
Age (years)	34 (10)
Educational level (years)	12 (10)
Employed	(16) 80%
Income (number of minimum salaries)	4 (2)
Diagnosis	
Current Depression	(5) 25%
Agoraphobia	(14) 70%
Generalized Anxiety Disorder	(2) 10%
PD duration (months)	52 (82)
Age of onset (years)	30 (10)
Premature PD *	(4) 20%

Time elapsed since the beginning of the first treatment (months)	47 (85)
Treatment	
Previous Treatment	(5) 25%
Anti-depressants	(2) 10%
Anxiolytics	(3) 15%
PRN	(2) 10%
Background	
Family history of PD	(1) 5%
Family history of depression	(1) 5%
Previous treatment	(4) 20%
Scales	
PAS	29 (8)
BDI	24 (1)

PRN: "pro re nata"; * < 21 years

In relation to the treatment, five patients demonstrated irregular use of medication but had been without medication for at least 1 week. One of the patients had been using sertraline 50mg/day and amitriptyline 25mg/day (for migraine treatment). Another patient had been using escitalopram 10mg/day, trazodone 100mg/day and clonazepam 1mg/day. Another had only been using escitalopram 20mg/day and another two had used clonazepam at 1mg and 0.5mg/day, respectively. The authors (MZ and RF) met, discussed these cases, and decided that this drugs would not interfere with the hormone levels, and saliva was collected. In other cases, in which the drugs could influence the results, the authors chose not to include the patients in the study. Only the controls reported cognitive behavioral therapy (CBT), 20% previously and 5% currently. This group did not present a family history of PD and only 15% had a family history of depression.

In the comparative analysis between the sexes, DHEA levels were higher in males (mean:147.59; SD: 186.71) than in females (mean: 62.85; SD: 56.97), in both the control group and the group of patients with PD, and this difference was statistically significant (figure 1).

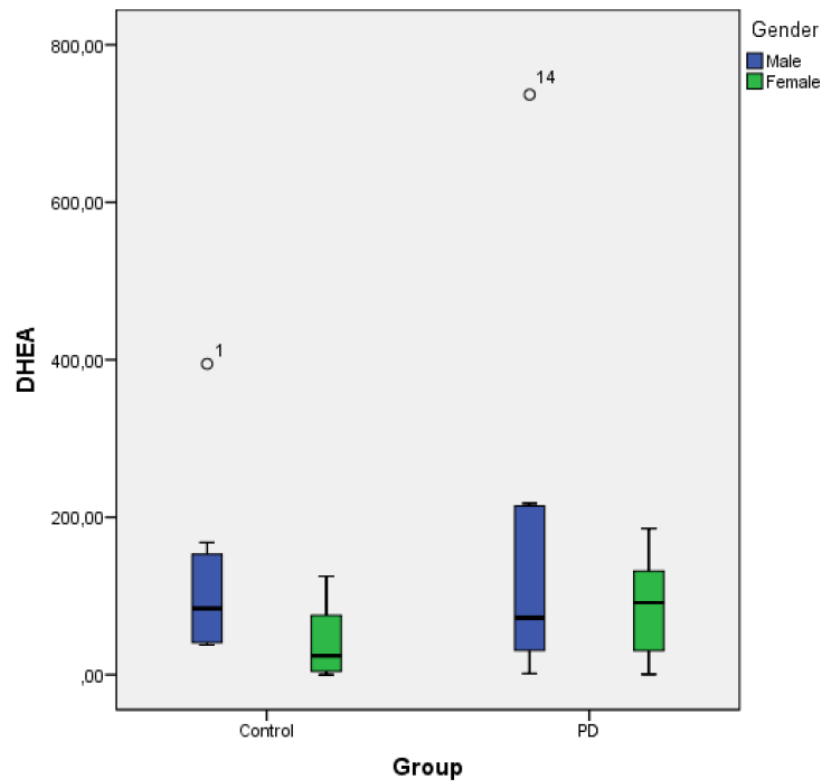


Figure 1 – DHEA levels between the sexes: controls vs. patients

The SUDS scores, DHEA levels and cortisol levels for the panic and control groups were compared by means of *t*-tests, for which *P* values are shown in Table 2. It can be observed that there were no significant differences between the panic and control groups on any of the measures taken, except for the SUDS, which was significantly lower in the control group. PAS and BDI scales were applied only to PD patients. Salivary DHEA levels and the DHEA/cortisol ratio were numerically higher in the patients, although the difference did not reach statistical significance.

Table 2 – Differences between controls and patients with PD			
	Controls N=20	Patients N=20	<i>t</i> -test <i>p</i>
	Mean (SD)	Mean (SD)	
SUDS	3 (2)	6 (2)	< 0.001

DHEA	73.56 (91.24)	119.94 (160.08)	NS
Cortisol	0.1980 (0.1379)	0.1776 (0.1834)	NS
DHEA/Cortisol	380.15 (327.05)	1848.93 (4790.85)	NS

NS: non-significant

However, when sex was included as an independent variable along with the group variable, there were significant differences in cortisol levels. In the two-way ANOVA, the group vs. sex interaction was statistically significant ($p = 0.046$). Cortisol levels for males in the control group were higher than the ones for females, while in the PD group, women presented higher levels of cortisol compared to men. Regarding the effects of group vs. sex interaction in DHEA levels there were no significant differences (figure 2).

