ALAOR SANTOS FILHO

**ESPECTRO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL: ESTUDO
DE SUAS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS E ASSOCIAÇÃO COM
O PROLAPSO DE VALVA MITRAL**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Saúde Mental.

Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa

RIBEIRÃO PRETO

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

**Elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de São Paulo
Campus de Ribeirão Preto**

Filho, Alaor Santos.

Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral. Ribeirão Preto, 2010.

178 p.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Crippa, José Alexandre de Souza.

1. Ansiedade Social
2. Espectro
3. Comorbidade
4. Prolapso de Valva Mitral
5. Transtorno de Pânico

FOLHA DE APROVAÇÃO

Alaor Santos Filho

Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Saúde Mental.

Área de concentração: Saúde Mental.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Anedi, que sempre me apoiou e incentivou nessa aventura da vida acadêmica.

*À Marcela, minha esposa,
por todo o amor, carinho e dedicação.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa, orientador deste estudo e exemplo de profissional. Obrigado pelas valiosas discussões, pela amizade e ensinamentos ao longo destes seis anos de trabalho conjunto.

Ao Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel por toda a ajuda no planejamento e desenvolvimento deste trabalho.

À Prof. Dra. Rocio Martin-Santos pelas contribuições no refinamento científico dessa pesquisa, pela amizade e orientação.

Aos Professores Luiz Alberto Hetem e Geraldo Busatto Filho pelas contribuições na análise e discussão dos dados.

Aos Professores Antônio Waldo Zuardi e Jaime Cecílio Hallak pelos ensinamentos e pela ajuda e incentivo no desenvolvimento desta pesquisa.

À colega de pós-graduação Dra. Maria Cecília Freitas Ferrari, minha amiga e incentivadora nos momentos mais complicados. Obrigado pelo companheirismo e por dividir tantas conquistas e aventuras durante todos esses anos de residência, mestrado e doutorado.

Aos colegas da pós-graduação: Clarissa Trzesniak, Maria Gabriela Barboza, Flávia de Lima Osório, Carlos Alberto Baptista, Carolina Menezes Gaya, Luciene Vaccaro de Moraes, Antônio Paulo Angélico, Katia Regina Soares da Silva Burato, Stella Mesquita e à técnica de laboratório Sandra Bernardo que contribuíram nas diferentes fases da coleta e análise de dados e com os quais compartilhei muitos fins de semana aplicando entrevistas e questionários.

Aos cardiologistas Minna Moreira Dias Romano e Thiago Florentino Lascala por todo empenho e colaboração na coleta de dados.

Aos meus irmãos, Ankh, pelas muitas horas dedicadas a me ensinar como lidar com a edição das imagens e tabelas, e Alane, pelo amor e apoio incondicional.

Por fim, agradeço a todos os participantes do estudo que se disponibilizaram a investir seus tempos nas várias fases da coleta de dados.

RESUMO

FILHO, AS. **Espectro do transtorno de ansiedade social: estudo de suas comorbidades psiquiátricas e associação com o prolapso de valva mitral.** 2010. 178f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2010.

Introdução: O transtorno de ansiedade social (TAS) é uma condição que pode ser muito incapacitante, com considerável sofrimento subjetivo, alta prevalência de comorbidades psiquiátricas e impacto negativo no funcionamento psicossocial. Entretanto, existem poucos dados na literatura sobre a possível extensão deste comprometimento nos indivíduos com sinais e sintomas subclínicos do TAS. Além disso, a discussão sobre a associação entre o prolapso de valva mitral (PVM) e os transtornos de ansiedade, particularmente com o transtorno de pânico e o TAS, existe já há cerca de três décadas, mas os resultados publicados não são suficientes para definitivamente estabelecer ou excluir a associação entre essas condições, com prevalências variando de 0 a 57%.

Método: O delineamento metodológico envolveu duas etapas. Na primeira, as comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial foram avaliados em 355 estudantes universitários que haviam sido diagnosticados previamente como TAS (n=141), TAS subclínico (n=92) ou controles (n=122).

Na segunda etapa, um total de 232 voluntários diagnosticados como transtorno de pânico (n=41), TAS (n=89) ou controles (n=102) foram avaliados em ecocardiografia quanto ao PVM. Os exames foram realizados por dois cardiologistas que estavam “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes. Foram obtidas medidas utilizando os critérios atuais e antigos para o diagnóstico de PVM, para permitir a comparação e generalização dos resultados.

Resultados: A taxa de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos foi de 71,6% no grupo TAS e de 50% nos sujeitos com TAS subclínico, ambos significativamente maiores que os controles (28,7%). A presença de comorbidades foi progressivamente maior de acordo com o subtipo e a gravidade do TAS. Quanto ao funcionamento psicossocial o grupo TAS apresentou maior comprometimento que os outros dois grupos em todos os domínios avaliados, e os sujeitos com TAS subclínico apresentaram valores intermediários. Na segunda etapa, os resultados demonstraram que não há diferenças estatísticas entre os grupos quanto à prevalência de PVM, seja pelos critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM (visão longitudinal paraesternal: pânico=2,4%, TAS=4,5%, controles=1,0%) ou pelos critérios

antigos (visão apical de 4-câmaras: pânico=2,4%, TAS=4,5%, controles=10,8%; modo-M: pânico=2,4%, TAS=6,7%, controles=4,9%). Também não houve diferenças significativas em relação a outras características morfológicas, como presença de regurgitação mitral, espessamento valvar ou presença de alongamento de cordoalhas.

Conclusões: A prevalência de comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial aumentam progressivamente ao longo do espectro de ansiedade social. O fato de o TAS subclínico apresentar considerável incapacidade e sofrimento em comparação com sujeitos controles justifica uma revisão na validade desses critérios diagnósticos. Por outro lado, não houve associação entre o transtorno de pânico ou o TAS com o PVM em nossos resultados, independente dos critérios diagnósticos utilizados, com prevalências compatíveis com a esperada na população geral. Dessa forma, é preciso desmistificar a relação entre essa alteração cardíaca e o transtorno de pânico e o TAS, pelas repercussões que pode ter para o paciente e em seu tratamento psiquiátrico.

Palavras-Chave: Ansiedade Social, Espectro, Comorbidade, Prolapso de Valva Mitral, Transtorno de Pânico.

ABSTRACT

FILHO, AS. **Social anxiety spectrum: study of this psychiatry comorbidities and the association with the mitral valve prolapse.** 2010. 178f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2010.

Background: Social anxiety disorder (SAD) is a highly disabling condition that causes considerable subjective suffering. It has a high prevalence rate of psychiatric comorbidities and a negative impact on psychosocial functioning. However, few data are available in the literature about the possible extent of this impairment in individuals with subthreshold signs and symptoms of SAD. In addition, the discussion about the association between mitral valve prolapse (MVP) and anxiety disorders, especially panic disorder and SAD, has been going on for over three decades, but the published results are insufficient to establish or to exclude an association between these conditions, with reported prevalence rates ranging from 0% to 57%.