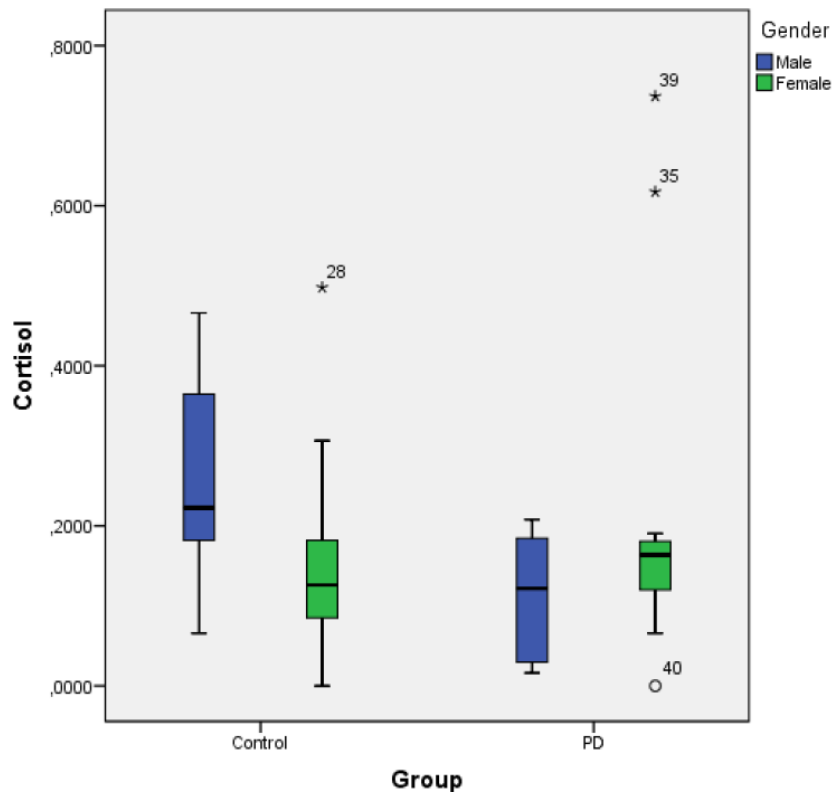


Figure 2 – Cortisol levels between the sexes: controls vs. patients

4. Discussion:

Salivary cortisol has been used as a tool to evaluate HPA axis activity in a number of studies performed among patients with anxiety disorders (Jezova, 2008). In this study, basal cortisol and DHEA levels were assessed through saliva sample and the differences in DHEA and cortisol levels and the DHEA/cortisol ratio were not statistically significant between PD patients and healthy controls.

These results diverge from the majority of studies using saliva as a cortisol evaluation method, which have demonstrated an increase in this hormone in patients with PD (Wedekind et al, 2000; Bandelow et al, 2000; Vreeburg et al, 2010). On the other hand, some research suggests that basal plasma cortisol concentrations in patients with panic disorder are unaltered (Woods et al, 1988; Guirguis et al, 1991, Brambilla et al. 1992, 1995; Siegmund et al. 2011). In other studies, elevated baseline plasma cortisol levels were reported in PD patients (Nesse, 1984; Roy-Byrne, 1986; Goldstein 1987), as was elevated overnight plasma cortisol secretion (Abelson, 1996). Urinary cortisol measured during the night was also elevated in drug free patients compared to normal individuals (Bandelow et al, 1997). In our study, differences in cortisol levels were found between men and women in both groups. In the control group, the cortisol levels among males were higher, while in the group of patients with PD, the women presented a higher level of cortisol. In the literature, we did not find this divergence between sexes in relation to cortisol. In Abelson's (1996) study on twenty-four hour secretion of corticotropin and cortisol, he found no differences between men and women on any cortisol measures, be it the total subject group or for patients alone. Release of cortisol exhibits a well-documented circadian rhythm, with the highest levels occurring shortly after awakening, then typically decreasing throughout the day, with the lowest levels at around midnight. Abnormalities in the profiles of circadian rhythms belong to hormonal dysfunctions described in patients with several psychiatric disorders (Jezova, 2008). The daily pattern of cortisol release can be well documented by measurement of its concentrations in saliva. Although there are no substantial gender differences in basal salivary cortisol levels (Jezova, 1996), gender differences in salivary cortisol responses during stress do exist, but they are not yet sufficiently understood (Jezova, 1996).

In spite of the large number of studies with cortisol, few studies have investigated the relationship between secretion of DHEA and PD. In men without psychiatric disorders an increase

of 60% in salivary DHEA was observed compared to the baseline value, in acute psychosocial stress, after the application of the TSST (Izawa, 2008). In a study with the psychogenic agent pentagastrin, patients with PD showed an increase in DHEA in plasma after the induction of panic symptoms, in comparison to healthy volunteers (Tait et al, 2002). DHEA is much more studied in patients with major depressive disorder, in which it is reported that there is a decrease in DHEA levels compared to controls, as well as a negative correlation of DHEA(S) levels with the severity of depressive symptoms (Michael, 2000; Uh et al, 2017). Moreover, an increase in the cortisol/DHEA ratio has also been documented in depressed patients (Young, 2002). A study examining diurnal salivary concentrations of DHEA-S and cortisol in a small group of medicated but depressed patients with unipolar depression, found that depressed patients had elevated DHEA-S concentrations compared to controls (Assies et al, 2004). Several groups have found that DHEA-to-cortisol ratios in serum and saliva, rather than concentrations of either hormone alone, more accurately discriminate depressed from non-depressed individuals with lower morning ratios seen in depression (Maninger et al, 2009). Besides the difference in cortisol levels between the sexes, a higher level of DHEA was also observed among the men in both groups. Unlike cortisol in humans, plasma concentrations of DHEA(S) are age and gender dependent (Kroboth, 1999). While DHEA concentrations have been generally reported to be higher in women than in men (Kroboth, 1999), one paper reports equivalent DHEA concentrations in women and men (Labrie et al, 1997). An increase in DHEA was also observed in men with PD (BRAMBILLA et al, 2005), although in a study only with women there were no differences in DHEA levels between PD patients and healthy controls (Brambilla et al, 2003).

The present study had some limitations, for this reason the interpretation of our findings should be careful. As a cross-sectional study, it was limited to inferring the causal relationship between cortisol and DHEA and the symptomatology of the disease. Furthermore, a larger sample would have enabled division of the groups into more homogenous sub-groups, given the multiplicity of factors, such as symptomatology and length of the disease, besides the presence of comorbidities, which may be better controlled by using more homogenous sub-groups.

We believe that longitudinal studies are important to be able to evaluate if the levels of cortisol and DHEA in patients with PD can function as predictors of the course of the illness or even of responses to determined treatments. We also consider it important to standardize the

methodology used to evaluate the DHEA and cortisol levels, for which saliva collection therefore seems to be an efficient and accurate method. Research in this field may contribute significantly to the development of pathophysiological hypotheses, diagnoses and therapeutics in PD.

6. References:

- Abelson JL, Curtis GC: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: 24-hour secretion of corticotrophin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:323-31.
- Aguilera, G. Regulation of Pituitary ACTH Secretion During Chronic Stress *Frontiers in Neuroendocrinology*. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1994, 15: 321-350.
- Assies, Johanna et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Research* 2004, 128 (2): 117-122.
- Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ, Rüther E. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. I. Methodological problems. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;10(2):83-93.
- Bandelow B, Sengos G, Wedekind D, Huether G, Broocks A, Hajak G et al.: Urinary cortisol, testosterone, melatonin and catecholamines in panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:1-5.
- Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, Broocks A, Hajak G, Jutta P et al.: Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000; 157:454-56.
- Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G et al.: Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology* 1992; 26:12-22.
- Brambilla, F. et al. α 2-Adrenergic receptor sensitivity in panic disorder: II. *Psychoneuroendocrinology* 1995, 20 (1):11-19.
- Charmandari, E.; Tsigos, C.; Chrousos, G. Endocrinology of stress response. *Annu. Rev. Physiol.* 2005, 67:259-284.
- De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6: 463–475.

Erhardt A, Ising M, Unschuld P, Kern N, Lucae S, Putz B et al.: Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2515-22.

Fava, M. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder. *Psychiatry Res* 1989, 28(3): 345-350.

Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J: The hypothalamic(pituitary)adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1320-23.

Gurguis GN, Mefford IN, Uhde TW: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in panic disorder: relationship to plasma catecholamine metabolites. *Biol Psychiatry* 1991; 30:502-06.

Gurnell E M, Chatterjee V K K. Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145:103–106

Izawa, S. et al. Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress and its correlations with biological and psychological changes. *Biological Psychology* 2008, 79 (3): 294-298.

Jacobson,L. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis: Neuropsychiatric Aspects. *Comprehensive Physiology* 2014: 715-738.

Jezova, D.; Hlavacova, N.. Endocrine Factors in Stress and Psychiatric Disorders. *Annals Of The New York Academy Of Sciences* 2008, 1148(1): 495-503.

Jezova, D., E. Jurankova, et al. 1996. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)* 56: 779–785.

Kroboth, P. D. et al. DHEA and DHEA-S: A Review. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1999, 39(4): 327-348.

Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B: Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2396- 2402.

Lac G, Lac N, Robert A. Steroid assays in saliva: a method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1993; 101:257–262

Maninger, N. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009, 30(1): 65-91.

Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J: Altered salivary dehydroepiandrosteron levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 2000; 48:989–995

Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann DS, Huber Smith MJ: Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:771-76.

Petrowski K, Wintermann GB, Schaarschmidt M, Bornstein SR, Kirschbaum C: Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress *Int J Psychophysiol* 2013; 88:35-9.

Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW: The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:896-9.

Staufenbiel SM, Pennix BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF: Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38:1220-35.

Stones A, Groome D, Perry D, Hucklebridge F, Evans P (1999). The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. *J Affect Disord* 52: 197–201.

Tait, Glendon R. et al. Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panicogenic agent pentagastrin. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 27(4): p.417-429.

Uh, D. et al. Dehydroepiandrosterone Sulfate Level Varies Nonlinearly with Symptom Severity in Major Depressive Disorder. *Clinical Psychopharmacology And Neuroscience* 2017, 15(2): 163-169.

Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R et al.: Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 2010; 72:340-7.

Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* 2000; 107: 831–837.

Wolpe J. *The practice of behavior therapy*. New York: Pergamon Press, 1969.

Woods SW, Charney DS, Goodman WK, Heninger GR: Carbon dioxide-induced anxiety: behavioral, psychologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:43-52.

Young, AH.; Gallagher, P.; Porter, RJ. Elevation of the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio in Drug-Free Depressed Patients. *American Journal of Psychiatry* 2002, 159 (7): 1237-1239.