Method: The methodological design involved two stages. In the first, psychiatric comorbidities and psychosocial functioning impairment were evaluated in 355 college students diagnosed with SAD (n=141), subthreshold SAD (n=92) or as healthy controls (n=122) in a previous study. In the second stage, a total of 232 volunteers previously diagnosed with panic disorder (n=41), SAD (n=89) or as healthy controls (n=102) underwent echocardiographic evaluation for MVP. The exams were performed by two cardiologists who were blind to the psychiatric diagnosis of the participants. Measurements based on current and earlier MVP diagnostic criteria were taken in order to permit the comparison and generalization of the results.

Results: The rate of comorbidity with other psychiatric disorders was 71.6% in the SAD group and 50% in subjects with subthreshold SAD, both significantly greater than controls (28.7%). The presence of comorbidities increased progressively according to SAD subtype and severity. Concerning psychosocial functioning, the SAD group had greater impairment than the other two groups in all domains evaluated, and subjects with subthreshold SAD presented intermediate values. In the second stage, the results demonstrated that there were no statistically significant differences among the groups in terms of MVP prevalence, whether using current diagnostic criteria (long-axis view: panic=2.4%, SAD=4.5%, control=1.0%) or earlier criteria (apical four-chamber view: panic=2.4%, SAD=4.5%, control=10.8%; M-mode: panic=2.4%, SAD=6.7%, control=4.9%). Also, there were no significant differences regarding other morphological characteristics, such as presence of mitral regurgitation, mean valve thickness or elongation of chordae.

Conclusions: The rates of psychiatric comorbidities and the psychosocial functioning impairment increase progressively along the spectrum of social anxiety. The fact that subthreshold SAD causes considerable disability and suffering in comparison with control subjects justifies a review of the validity of current diagnostic criteria.

On the other hand, in this investigation no association between panic disorder or SAD and MVP was documented, regardless of the diagnostic criteria used, with prevalence rates similar to those reported for the general population. Thus, it seems necessary to demystify the relationship between this cardiac alteration and panic disorder and SAD in order to avoid unwanted influences for the patient and his psychiatric treatment.

Key Words: Social Anxiety, Spectrum, Comorbidity, Mitral Valve Prolapse, Panic Disorder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Início e curso natural do TAS	19
Figura 2	Curva de Yerkes-Dodson, representativa da relação entre níveis de ansiedade e desempenho do indivíduo	22
Figura 3	O espectro da ansiedade social	23
Figura 4	Artigos publicados sobre PVM e transtorno de pânico por período de tempo	45
Figura 5	Fluxograma de seleção dos sujeitos com TAS	59
Figura 6	Subtipos do TAS e comorbidades psiquiátricas	75
Figura 7	Gravidade do TAS e comorbidades psiquiátricas.....	76
Figura 8	Escore médio das escalas de ansiedade nos participantes sem outros transtornos psiquiátricos	78
Figura 9	Gravidade do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP.....	82
Figura 10	Subtipos do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP.....	83
Figura 11	Comprometimento do funcionamento psicossocial entre os participantes sem comorbidades	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características metodológicas e demográficas dos estudos de comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social	27
Tabela 2	Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social – I.....	30
Tabela 3	Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social – II	31
Tabela 4	Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos sem grupo controle.....	46
Tabela 5	Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos com grupo controle	47
Tabela 6	Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com prolapso de valva mitral	51
Tabela 7	Características clínicas e demográficas dos grupos pânico, TAS e controle	67
Tabela 8	Características clínicas e demográficas dos grupos TAS, TAS subclínico e controle.....	72
Tabela 9	Prevalência de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nos três grupos.....	74
Tabela 10	Escore médios das escalas e subescalas de ansiedade nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle	77
Tabela 11	Escore médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pelas escalas QSG-12 e DP nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle.....	79
Tabela 12	Escore médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pela escala LSRDS nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle	81
Tabela 13	Comparação da prevalência de PVM e outras medidas ecocardiográficas nos três grupos	85
Tabela 14	Comparação dos critérios diagnósticos antigos de PVM nos três grupos.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	<i>Analysis of variance</i> - Análise de variância
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> - Inventário de ansiedade de Beck
BSPS	<i>Brief Social Phobia Scale</i> - Escala breve de fobia social
CCSEB	Critério de classificação socioeconômica Brasil
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	<i>Disability Profile</i> - Escala de Liebowitz para heteroavaliação do funcionamento psicossocial
DSM-III	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 3th edition</i> - Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais - terceira edição
DSM-IV	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 4th edition</i> - Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais - quarta edição
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência
FFCLRP-USP	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GRUTAS	<i>Grupo de TAS</i> – Ambulatório de transtorno de ansiedade social criado no HC-FMRP-USP
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
LSAS	<i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i> - Escala de ansiedade social de Liebowitz
LSRDS	<i>Liebowitz Self-Rating Disability Scale</i> - Escala de Liebowitz para autoavaliação do funcionamento psicossocial
MANOVA	<i>Multivariate analysis of variance</i> - Análise multivariada de variância
OR	<i>Odds ratio</i>
PVM	Prolapso de valva mitral
QSG-12	Questionário de saúde geral – 12 itens

SCID	<i>Structured clinical interview for DSM-IV</i> - Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV
SPIN	<i>Social Phobia Inventory</i> – Inventário de fobia social
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> - Pacote estatístico para as ciências sociais
TAS	Transtorno de ansiedade social
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UNIFRAN	Universidade de Franca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. O transtorno de ansiedade social.....	16
1.1.1. Comorbidades psiquiátricas e funcionamento psicossocial no TAS.....	20
1.1.2. O espectro da ansiedade social.....	21
1.1.3. Revisão sobre comorbidades psiquiátricas no TAS	25
1.2. Prolapso de valva mitral, transtorno de pânico e TAS	36
1.2.1. O PVM	38
1.2.2. Sinais e sintomas físicos do PVM.....	40
1.2.3. Ecocardiografia em modo-M	40
1.2.4. Ecocardiografia bidimensional.....	41
1.2.5. Critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM	42
1.2.6. Epidemiologia do PVM.....	43
1.2.7. Revisão sobre a associação entre PVM e transtorno de pânico	44
1.2.7.1. Prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico.....	45
1.2.7.2. Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM.....	50
1.2.7.3. Discussão dos achados da revisão sobre PVM e transtorno de pânico	53
 2. OBJETIVOS	 56
2.1. Objetivos gerais	56
2.2. Objetivos específicos	56
2.2.1. Estudo I	56
2.2.2. Estudo II	57
 3. MATERIAL E MÉTODO	 58
3.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social	58
3.1.1. Participantes	58
3.1.2. Grupos do estudo.....	60
3.1.3. Instrumentos de avaliação	61
3.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	65
3.2.1. Grupos do estudo.....	66
3.2.2. Procedimentos	67
3.3. Análises estatísticas	69
3.4. Aspectos éticos	70

4. RESULTADOS	72
4.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social	72
4.1.1. Comorbidades psiquiátricas	73
4.1.2. Escalas de ansiedade	76
4.1.3. Comprometimento do funcionamento psicossocial	78
4.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	85
4.2.1. Prevalência de PVM.....	85
4.2.2. Avaliação pelos critérios diagnósticos antigos.....	86
 5. DISCUSSÃO	88
5.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social	88
5.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS	94
 6. CONCLUSÕES.....	99
 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
 ANEXOS	117
 ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE.....	Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O transtorno de ansiedade social

O transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, é caracterizado por medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo sente que está sendo observado por pessoas fora do seu ambiente familiar ou é exposto à possibilidade de escrutínio pelos outros. Estas situações incluem comer, beber ou escrever diante dos outros, encontrar pessoas que representam figuras de autoridade, falar ao telefone, interagir com estranhos ou pessoas do sexo oposto, usar banheiros públicos, ser o centro das atenções e, principalmente, falar em público, sendo esta a situação precipitante mais comum (Stein e Stein, 2008; Osório, 2008; Furmark *et al*, 1999; Stein *et al*, 1994). Essas situações são evitadas ao máximo, caracterizando a esquivas fóbica, e quando são inevitáveis podem causar desde marcante ansiedade antecipatória até ataques de pânico. Os sintomas somáticos comumente relatados no TAS incluem rubor, sudorese, tremores, palpitações, bloqueio da fala, todos observáveis pelas outras pessoas, o que ajuda a aumentar a ansiedade.

É o transtorno de ansiedade mais frequente na comunidade e o terceiro transtorno psiquiátrico mais comum, com uma prevalência ao longo da vida que varia de 5% a 13,3% de acordo com diversos estudos epidemiológicos (Kessler *et al*, 2005; Furmark, 2002; Mathew *et al*, 2001; Kessler *et al*, 1994; Schneier *et al*, 1992). No Brasil, um estudo realizado por Baptista (2007) apontou uma prevalência média do TAS de 11,6% entre estudantes universitários. O TAS pode ser incapacitante e há significativo prejuízo na qualidade de vida (Cramer *et al*, 2005; Furmark *et al*, 2000). No entanto, apesar da alta prevalência e dos prejuízos funcionais associados, ainda é uma condição sub-reconhecida (Pollack, 2001;

Martín-Santos e Crippa, 2003; Crippa, 2009), com apenas 3% dos pacientes adultos sendo diagnosticados adequadamente (Crippa *et al*, 2007; Stein, 2006; Davidson *et al*, 1993).

Segundo Raj e Sheehan (2001), além dos indivíduos com TAS geralmente demorarem a procurar tratamento, quando o buscam isto ocorre mais devido às comorbidades do que pelo TAS em si. Diferentemente dos portadores de outros transtornos de ansiedade, os indivíduos com TAS geralmente se escondem por subestimarem sua condição ou por medo de serem criticados ou avaliados negativamente (Terra *et al*, 2006; Brunello *et al*, 2000; Den Boer, 2000; Figueira *et al*, 1994). Estes indivíduos tendem à automedicação, geralmente com benzodiazepínicos e álcool, com riscos de desenvolverem abuso destas substâncias (Sareen e Stein, 2000). Além disso, na evolução da dinâmica de troca social das pessoas com TAS é evidente a tendência a avaliar negativamente aspectos do próprio desempenho e a interpretar respostas alheias como crítica ou desaprovação, mesmo quando isso não condiz com a realidade (Roth *et al*, 2001; Alden e Wallace, 1995; Rapee e Lim, 1992).

A primeira referência explícita à fobia social foi feita por Janet, no início de 1900, e o termo neurose social foi usado por Schelder, em 1930, para descrever pacientes extremamente tímidos. Na segunda metade do século XX, estimulado pelo pioneirismo dos trabalhos de dessensibilização sistemática de Joseph Wolpe, o interesse pelas fobias e pelo seu tratamento por meio da terapia comportamental foi aumentando. É neste contexto que o psiquiatra inglês Isaac Marks propôs, em 1960, que a fobia social deveria ser considerada como uma categoria distinta dos demais transtornos de ansiedade (Osório, 2008; Furmark *et al*, 2000). Gradualmente estas idéias foram sendo reconhecidas pela Associação Americana de Psiquiatria e, em 1980, a fobia social foi oficialmente incluída como um diagnóstico psiquiátrico independente na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). Na época era descrita como um medo circunscrito às situações sociais relacionadas a algum desempenho

como falar, comer, beber ou escrever em público, caracterizando-se pela presença de ansiedade diante destas situações específicas. Quando da presença de um maior número de sintomas ou vivências de ansiedade frente a outras situações sociais, como conversas informais ou interações, diagnosticava-se um transtorno de personalidade de evitação e excluía-se o diagnóstico de fobia social.

A partir de meados da década de 1980, com a observação de que tais pacientes respondiam ao tratamento com antidepressivos inibidores da monoaminooxidase, foi sugerido que eles deveriam ser considerados como portadores de fobia social generalizada, ou seja, apresentavam um transtorno de ansiedade e não um transtorno de personalidade (Osório, 2008). Na classificação atual do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), a fobia social ou TAS é considerada como um dos transtornos de ansiedade, sendo caracterizada pelo medo persistente de uma ou mais situações nas quais a pessoa é exposta à possível avaliação por parte dos outros e teme que possa fazer algo ou comportar-se de maneira humilhante ou embaraçosa. Tais manifestações interferem significativamente no funcionamento ocupacional e social e nas inter-relações do indivíduo, causando importante sofrimento psíquico.

Mesmo sendo uma área fértil para a investigação clínica e psicobiológica, o TAS ainda hoje é de certa forma o “patinho feio” dos transtornos ansiosos (Crippa, 2009). Apesar de nos últimos anos terem ocorrido progressos significativos no conhecimento sobre o TAS, especialmente em relação à epidemiologia, diagnóstico, neurobiologia e ao manejo farmacológico e psicoterapêutico do transtorno, pode-se dizer que o TAS tem sido ainda relativamente negligenciado, sendo o número de artigos publicados considerado modesto quando comparado com outros transtornos de ansiedade, como o transtorno de estresse pós-traumático ou o transtorno obsessivo compulsivo, o que é surpreendente se considerarmos que trata-se do transtorno de ansiedade mais comum, que apresenta início precoce, curso crônico e

que a remissão raramente acontece sem adequada intervenção terapêutica (Crippa, 2009; Liebowitz *et al*, 2000).

Figura 1 – Início e curso natural do TAS (Adaptado de Wittchen e Fehm, 2003).

A idade média de início está entre os 11 e 15 anos – um período da vida em que a personalidade e habilidades sociais ainda estão sendo desenvolvidas – e o início é seguido por cronicidade e prejuízo que afeta a todas as áreas da vida (Burke *et al*, 1990). Conforme ilustrado na figura 1, na maioria dos casos os sintomas emergem em fases precoces da vida, inicialmente podendo apresentar um curso flutuante, de melhora e piora dos sintomas, e geralmente assumindo na idade adulta um curso progressivo ou persistente (Wittchen e Fehm, 2003; Wittchen *et al*, 1998). Poucos pacientes com TAS irão evoluir com remissão espontânea, sendo comum em estudos epidemiológicos a descrição de duração média do transtorno entre 20 e 40 anos (Wittchen e Fehm, 2003).