3. Conclusão

Dentro do amplo campo de estudo da psiquiatria, o enfoque nesta dissertação foi dado ao transtorno do pânico, pela sua alta prevalência e significância clínica e social. O TP é uma condição crônica e incapacitante, que frequentemente é agravada pela presença de agorafobia, outros transtornos da ansiedade, transtornos do humor, e abuso ou dependência de drogas. É comum nos serviços médicos gerais, onde muitas vezes não é diagnosticado. Consideramos importante ampliar o conhecimento dos mecanismos neurobiológicos e psíquicos subjacentes ao quadro clínico do TP para possibilitar o aprimoramento do tratamento medicamentoso e psicoterápico. Portanto, essa dissertação aborda aspectos clínicos e laboratoriais do TP, fornecendo mais dados sobre sua fisiopatologia e manifestação clínica.

Diferentes fatores sugerem uma relação entre TP e respiração, por exemplo, a presença de sintomas respiratórios proeminentes, como hiperventilação, dispnéia e sensação de sufocação ou falta de ar. Devido a grande heterogeneidade de sintomas que podem ocorrer em um AP, muitos investigadores têm se esforçado para definir subtipos de TP, em especial o SR. Desta forma, o primeiro artigo teve por objetivo revisar a psicopatologia, as características clínicas e demográficas, fatores biológicos e psicológicos, discutir as correlações com o sistema respiratório e com testes provocativos e relatar as conclusões mais recentes sobre o tratamento deste subtipo. A alta prevalência de TP nos familiares com SR e uma maior sensibilidade deste subtipo aos testes respiratórios com inalações de CO₂, hiperventilação, *breath holding* e cafeína, indicam que tanto a genética, quanto disfunções do sistema respiratório podem contribuir para uma fisiopatologia própria do SR. Nas últimas duas décadas, o SR tem sido amplamente estudado, porém ainda não há um consenso sobre sua definição. Esse problema pode ser devido à variabilidade metodológica entre estudos e pequenos tamanhos de amostra. Os autores acreditam que o subtipo respiratório

não deve ser definido exclusivamente com base em perfil sintomatológico, mas também com base em outras características, como perfis respiratórios e fatores genéticos subjacentes. A incorporação de novos critérios aumentaria a validade do SR e tornaria-se uma ferramenta útil para pesquisas sobre TP.

A história do estudo dos traços de personalidade está contida principalmente no século XX. Nesse período foi observado o crescimento das técnicas psicométricas que suportam a obtenção e validação de traços; o surgimento de abordagens concorrentes e complementares de personalidade; e o eventual consenso convergente em torno de um número relativamente pequeno de amplos domínios de personalidade. Os modelos de traços de personalidade são descrições de fenótipos e a validação desses modelos exige descobrir as causas e as consequências dos traços de personalidade. O segundo artigo da dissertação teve como objetivo verificar se os pacientes com TP diferem dos controles saudáveis em relação aos traços de personalidade, neuroticismo e extroversão, e determinar se esses traços estão correlacionados com distúrbios comórbidos. Os pacientes com TP apresentaram maiores pontuações de neuroticismo e menores escores de extroversão do que os indivíduos controle. No entanto, os sujeitos de controle e os pacientes com TP sem comorbidades mostraram escores similares para neuroticismo e extroversão. Os dados atuais indicam que neuroticismo elevado e baixa extroversão ocorrem em pacientes com TP e que esses traços de personalidade estão associados a comorbidade com transtorno depressivo maior e agorafobia, mais comorbidades em geral, maior gravidade dos distúrbios e mais sintomas de ansiedade e depressão. Estudos longitudinais também sugerem que o neuroticismo é um fator predisponente para transtornos depressivos maiores. A avaliação dimensional da personalidade é importante, pois há muito se percebe que as classificações diagnósticas categoriais neste campo tendem a ser arbitrárias e muitas vezes não conseguem abranger a enorme gama de variações interindividuais. Além disso, com classificações dimensionais, possibilita-se também o melhor

entendimento das comorbidades entre transtornos de eixo I do DSM5 e os traços de personalidade, e a formação de grupos mais homogêneos para os estudos genéticos e neurobiológicos. No entanto, mais estudos longitudinais são necessários para confirmar estes achados.

A etiologia do TP é multifatorial, incluindo fatores ambientais, genéticos e neurobiológicos. As associações entre a função endócrina e a saúde mental vêm sendo exploradas há anos e o eixo HPA parece desempenhar papel na patogênese dos transtornos de ansiedade. Pesquisas recentes indicam que além da elevação do cortisol – que já é um achado bem-estabelecido na literatura – há um aumento agudo de DHEA em situações de estresse, e por isso poderíamos supor que a DHEA também pode ter um papel importante nos transtornos mentais, especialmente no TP. Surpreendentemente, a maior parte das pesquisas indica que não há ativação do eixo HPA durante um AP, mas sim alterações sutis na atividade desse eixo, que podem correlacionar-se com a gravidade da ansiedade antecipatória, evitação e gravidade geral da doença. Não está definido se as disfunções do eixo HPA são uma causa potencial do TP ou uma consequência do estresse permanente induzido por AP recorrentes. Também não está claro se a desregulação do eixo HPA prevê o curso dos distúrbios de ansiedade. Há evidências de que uma resposta maior do cortisol ao TSD prevê a recaída em pacientes com TP em remissão. Mas ainda não está estabelecido se os níveis basais de cortisol ou as respostas do cortisol no TSD estão relacionadas às respostas ao tratamento ou ao desfecho do TP (BANDELOW; DOMSCHKE; BALDWIN, 2013). Uma resposta mais baixa de cortisol ao despertar parece prever um curso crônico e desfavorável nos transtornos de ansiedade, e pode ser um indicador do esgotamento do eixo HPA. Um CAR mais baixo é um indicador de hipocortisolismo e um possível mecanismo para isso é uma regulação negativa dos receptores de CRH na hipófise. Por outro lado, é possível que um CAR mais alto esteja associado ao aparecimento de TP com agorafobia. No presente estudo foi observado maior concentração plasmática de DHEA em pessoas do sexo masculino comparado às do sexo femi-