1.1.1. Comorbidades psiquiátricas e funcionamento psicossocial no TAS

Devido principalmente ao início precoce (na infância e adolescência na maioria dos casos), mas também à natureza difusa de sua apresentação, o TAS compromete o desempenho acadêmico, as competências interpessoais e, conseqüentemente, limita o desenvolvimento profissional (Culpepper, 2006). Estudos com amostras clínicas e da comunidade têm demonstrado que o TAS é uma condição que pode ser muito incapacitante, que causa considerável sofrimento subjetivo e tem impacto negativo no funcionamento psicossocial, que inclui pior desempenho na escola e no trabalho, risco aumentado de deixar a escola precocemente, reduzida interação social e insatisfação com as atividades de lazer e com a renda (Acarturk *et al*, 2009; Fehm *et al*, 2005; Eng *et al*, 2005; Lochner *et al*, 2003; Wittchen *et al* 2000; Kessler *et al*, 1998; Davidson *et al*, 1994; Schneier *et al*, 1994).

Apesar de ser um transtorno com alta prevalência e causar considerável sofrimento, a grande maioria dos pacientes com TAS não procura atendimento médico, principalmente porque eles não percebem sua condição como um transtorno psiquiátrico ou emocional (Culpepper, 2006; Davidson *et al*, 1993; Acarturk *et al*, 2008). Além disso, cerca de 80% dos pacientes com TAS desenvolverão transtornos psiquiátricos adicionais, particularmente transtornos depressivos, ansiosos e por uso de substâncias (Fehm *et al*, 2008; Acarturk *et al*, 2008; Chartier *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Merikangas e Angst, 1995).

A avaliação do padrão temporal mostra de forma consistente que o TAS precede o início da depressão na grande maioria dos casos (de Graaf *et al*, 2003; Schatzberg *et al*, 1998; Kessler *et al*, 1996) e alguns estudos também indicam esse padrão de início primário do TAS em relação aos outros transtornos psiquiátricos comórbidos (Chartier *et*

al, 2003). A trajetória desenvolvida de percepção negativa de eventos interpessoais e de preocupação com temas sociais de avaliação pode ter consequências psicossociais adversas, causando expressivo sofrimento psíquico (Schwartz *et al*, 1999; Harmer e Brunch, 1994). Baseados nessas informações, alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que o TAS poderia ser um fator de risco para outros transtornos mentais (Schneier *et al*, 1992; Magee *et al*, 1996; Weissman *et al*, 1996), portanto o diagnóstico e a intervenção precoces poderiam prevenir o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos adicionais (Kessler e Price, 1993).

1.1.2. O espectro da ansiedade social

A ansiedade é característica inerente à vida humana. Pode ser caracterizada como o conjunto de manifestações físicas e psicológicas envolvendo o sentimento difuso, desagradável e vago de apreensão, frequentemente acompanhada por sintomas autonômicos, que tanto podem ser experimentadas por indivíduos saudáveis como acompanhar ou caracterizar enfermidades (Longman Dicionário de Psicologia e Psiquiatria, 1984). Sabe-se que certo grau de ansiedade é necessário para motivar um bom desempenho nas mais diversas tarefas, bem como evitar danos físicos ao organismo e prejuízos psicológicos (Trzesniak, 2008; Graeff, 2001).

Figura 2 - Curva de Yerkes-Dodson, representativa da relação entre níveis de ansiedade e desempenho do indivíduo (Adaptado de Trzesniak, 2008).

Estudos realizados no início do século XX mostram que há relação direta entre nível de ansiedade e a eficiência do desempenho em tarefas intelectuais, o que pode ser graficamente representado pela clássica curva de Yerkes-Dodson (1908) (figura 2). Contudo, a partir de certo ponto, observa-se comprometimento do funcionamento devido a níveis muito elevados de ansiedade – o que representa um fenômeno de má adaptação tipicamente humano. Acredita-se que quando a ansiedade perde sua função adaptativa original, passando a prejudicar o indivíduo, ela pode ser considerada como patologia funcional em si, restrita à vida deste e nosologicamente circunscrita (Dractu e Lader, 1993). Não há, porém, um limite claro para definir o nível de ansiedade que está associado à performance máxima e, consequentemente, uma maneira objetiva de impedir que a ansiedade passe desse ponto. Os critérios que definem clinicamente a ansiedade como patológica são subjetivos e envolvem sofrimento, prejuízo funcional, intensidade e duração das manifestações.

A timidez pode ser definida como um desconforto ou inibição em situações de interação social, geralmente associada à grande preocupação com as atitudes, reações e pensamentos dos outros. Seria um grau de ansiedade em situações sociais um pouco mais elevado, mas ainda saudável e adaptativo. Levando-se em conta que a idéia de um limite diagnóstico implica que os sinais e sintomas ocorram em um espectro de alterações, o TAS, nesse caso, representaria um ponto de maior gravidade em um *continuum* da timidez (Heiser *et al*, 2003; Chavira e Stein, 1999; Lang e Stein, 2001 – Figura 3). Além disso, há diversas similaridades entre os dois constructos. Ambos são caracterizados por manifestações de sintomas de alerta fisiológico e medo de avaliação negativa em resposta a diversas situações sociais. A diferenciação pode ser uma questão de gravidade do quadro disfuncional. A timidez tende a ser transitória e associada a poucos prejuízos ou evitação, enquanto a fobia social tem uma apresentação mais crônica, com comprometimento e evitação substanciais (Chavira e Stein, 1999; Lang e Stein, 2001). No extremo do espectro estaria o transtorno de personalidade esquiva, com uma apresentação marcada por alta interferência dos sinais e sintomas em seu cotidiano e pela cronicidade.

Figura 3 – O espectro da ansiedade social (Adaptado de Lang e Stein, 2001)

Clinicamente, o TAS pode ser diferenciado em subtipo generalizado, que é caracterizado por medo dominante e persistente da maioria das situações sociais e de interação, sendo considerado a forma mais incapacitante, e subtipo específico ou circunscrito, que é definido como o temor de um limitado número de situações sociais ou o medo de situações específicas de desempenho, como por exemplo, falar em público (Ballenger *et al*, 1998; Raj e Sheehan, 2001; Schneier *et al*, 1992). O subtipo circunscrito não é reconhecido atualmente na nomenclatura do DSM-IV (1994). Na literatura clínica e nos estudos científicos, entretanto, a distinção entre o subtipo generalizado e circunscrito é bastante comum. Vale ressaltar que, pelas características do TAS de início precoce e curso persistente ou progressivo dos sintomas, na prática os critérios diagnósticos do TAS generalizado tornam essa categoria muito próxima da definição do transtorno de personalidade esquiva.