no. Também foi encontrado que, entre voluntários saudáveis, os homens tinham cortisol mais elevado que as mulheres, enquanto no grupo de pacientes essa relação era inversa. Os estudos sobre TP e alterações do cortisol são bastante divergentes entre si, por isso são necessários estudos com metodologia padronizada, que possibilitem comparações. Os resultados encontrados nesse trabalho também indicam que o sexo exerce forte influência sobre o cortisol e a DHEA. Os estudos sobre DHEA no TP ainda são escassos, e também não há um consenso entre eles.

Ao longo do processo de elaboração desta dissertação, observamos que ainda há uma longa trajetória a ser percorrida para o melhor entendimento referente a certos aspectos do TP. No entanto, com o conhecimento atual e com a revisão de literatura a respeito do subtipo respiratório, esperamos que as características que abrangem este subtipo fiquem mais claras e permitam, futuramente, um consenso para a sua classificação. Também podemos concluir que existe um padrão de associação entre traços da personalidade e TP, e o entendimento da dinâmica desta associação, a partir da análise dimensional da personalidade, enriquece o processo diagnóstico na prática clínica e pode ser útil, tanto para o melhor entendimento da patogênese dos transtornos psiquiátricos, quanto para o aprimoramento do seu tratamento. Por fim, sabemos que há envolvimento do eixo HPA no TP, porém o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não está claro. Se tal disfunção endocrinológica é causa, consequência ou um fenômeno paralelo ao TP é algo que ainda não foi elucidado. Acredito que os estudos realizados contribuem para uma melhor compreensão e desenvolvimento de hipóteses terapêuticas, diagnósticas e fisiopatológicas do TP.

4. Referências

ABRAMS, K.; RASSOVSKY, Y.; KUSHNER, M.G. Evidence for respiratory and nonrespiratory subtypes in panic disorder. **Depression And Anxiety**, [s.l.], v. 23, n. 8, p.474-481, 2006.

AGUILERA, Greti. Regulation of Pituitary ACTH Secretion During Chronic Stress *Frontiers in Neuroendocrinology*. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 15, p.321-350, 1994.

AGUILERA, Greti et al. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Neuroendocrine Responses to Stress. **Handbook of Neuroendocrinology**, [s.l.], p.175-196, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRYC ASSOCIATION (APA). **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder**. 2nd ed., 2009.

ANTONI, F. A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin- releasing factor. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.351-378, 1986.

BANDELOW, B. et al. Salivary Cortisol in Panic Attacks. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 157, n. 3, p.454-456, 1 mar. 2000.

BANDELOW, B. et al. Urinary Excretion of Cortisol, Norepinephrine, Testosterone, and Melatonin in Panic Disorder. **Pharmacopsychiatry**, [s.l.], v. 30, n. 04, p.113-117, jul. 1997.

BECK, J. G.; SHIPHERD, J. C.; OHTAKE, P. Do Panic Symptom Profiles Influence Response to a Hypoxic Challenge in Patients With Panic Disorder? A Preliminary Report. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 62, n. 5, p.678-683, set. 2000.

BESNIER, E.; CLAVIER, T.; COMPERE, V. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Anesthetics. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 124, n. 4, p.1181-1189, abr. 2017.

BRAMBILLA, F. et al. α 2-Adrenergic receptor sensitivity in panic disorder: II. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.11-19, jan. 1995.

BRAMBILLA, F. et al. Plasma concentrations of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 135, n. 3, p.185-190, jun. 2005.

BRAMBILLA, F. et al. Neurosteroid secretion in panic disorder. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.107-116, maio 2003.

BRANDES, M.; BIENVENU, O. J. Personality and anxiety disorders. **Current Psychiatry Reports**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.263-269, jul. 2006.

BRIGGS, A. C.; STRETCH, D. D.; BRANDON, S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. **The British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 163, n. 2, p.201-209, 1 ago. 1993.

BUCKINGHAM, Julia C. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p.258-268, 2 fev. 2009.

CAMERON, O.G. et al. Endocrine and physiological changes during “spontaneous” panic attacks. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.321-331, jan. 1987.

CHARMANDARI, E.; TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. Endocrinology of stress response. **Annu. Rev. Physiol.**, [s.l.], v. 67, p.259-284, 2005.

CLARK, L. A.; WATSON, D.; MINEKA, S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. **Journal of Abnormal Psychology**, [s.l.], v. 103, n. 1, p.103-116, 1994

COSTA JUNIOR, P. T.; MCCRAE, R. R. **The NEO personality inventory manual**. [s. L.]: Odessa: Psychological Assessment Resources, 1985.

DE KLOET, E; OITZL, M; JOELS M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? **Trends Neurosci**, [s.l.], v. 22, n.10, p. 422-6, 1999.

ELNAZER, H. Y.; BALDWIN, D. S. Investigation of Cortisol Levels in Patients with Anxiety Disorders: A Structured Review. **Behavioral Neurobiology Of Stress-related Disorders**, [s.l.], p.191-216, 2014.