O diagnóstico de TAS subclínico foi definido para indivíduos que preenchem os critérios diagnósticos para TAS pelo DSM-IV, com exceção do comportamento evitativo ou dos prejuízos funcionais e/ou ocupacionais decorrentes da ansiedade social (Wittchen *et al*, 2000; Crum e Pratt, 2001). Segundo esses trabalhos, a importância do TAS subclínico pode ser avaliada, por exemplo, pelo fato de eles apresentarem um risco relativo de duas a três vezes maior de abuso e dependência de álcool do que os controles e os portadores do diagnóstico de TAS completo (Crum e Pratt, 2001).

Sobre os limites para os critérios diagnósticos da ansiedade social, há ainda poucos dados e possivelmente essa é uma das explicações para as diferenças de prevalência entre os diversos estudos (Fehm *et al*, 2005). Contudo, alguns autores têm proposto que uma abordagem dimensional para classificar o TAS, conceituando esse transtorno como um *continuum* de gravidade dos sintomas, grau de evitação, sofrimento e comprometimento, e não como um transtorno categórico (baseado em um limite arbitrário), pode ter maior validade para definir suas manifestações (Merikangas *et al*, 2002; Stein *et al*, 2000). (Figura

3). Vale ressaltar que o conhecimento atual sobre a presença de comorbidades e comprometimento no funcionamento psicossocial no TAS foi quase todo construído baseando-se nos limites diagnósticos para esse transtorno estabelecidos pelos sistemas de classificação e diagnóstico atualmente em uso (Fehm *et al*, 2008). Por esse ponto de vista, é fundamental para um melhor entendimento do transtorno a compreensão da extensão da incapacidade funcional e da ocorrência de comorbidades de acordo com a gravidade do TAS e seus subtipos (Ralevski *et al*, 2005; Chartier *et al*, 2003; Perugi *et al*, 2001; Kessler *et al*, 1998) e, ainda mais importante, nos indivíduos com apresentações subclínicas do TAS (Fehm *et al*, 2005; Wittchen *et al*, 2000; Merikangas *et al*, 2002), apesar de haverem poucos estudos na literatura científica envolvendo esses grupos. A demonstração de que sujeitos com sinais e sintomas subclínicos do transtorno apresentam taxas aumentadas de comorbidades e comprometimento psicossocial significativo é altamente relevante. Isto pode indicar a necessidade de maior atenção e cuidados com esse grupo de indivíduos, aumentando a necessidade de uma reavaliação dos critérios diagnósticos atuais, e pode confirmar os benefícios de uma abordagem dimensional para classificar a ansiedade social. Nesse sentido, estudos de comunidade fortalecem essa teoria de que a fronteira do TAS seria mais bem determinada por distinções de gravidade e não por questões qualitativas (Dell'Osso *et al*, 2003; Furmark, 2002; Kessler *et al*, 1998; Furmark *et al*, 2000; Pélioso *et al*, 2000).

1.1.3. Revisão sobre comorbidades psiquiátricas no TAS

Com o objetivo de compilar e discutir de forma crítica os estudos que avaliaram a prevalência de comorbidades psiquiátricas no TAS, foi realizada uma revisão na literatura científica com foco em estudos com amostras comunitárias que fossem relativos a esse tema. O levantamento bibliográfico foi realizado através de consulta aos indexadores eletrônicos

MEDLINE e LILACS, utilizando o cruzamento de palavras-chave referentes ao espectro do TAS (*social phobia, social anxiety, shyness, avoidant*) com palavras-chave referentes a comorbidades (*comorbidity, co-morbidity, comorbidities, co-morbidities, comorbid, co-morbid*), sem restrições de data, sendo selecionados 21 estudos publicados até abril de 2010.

Na tabela 1 são apresentados os dados de metodologia e demográficos dos estudos selecionados.

Tabela 1 – Características metodológicas e demográficas dos estudos de comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social

Autor	Estudo	País	Ano do Estudo	N Total	N TAS	Instrumento diagnóstico	Critério diagnóstico	Tempo para diagnóstico	Características da Amostra	Idade média de Início	Idade dos sujeitos	Sexo (fem)
Mather et al, 2010	CCHS-CFS	Canadá	2002	8441	-	WHO-CIDI	DSM-IV	Ao longo da vida	Militares	-	16 a 54	14,7%
Ranta et al, 2009	-	Finlândia	2000-01	752	22	K-SADS-PL	DSM-IV	12 meses	Escolares (12 a 17)	-	12 a 17	50,0%
Acarturk et al, 2008	NEMESIS	Holanda	1996-97	7076	340	CIDI	DSM-III-R	12 meses	Populacional	19,3	40,2 (11,6)	63,2%
Fehm et al, 2008	GHS-MHS	Alemanha	1998-99	4174	83	M-CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	18 a 65	66,3%
Ruscio et al 2008	NCS-R	EUA	2001-03	9282	1143	CIDI	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	12 a 14	18 ou +	58,0%
Bernstein et al, 2008	-	EUA	2004	453	45	ADIS	DSM-IV	Ao longo da vida	Escolares (7 a 10)	-	8,6 (1,1)	60,0%
Cairney et al, 2007	CCHS 1.2	Canadá	2002	12792	153	CIDI	DSM-IV	12 meses	≥ 55 anos	16,90	55 ou +	67,0%
Vriends et al, 2007	DPS	Alemanha	1996	1396	91	F-DIPS	DSM-IV	Ao longo da vida	Apenas mulheres	11,97	18 a 24	100,0%
Mohammadi et al, 2006	-	Irã	2001	25180	207	SADS	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	-	37,2 (16,6)	76,8%
Scott et al, 2006	NZMHS	Nova Zelândia	2003-04	12992	-	CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	16 ou +	55,0%
Marmorstein, 2006	MECA	EUA/Pto Rico	2002	1295	90	DISC	DSM-III-R	Ao longo da vida	Crianças/adolescentes	-	9 a 17	50,0%
Grant et al, 2005	NESARC	EUA	2001-02	43093	1983	AUDADIS-IV	DSM-IV	Ao longo da vida	Populacional	15,1	18 ou +	57,6%
Alonso et al, 2004	ESEMeD	Europa*	2001-03	21425		WMH-CIDI	DSM-IV	12 meses	Populacional	-	18 ou +	52,0%
Chartier et al, 2003	OHS	Canadá	1990-91	7820	1116	CIDI	DSM-III-R	Ao longo da vida	Populacional	13	15 a 64	-
Lampe et al, 2003	NSMHWB	Austrália	1997	10641	274	CIDI - Auto	DSM-IV	12 meses	Populacional	18,2	18 ou +	54,5%
Merikangas et al, 2002	Zurich Cohort	Suiça	1978-93	591	62	SPIKE	DSM III, IIIR, IV	Ao longo da vida	Coorte - 15 anos	14,5	-	67,0%
Faravelli et al, 2000	Sesto Fiorentino	Itália	1998	2355	155	FPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Community Survey	28,3	-	66,0%
Wittchen et al, 1999	EDSP	Alemanha	1995	3021	220	M-CIDI - CAPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Adol. e adultos jovens	-	14 a 24	66,4%
Essau et al, 1999	BJS	Alemanha	1996-97	1035	-	M-CIDI - CAPI	DSM-IV	Ao longo da vida	Crianças/adolescentes	-	14,3 (1,7)	76,5%
Magée et al, 1996	NCS	EUA	1990-92	8098	1077	CIDI	DSM-III-R	Ao longo da vida	Populacional	16	15 a 54	58,3%
Schneier et al, 1992	ECA	EUA	1980-85	13537	361	DIS	DSM-III	Ao longo da vida	Populacional	15,5	18 ou +	69,5%

* Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha

Os 21 estudos estão distribuídos por quatro continentes, e dois utilizaram amostras de países em desenvolvimento (Mohammadi *et al*, 2006; Marmorstein *et al*, 2006). A maior parte dos estudos foi realizada nos Estados Unidos (n=6) e Alemanha (n=5). Todos os estudos utilizaram amostras da comunidade, e em 11 deles a amostra era representativa da população local (da cidade ou região) (Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Ruscio *et al*, 2008; Mohammadi *et al*, 2006; Scott *et al*, 2006; Grant *et al*, 2005; Alonso *et al*, 20004; Chartier *et al*, 2003; Lampe *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Schneier *et al*, 1992).

Além disso, instrumentos padronizados para o diagnóstico dos transtornos psiquiátricos foram utilizados em todos os estudos, apesar de alguns instrumentos não serem específicos para essa tarefa, como no caso do ADIS (Bernstein *et al*, 2008) ou do AUDADIS (Grant *et al*, 2005). Os critérios diagnósticos foram os do DSM, variando do DSM-III, III-R e IV em função do ano de coleta dos dados. Vale ressaltar que o interesse científico pelo tema vem aumentando nos últimos anos e 11 dos 21 estudos foram publicados nos últimos cinco anos. Apesar do diagnóstico de TAS ter sido estabelecido em 1980, com a publicação do DSM-III, o primeiro estudo sobre comorbidades no TAS em amostras de comunidade é de 1992 (Schneier *et al*, 1992).

A idade média de início foi semelhante na maioria dos estudos, variando entre 11 e 19 anos, com exceção de Faravelli *et al* (2000), cuja média foi de 28,3 anos. Quanto ao sexo, em 17 deles havia maior porcentagem de mulheres, com relação média de mulheres/homens de 2:1. Sete estudos (33%) avaliaram a presença de comorbidades psiquiátricas apenas nos últimos 12 meses (Ranta *et al*, 2009; Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Cairney *et al*, 2007; Scott *et al*, 2006; Alonso *et al*, 2004; Lampe *et al*, 2003), enquanto os demais utilizaram ao longo da vida como critério de tempo.

Quanto aos dados de comorbidades psiquiátricas, há um consenso entre os 21 estudos de que a ocorrência de outros transtornos é altamente prevalente entre os respondentes com

TAS. Nos estudos populacionais a prevalência de outros transtornos psiquiátricos variou de 49,1% a 87,8%. No estudo de Cairney *et al* (2007), cuja amostra é composta apenas por pessoas com 55 anos ou mais, foram encontradas as menores taxas de prevalências (39%), enquanto Essau *et al* (1999) e Bernstein *et al* (2007), avaliando crianças e adolescentes, encontraram as maiores taxas (100% em ambos).

Nas tabelas 2 e 3 são apresentados os dados de prevalência de comorbidades psiquiátricas no TAS e a comparação em relação ao grupo controle (*odds ratio* - OR).

Tabela 2 - Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social - I

Autor	Qualquer Transtorno de Humor	Depressão Maior	Distímia	Transtorno Afetivo Bipolar	Abuso de Álcool	Dependência de Álcool	Abuso ou Dependência de Álcool	Qualquer outro Transtorno
Mather et al, 2010	-	4.6 (40.8%)	-	-	-	-	-	6.0 (73.8%)
Ranta et al, 2009	(40.9%)	(18.1%)	(9.1%)	-	-	-	-	(59.0%)
Acarturk et al, 2008	8.8 (40.6%)	7.3 (29.3%)	9.1 (20.3%)	13.1 (11.0%)	(4.6%)	2.7 (7.5%)	-	(66.2%)
Fehm et al, 2008	19.7 (65.3%)	15.9 (50.5%)	20.2 (38.1%)	12.6 (5.7%)	-	3.9 (10.3%)	-	(87.8%)
Ruscio et al 2008	4.8	4.6	6.2	4.6	-	-	2.8	6.1
Bernstein et al, 2008	-	(2.0%)	(4.0%)	-	-	-	-	(100.0%)
Cairney et al, 2007	-	(31.0%)	-	-	-	-	-	(39.0%)
Vriends et al, 2007	(25.3%)	-	-	-	-	-	-	(69.2%)
Mohammadi et al, 2006	-	5.8 (15.0%)	-	7.7 (0.5%)	-	-	-	-
Scott et al, 2006	-	4.9	8.3	6.3	3.5	5.7	-	-
Marmorstein, 2006	1.8	2.5	0.8	-	-	-	-	-
Grant et al, 2005	5.5 (56.3%)	3.3 (34.1%)	3.9 (11.5%)	6.1 (15.8%)	1.2 (20.9%)	2.7 (27.3%)	2.3 (48.2%)	-
Alonso et al, 2004	-	10.2	5.4	-	2.7	2.7	-	(49.1%)
Chartier et al, 2003	-	3.2 (6.5%)	8.2 (8.8%)	8.9 (4.0%)	1.4 (7.2%)	3.1 (9.3%)	-	-
Lampe et al, 2003	2.9 (43.5%)	2.4 (40.5%)	1.5 (12.0%)	-	-	-	1.5 (16.7%)	16.2 (78.1%)
Merikangas et al, 2002	1.9	1.5	3.8	1.9	-	-	1.9	-
Faravelli et al, 2000	-	(40.0%)	-	-	-	-	-	(92.0%)
Wittchen et al, 1999	3.0 (31.1%)	2.7 (25.5%)	5.0 (10.9%)	-	-	-	1.1 (19.4%)	2.8 (72.1%)
Essau et al, 1999	(29.4%)	(23.5%)	(5.1%)	-	-	-	(23.5%)	(100.0%)
Magee et al, 1996	3.7 (41.4%)	3.7 (37.2%)	3.2 (14.6%)	4.6 (5.1%)	1.2 (10.9%)	2.2 (23.9%)	-	4.8 (81.0%)
Schneier et al, 1992	-	4.4 (16.6%)	4.3 (12.5%)	4.1 (4.7%)	2.2 (18.8%)	-	-	-

Valores expressos em odds ratio relativo ao grupo controle e taxa de prevalência (%)