ERHARDT, A. et al. Regulation of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System in Patients with Panic Disorder. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 31, n. 11, p.2515-2522, 12 jul. 2006.

EYSENCK, H. J. The Measurement of Personality. **Proc R Soc Med, S.i**, v. 12, n. 2, p.75-80, 1946.

FAVA, M. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder. **Psychiatry Res**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.345-350, jun. 1989.

FREIRE, R. C. et al. Clinical features of respiratory and nocturnal panic disorder subtypes. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 152, n. 2-3, p.287-291, ago. 2007.

FRIES, H; HESSE J; HELLHAMMER, J; HELLHAMER, D. A new view of hypocortisolism. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 20, n.10, p. 1010-6, 2005.

FRIESS, E. et al. Dehydroepiandrosterone - a neurosteroid. **European Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.46-50, dez. 2000.

FURAY, Amy R.; BRUESTLE, Amy E.; HERMAN, James P.. The Role of the Forebrain Glucocorticoid Receptor in Acute and Chronic Stress. **Endocrinology**, [s.l.], v. 149, n. 11, p.5482-5490, nov. 2008.

GALLAGHER, P. et al. Assessing cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva: effects of collection method. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.643-649, 9 jan. 2006.

GOLDSTEIN, S. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 144, n. 10, p.1320-1323, out. 1987.

GRAEFF, F. G. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.3-6, maio 2007.

GRAEFF, F. G; ZANGROSSI JUNIOR, H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. **Psychology & Neuroscience**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.3-8, 2010

GRAEFF, Frederico G. et al. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 77, n. 3, p.477-491, set. 2005.

GRANT, B. F. et al. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **J Clin Psychiatry**, [s.l.], v. 67, n. 3, p.363-374, 2006.

GRAY, J. A. The psychophysiological basis of introversion-extraversion. **Behav Res Ther**, S.i, v. 8, p.249-266, 1970.

HABIB, K. E.; GOLD, P. W.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology of stress. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.695-728, set. 2001.

HERMAN, J. P. et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.1201-1213, dez. 2005.

HOLLANDER, E. et al. Cortisol and sodium lactate-induced panic. **Arch Gen Psychiatry.**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.135-140, 1989.

IZAWA, S. et al. Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress and its correlations with biological and psychological changes. **Biological Psychology**, [s.l.], v. 79, n. 3, p.294-298, dez. 2008

KESSLER, R. C. et al. The Epidemiology of Panic Attacks, Panic Disorder, and Agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 63, n. 4, p.415-424, 1 abr. 2006.

KLEIN, D. F. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. **Arch Gen Psychiatry**, [s.l.], v. 50, n. 4, p.306-317, abr. 1993.

KLEIN, D. N.; KOTOV, R.; BUFFERD, S. J. Personality and Depression: Explanatory Models and Review of the Evidence. **Annual Review Of Clinical Psychology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.269-295, 27 abr. 2011.

KIRCANSKI, K. et al. Subtypes of panic attacks: a critical review of the empirical literature. **Depression And Anxiety**, [s.l.], v. 26, n. 10, p.878-887, out. 2009.

KROBOTH, P. D. et al. DHEA and DHEA-S: A Review. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.327-348, abr. 1999.

LARA, D. **Temperamento e humor, uma abordagem integrada da mente.** [s. L.]: Porto Alegre: Código da Mente, 2012.

LEY, R. The many faces of pan: psychological and physiological differences among three types of panic attacks. **Behav Res Ther**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.347-357, 1992.

MANINGER, N. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). **Frontiers In Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.65-91, jan. 2009.

MELLO, M F; MELLO, A A F; KOHN, R (Org.). Epidemiologia da Saúde Mental no Brasil. In: MARI, J J; JORGE, M R; KOHN, R. **Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos em adultos.** Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 119-142.

MCEWEN, B. S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 87, n. 3, p.873-904, 1 jul. 2007.

NARDI A.E., QUEVEDO J., SILVA A.G. **Transtorno do pânico: Teoria e Clínica**. Artmed, Porto Alegre, 2013.

NARDI, A.E. et al. Carbon Dioxide Test in Respiratory Panic Disorder Subtype. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 47, n. 7, p.685-686, set. 2002.

ONUR, Elif; ALKIN, Tunç; TURAL, Ümit. Panic disorder subtypes: further clinical differences. **Depression And Anxiety**, [s.l.], v. 24, n. 7, p.479-486, 2007.

PÉREZ-NERI, Iván et al. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.1118-1130, jul. 2008.

PETROWSKI, K. et al. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.1199-1208, ago. 2012.

PETROWSKI, K. et al. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. **International Journal of Psychophysiology**, [s.l.], v. 88, n. 1, p.35-39, abr. 2013.

REAGAN, L; MCEWEN, B. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. **Journal of chemical neuroanatomy**, v.13, p.149-167, 1997.

ROY-BYRNE, P.P. et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 143, n. 7, p.896-899, jul. 1986

SAPOLSKY, R.M.; ROMERO, L. Michael; MUNCK, A.U. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions1. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.55-89, fev. 2000b.

SCHREIBER, W. et al. Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Panic Disorder. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.7-15, jul. 1996.

SIEGMUND, Anja et al. Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.339-346, mar. 2011.

SMITH, Sean M.; W.VALE, Wylie. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. **Dialogues Clin Neurosci.**, v. 8, n. 4, p.383-395, 2006.