Tabela 3 - Comorbidades psiquiátricas no transtorno de ansiedade social - II

Autor	Qualquer Transtorno de Ansiedade	Fobias Específicas	Transtorno de Ansiedade Generalizada	Transtorno de Pânico	Agorafobia	Transtorno de Estresse Pós- Traumático	Transtorno Obsessivo Compulsivo
Mather et al, 2010	-	-	8.74 (21.2%)	5.71 (13.7%)	-	4.1 (19.8%)	-
Ranta et al, 2009	(40.9%)	(13.6%)	(18.6%)	(0%)	-	(4.5%)	(4.5%)
Acarturk et al, 2008	8.4 (61.8%)	8.6 (37.0%)	8.9 (16.7%)	12.7 (17.8%)	12.8 (12.4%)	-	14.3 (4.3%)
Fehm et al, 2008	22.2 (71.2%)	6.6 (29.5%)	35.4 (22.2%)	26.4 (25.6%)	20.7 (17.0%)	-	41.5 (11.5%)
Ruscio et al, 2008	5.9	5.4	5.2	4.9	11.9	3.9	-
Bernstein et al, 2008	(84.0%)	(36.0%)	(73.0%)	-	-	(2.0%)	(2.0%)
Cairney et al, 2007	-	-	-	(12.8%)	(9.4%)	-	-
Vriends et al, 2007	(49.5%)	-	-	-	-	-	-
Mohammadi et al, 2006	-	295.2 (66.7%)	9.4 (7.7%)	11.0 (12.1%)	-	14.1 (4.8%)	12.9 (17.4%)
Scott et al, 2006	-	6.2	6.4	9.6	28.0	5.1	5.4
Marmorstein, 2006	14.2	4.3	7.5	-	5.8	-	-
Grant et al, 2005	7.4 (54.1%)	6.6 (38.1%)	8.4 (23.3%)	5.7 (22.0%)	-	-	-
Alonso et al, 2004	-	9.7	13.5	11.6	21.6	9.6	-
Chartier et al, 2003	-	4.9 (25.4%)	6.8 (7.4%)	5.1 (5.8%)	7.2 (13.2%)	-	-
Lampe et al, 2003	6.3 (53.4%)	-	3.0 (33.9%)	4.9 (20.6%)	7.8 (17.4%)	1.4 (14.6%)	1.3 (7.7%)
Merikangas et al, 2002	5.0	5.9	3.1	3.6	12.2	-	-
Faravelli et al, 2000	-	-	(41.4%)	(50.0%)	(15.7%)	-	(25.7%)
Wittchen et al, 1999	3.7 (49.9%)	3.7 (43.6%)	2.4 (2.3%)	4.7 (6.2%)	5.5 (8.8%)	6.2 (5.9%)	3.9 (2.3%)
Essau et al, 1999	(100%)	(5.9%)	(0.0%)	(0.0%)	(23.5%)	(0.0%)	(11.8%)
Magee et al, 1996	5.8 (56.9%)	7.7 (37.6%)	3.8 (13.3%)	4.8 (10.9%)	7.1 (23.3%)	2.7 (15.8%)	-
Schneier et al, 1992	-	9.2 (59.0%)	-	3.2 (4.7%)	11.8 (44.9%)	-	4.4 (11.1%)

Valores expressos em odds ratio relativo ao grupo controle e taxa de prevalência (%)

Em relação aos transtornos de humor, há um aumento na prevalência de depressão maior, distímia e transtorno afetivo bipolar em quase todos os estudos que pesquisaram essas variáveis, não sendo significativo para algum desses transtornos apenas quando avaliadas amostras específicas, como crianças (Bernstein *et al*, 2008; Marmorstein *et al*, 2006). A associação com outros transtornos de ansiedade foi positiva em todos os estudos e o transtorno comórbido de ansiedade mais frequente são as fobias específicas. No entanto, de maneira geral os maiores ORs, que representa o aumento do risco em relação aos controles, foram com agorafobia. Quanto ao abuso e dependência de álcool, os 10 estudos populacionais que avaliaram essa variável demonstram também elevadas taxas de comorbidade com o TAS, sendo maior a prevalência de dependência de álcool que de uso abusivo. Em parte isso é compatível com o conceito de que o uso de álcool no TAS tem muitas vezes um papel de “automedicação”, pela função ansiolítica dessa substância (Sareen e Stein, 2000).

Quando os estudos são agrupados para avaliação de acordo com os critérios, instrumentos ou tempo para diagnóstico, nenhuma dessas variáveis é capaz de justificar sozinha a diferença de prevalência nas comorbidades psiquiátricas entre os artigos. No entanto, quando selecionados apenas os estudos populacionais (Acarturk *et al*, 2008; Fehm *et al*, 2008; Ruscio *et al*, 2008; Mohammadi *et al*, 2006; Scott *et al*, 2006; Grant *et al*, 2005; Chartier *et al*, 2003; Lampe *et al*, 2003; Magee *et al*, 1996; Schneier *et al*, 1992) é possível perceber que as taxas de prevalência são mais homogêneas. Ainda em relação à amostra utilizada, nos estudos realizados com crianças (Bernstein *et al*, 2008; Marmorstein, 2006; Essau *et al*, 1999) as prevalências de comorbidades foram mais elevadas, de até 100% dos participantes, particularmente com outros transtornos de ansiedade. Isso poderia significar que o início mais precoce do TAS, ainda na infância, denotaria maior risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos concomitantes. Por outro lado, quando avaliados sujeitos com idade mais elevada (Cairney *et al*, 2007), a taxa de comorbidades foi a menor entre os 21 estudos

(39%), sendo mais frequente a presença de transtornos de humor. Nesse estudo a idade média de início do TAS era de 16,9 anos (desvio padrão = 14,4) e foi avaliada a presença de comorbidades utilizando como critério de tempo os últimos 12 meses. Esses achados podem sugerir que muitos casos tenham sofrido restrições mais graves no passado, tendo aprendido a conviver e enfrentar pelo menos parcialmente suas incapacidades.

Levando-se em consideração o conceito de espectro da ansiedade social, é oportuno destacar os resultados de prevalência de comorbidades psiquiátricas em amostras subclínicas do transtorno. Nos estudos de Fehm *et al* (2008) e Merikangas *et al* (2002), foram estabelecidos os grupos subclínico e de sintomas para a ansiedade social. A amostra do grupo subclínico era representada por sujeitos que apresentavam temor acentuado de uma ou mais situações sociais (critério A), porém não preenchiam um dos demais critérios diagnósticos, enquanto o grupo sintomas não preenchia dois ou mais dos demais critérios diagnósticos. Esses estudos demonstraram que a taxa de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos é em média mais elevada no grupo subclínico e no grupo sintomas em comparação ao grupo controle para os principais transtornos mentais, particularmente para os transtornos de ansiedade e de humor, com ORs progressivamente maiores na sequência de gravidade (controles > sintomas > subclínicos > TAS). Por outro lado, no estudo de Ranta *et al* (2009), avaliando escolares de 12 a 17 anos, foi estabelecido o grupo TAS subclínico, composto por sujeitos caracterizados por preencherem todos os critérios do DSM-IV para o TAS exceto o de comprometimento funcional significativo, e não foram encontradas prevalências significativas de comorbidades. A amostra consistia em 29 sujeitos no grupo subclínico e a presença de outros transtornos psiquiátricos foi de 24%.