SONG, Hye-min et al. Clinical Characteristics of the Respiratory Subtype in Panic Disorder Patients. **Psychiatry Investigation**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.412-418, 2014.

STAUFENBIEL, Sabine M. et al. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 38, n. 8, p.1220-1235, ago. 2013.

STECKLER T, KALIN N, REUL J. **Handbook of stress and the brain.** Part 1: The neurobiology of stress. Amsterdam: Elsevier science 2005.

STONES, Andjelka et al. The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 52, n. 1-3, p.197-201, jan. 1999.

TAIT, Glendon R. et al. Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panico-genic agent pentagastrin. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.417-429, maio 2002.

TARGUM, S. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.453-458, out. 1992.

UHDE, Thomas W et al. Normal urinary free cortisol and plasma MHPG in panic disorder: Clinical and theoretical implications. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 23, n. 6, p.575-585, mar. 1988.

ULRICH-LAI, Yvonne M.; HERMAN, James P.. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 10, n. 6, p.397-409, 13 maio 2009.

VALENÇA, Alexandre Martins et al. Therapeutic response to benzodiazepine in panic disorder subtypes. **Sao Paulo Medical Journal**, [s.l.], v. 121, n. 2, p.77-80, 2003.

VREEBURG, Sophie A. et al. Salivary Cortisol Levels in Persons With and Without Different Anxiety Disorders. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 72, n. 4, p.340-347, maio 2010.

VREEBURG, Sophie A. et al. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 38, n. 9, p.1494-1502, set. 2013.

WOODS, Scott W.. Carbon Dioxide-Induced Anxiety. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.43-52, 1 jan. 1988.

YOUNG, Allan H.; GALLAGHER, Peter; PORTER, Richard J.. Elevation of the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio in Drug-Free Depressed Patients. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 159, n. 7, p.1237-1239, jul. 2002

5. Anexos:

5.1.1. Anexo 1: Escala utilizada no artigo 2

Maudsley Personality Inventory

Nome:		Data:		Prontuário:	
Idade:	Sexo:	D	N	E	LS

	SIM	?	NÃO
1. Você costuma limitar seus conhecidos a um pequeno grupo selecionado?			
2. Você gosta mais de agir do que planejar?			
3. Quando lhe fazem alguma observação você tem, quase sempre uma resposta pronta, na ponta da língua?			
4. Frequentemente você sonha acordado com coisas irrealizáveis?			
5. Quando criança, você obedecia sempre, sem demora e sem resmungar?			
6. Em geral, você se mostra rápido e seguro em suas ações?			
7. Você tem dificuldades em fazer novas amizades?			
8. Às vezes você "deixa para amanhã" o que deve fazer hoje?			
9. Você costuma encarar suas tarefas, seu trabalho, sem maior cuidado, isto é, você é dos que vão levando?			
10. Com frequência você se sente irritado, aborrecido?			
11. Você costuma meditar sobre seu passado?			
12. Depois de se comprometer em fazer alguma coisa, você mantém sempre a sua promessa <i>quaisquer</i> que sejam as inconveniências que essa promessa acarrete?			
13. Você aprecia atividades que oferecem oportunidades para contato social?			
14. Você costuma sentir-se acanhado na presença de pessoas do outro sexo?			
15. Às vezes você se encoleriza?			
16. Frequentemente você tem que enfrentar períodos de solidão?			
17. Você é muito sensível com relação a vários assuntos?			
18. Frequentemente você descobre que se decidiu tarde demais?			
19. Você tem algum preconceito?			
20. Você costuma ser super escrupuloso?			
21. Frequentemente você se diverte "a valer" em festas?			
22. Já aconteceu de você passar da alegria para a tristeza, ou vice-versa sem motivo aparente?			
23. Você gosta de "pregar peças" nos outros?			
24. As vezes você ri em público de uma piada forte?			
25. Frequentemente os seus pensamentos vagueiam soltos quando você tenta concentrar-se?			
26. Você se classificaria como uma pessoa tensa, parecida com uma corda esticada?			
27. Depois de ultrapassado um momento crítico, frequentemente você se lembra de algo que poderia ter feito e não fez?			
28. Em um jogo você prefere ganhar a perder?			
29. Em geral, você acha fácil travar novas relações pessoais?			
30. Você já sentiu a impressão esquisita de não ser mais a mesma pessoa que era?			
31. Algum dia você já encarou seu trabalho ou seus estudos como se fossem questão de vida ou de morte?			

5.2 Anexo 2: Escalas utilizadas no artigo 3

5.2.1 Escala de Pânico e Agorafobia

Escala de Pânico e Agorafobia

Avaliação referente à última semana

A. Ataques de pânico

A 1. Frequência

- 0 nenhum ataque de pânico na última semana
- 1 1 ataque de pânico na última semana
- 2 2 ou 3 ataques de pânico na última semana
- 3 4-6 ataques de pânico na última semana
- 4 mais que 6 ataques de pânico na última semana

A 2. Gravidade

- 0 nenhum ataque de pânico
- 1 os ataques de pânico em geral foram muito leves
- 2 os ataques de pânico em geral foram moderados
- 3 os ataques de pânico em geral foram graves
- 4 os ataques de pânico em geral foram extremamente graves

A 3. Duração média dos ataques

- 0 nenhum ataque de pânico
- 1 1 a 10 minutos
- 2 de 10 a 60 minutos
- 3 de 1 a 2 horas
- 4 mais que duas horas

U. maioria dos ataques foram previsíveis (ocorreram em situações de medo) ou inesperado (espontâneos)?

- 9 nenhum ataque de pânico
-
- 0 a maioria foi inesperada
- 1 mais inesperadas que previsíveis
- 2 alguns inesperados, alguns previsíveis
- 3 mais previsíveis que inesperados
- 4 maioria previsível

B. Agorafobia, comportamento de esquiva

B 1. Comportamento de esquiva

- 0 não há esquiva (ou não há agorafobia)
- 1 raramente há esquiva de situações temidas
- 2 esquiva ocasional de situações temidas
- 3 esquiva freqüente de situações temidas
- 4 esquiva muito freqüente de situações temidas

B 2. Número de situações

- 0 nenhuma (ou não há agorafobia)
- 1 1 situação
- 2 2-3 situações
- 3 4-8 situações
- 4 ocorreram em diversas

B 3. Importância das situações evitadas

O quão importante foram as situações evitadas?

- 0 sem importância (ou não há agorafobia)
- 1 não muito importante
- 2 moderadamente importante
- 3 muito importante
- 4 extremamente importante

C. Ansiedade entre os ataques de pânico**C 1. Ansiedade antecipatória**

- 0 nenhum medo de ter ataque de pânico
- 1 medo raramente de ter um ataque de pânico
- 2 medo algumas vezes de ter um ataque de pânico
- 3 medo freqüente de ter ataque de pânico
- 4 medo constante de ter ataques de pânico

C 2. O quão forte foi este "medo do medo"?

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D. Incapacidade**D 1. Prejuízo no relacionamento familiar (esposa, crianças, etc.)**

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D 2. Prejuízo no relacionamento social e lazer (eventos sociais como cinema etc.)

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

D 3. Prejuízo no trabalho (considere o trabalho em casa também)

- 0 nenhum
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 acentuado
- 4 extremo

E. Preocupações sobre saúde

E 1. Preocupações sobre prejuízo à saúde

Paciente esteve preocupado em estar sofrendo algum problema físico por causa da doença

- 0** não é verdadeiro
- 1** raramente verdadeiro
- 2** parcialmente verdadeiro
- 3** quase sempre verdadeiro
- 4** definitivamente verdadeiro

E 2. Pressupõe uma doença orgânica

Paciente achou que seus sintomas ansiosos existem devido a uma doença somática e não por um distúrbio psicológico

- 0** não é verdadeiro, transtorno psicológico
- 1** raramente verdadeiro
- 2** parcialmente verdadeiro
- 3** quase sempre verdadeiro
- 4** definitivamente verdadeiro, transtorno somático

Resultados:

Subscala A – Ataques de pânico: ____

Subscala B – Agorafobia: ____

Subscala C – Ansiedade: ____

Subscala D – Incapacidade: ____

Subscala E – Preocupações sobre a saúde: ____

Total: ____

Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ, Rüther E. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. I. Methodological problems. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995 Jun;10(2):83-93.

5.2.2. Anexo 4: Índice de Depressão de Beck

Índice de Depressão de Beck (BDI)

Nome: _____ Data: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como **você tem se sentido nesta semana**, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0) Não me sinto triste.
 - 1) Eu me sinto triste.
 - 2) Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 - 3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 - 1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 - 2) Acho que nada tenho a esperar.
 - 3) Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0) Não me sinto um fracasso.
 - 1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0) Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 - 1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 - 2) Não encontro um prazer real em mais nada.
 - 3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0) Não me sinto especialmente culpado.
 - 1) Eu me sinto culpado às vezes.
 - 2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 - 3) Eu me sinto sempre culpado.

6. 0) Não acho que esteja sendo punido.
 - 1) Acho que posso ser punido.
 - 2) Creio que vou ser punido.
 - 3) Acho que estou sendo punido.

7. 0) Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 - 1) Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2) Estou enojado de mim.
 - 3) Eu me odeio.

8. 0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 - 1) Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 - 2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 - 3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9. 0) Não tenho quaisquer idéias de me matar.
 - 1) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 - 2) Gostaria de me matar.
 - 3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0) Não choro mais que o habitual.
 - 1) Choro mais agora do que costumava.
 - 2) Agora, choro o tempo todo.
 - 3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11. 0) Não sou mais irritado agora do que já fui.
 - 1) Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2) Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3) Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0) Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 - 1) Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2) Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3) Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0) Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
 - 1) Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2) Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3) Não consigo mais tomar decisões.

14. 0) Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 - 1) Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2) Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3) Considero-me feio.

- 15.** 0) Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1) Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2) Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3) Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.** 0) Durmo tão bem quanto de hábito.
1) Não durmo tão bem quanto costumava.
2) Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3) Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.** 0) Não fico mais cansado que de hábito.
1) Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2) Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0) Meu apetite não está pior do que de hábito.
1) Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2) Meu apetite está muito pior agora.
3) Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.** 0) Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1) Perdi mais de 2,5 Kg.
2) Perdi mais de 5,0 Kg.
3) Perdi mais de 7,5 Kg.
- Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()
- 20.** 0) Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1) Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.** 0) Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1) Estou menos interessado por sexo que costumava.
2) Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3) Perdi completamente o interesse por sexo.

5.2.3. Anexo 5: SUDS - *Subjective Units of Distress Scale***ESCALA ANÁLOGA VISUAL PARA ANSIEDADE**

Em uma escala de 0 (nenhuma ansiedade) a 10 (extrema ou terrível ansiedade), como está a sua ansiedade neste momento?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----