Ainda sobre a questão do espectro, alguns autores têm sugerido que a timidez persistente na infância pode ter valor preditivo moderado para transtornos de humor e de ansiedade posteriores (Prior *et al*, 2000; Chavira *et al*, 2002; Heiser *et al*, 2003). Em um

estudo sobre o tema, os dados do *National Comorbidity Survey* (NCS) foram reanalisados a partir de uma pergunta do protocolo da pesquisa na qual os participantes eram indagados sobre o quão tímidos eles eram durante a infância, em uma escala de quatro pontos. O nível mais alto foi classificado como timidez infantil excessiva (Cox *et al*, 2005). Dos indivíduos que apresentaram timidez excessiva na infância, 53% das mulheres e 40% dos homens apresentavam critérios diagnósticos para um ou mais transtornos de ansiedade e/ou de humor durante a vida. Porém, quando realizada uma análise multivariada na qual eram consideradas outras covariáveis de desenvolvimento, como elevado neuroticismo, autocrítica e poucos cuidados maternos na infância, o resultado tem significância estatística apenas para o transtorno de estresse pós-traumático nas mulheres e para depressão maior em homens. No estudo de Chavira *et al* (2002) o grupo classificado como excessivamente tímido em uma amostra de estudantes universitários apresentou níveis mais elevados que os controles para depressão maior, sem diferenças estatísticas para os demais transtornos psiquiátricos.

Há poucos estudos avaliando a presença de comorbidades psiquiátricas no transtorno de personalidade esquiva, que representaria o extremo no *continuum* da ansiedade social. No estudo *National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions* (NESARC) foram comparados os sujeitos com transtorno de personalidade esquiva e TAS do subtipo generalizado (Cox *et al*, 2009). 36,4% dos indivíduos com TAS generalizado apresentavam também critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade esquiva e a sobreposição entre as duas condições foi maior proporcionalmente ao número de situações temidas. No grupo de indivíduos com transtorno de personalidade esquiva as taxas de comorbidades psiquiátricas foram elevadas e maiores que dos sujeitos com TAS generalizado para os transtornos de humor, transtorno de ansiedade generalizada e abuso/dependência de drogas, além de níveis inferiores nas medidas de qualidade de vida. No estudo de Hummelen *et al* (2007), que utiliza como amostra pacientes de hospitais-dia, a taxa de comorbidades nos

indivíduos diagnosticados com transtorno de personalidade esquiva foi de 97%, sendo de 74% com os transtornos de humor e 68% com os transtornos de ansiedade. Vale ressaltar que neste estudo a amostra não é da comunidade, mas selecionada em hospitais-dia, que significa um grupo com maior gravidade ou mesmo com indivíduos que podem ter procurado o serviço psiquiátrico pela comorbidade que apresentavam.

Há evidências ainda de que o número de medos sociais nos sujeitos com TAS possa estar relacionado à maior chance de ter comorbidades psiquiátricas. Em dois estudos (Vriends *et al*, 2007; Acarturk *et al*, 2008) foram medidas seis situações temidas e o número de comorbidades aumentou progressivamente de acordo com o número de situações. A prevalência de comorbidades ao longo da vida foi de 96,6% e 76% quando havia 5/6 situações temidas, 58% e 62% quando havia apenas uma situação temida, e 19,7% e 16% nos sujeitos sem o diagnóstico de TAS, conforme os dados de Acarturk *et al*, (2008) e Vriends *et al*, (2007), respectivamente.

Outros dois estudos avaliaram a presença de comorbidades dividindo o TAS nos subtipos falar em público e não exclusivamente de falar em público, que de certa forma se aproxima da definição de TAS circunscrito e TAS generalizado. As pessoas com TAS do tipo não exclusivamente de falar em público apresentam mais comorbidades de que as com TAS do subtipo falar em público (Chartier *et al*, 2003; Kessler *et al*, 1998).

Concluindo, é importante destacar o fato de que a prevalência aumentada de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos no grupo TAS em relação aos controles é a regra nos diversos estudos avaliados. Esses achados são em parte comparáveis aos relatados em outros transtornos mentais. Conforme avaliado no *National Comorbidity Survey* (NCS - Kessler *et al*, 1994), 56% dos respondentes com a história de ao menos um transtorno psiquiátrico foram diagnosticados com dois ou mais transtornos. Além disso, a prevalência foi também elevada nos estudos que avaliaram grupos subclínicos ou outras subdivisões de

gravidade dentro do espectro do TAS. Apesar da presença de comorbidades ser um achado consistente, há diferenças importantes nas taxas de comorbidades entre os estudos. Essa variação possivelmente é devido à maneira como comorbidade é definida, ao período de tempo considerado, à amostra avaliada e/ou ao tipo de instrumento utilizado. Há ainda poucos estudos sistematizados avaliando amostras subclínicas do transtorno e outras graduações de ansiedade social que pertenceriam ao seu espectro.

1.2. Prolapso de valva mitral, transtorno de pânico e TAS

Além da comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, comorbidades clínicas – como o prolapso de valva mitral (PVM) – têm sido associadas com o TAS (Chaleby e Ziady, 1988). De fato, a discussão sobre a possível associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade existe há cerca de três décadas, sendo maior o número de estudos sobre a relação entre o PVM e o transtorno de pânico. No entanto, os resultados publicados até o momento não são suficientes para estabelecer ou excluir definitivamente essa possível associação (Margraf *et al*, 1988; Filho *et al*, 2008).

Na década de 1970 a ecocardiografia começou a ser utilizada para o diagnóstico do PVM. A descoberta de um método seguro e de fácil aplicação para o diagnóstico fez com que houvesse uma multiplicação de estudos sobre PVM e a popularização desse diagnóstico na clínica (Weisse 2007; Devereux *et al*, 1987). Por outro lado, uma variedade de pacientes com queixas para as quais não havia uma explicação clínica clara, como dor torácica atípica, taquicardia, tontura, fadiga, palpitações, dispnéia, queixas que podem ocorrer em transtornos de ansiedade, como o transtorno de pânico e o TAS, começaram a ser submetidos à ecocardiografias, sendo, muitas vezes, diagnosticados com PVM (Weisse, 2007). De fato, pacientes com PVM, com transtorno de pânico ou mesmo TAS podem compartilhar diversas

queixas clínicas (Liberthson *et al*, 1986; Weissman *et al*, 1987). Sabe-se que as queixas cardiovasculares estão entre as mais frequentes nos transtornos de ansiedade, são acompanhadas por marcante angústia (Barlow *et al*, 1985; Margraf *et al*, 1987) e que os ataques de pânico são muitas vezes acompanhados de taquicardia (Margraf *et al*, 1987; Shear *et al*, 1987). Essa similaridade em muitos sintomas levou à especulação de que os transtornos de ansiedade, e em particular o transtorno de pânico, pudessem em muitos casos ser causado pelo PVM ou, ao contrário, que os transtornos de ansiedade pudessem conduzir ao PVM (Pariser *et al*, 1978; Pariser *et al*, 1979; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1981; Chaleby e Ziady, 1988; Katerndahl, 1993). Porém, os achados de pesquisa sobre essa possível conexão, têm sido inconsistentes quanto à força dessa associação. Em indivíduos com transtorno de pânico a prevalência tem variado de 0% a 57%. Com o TAS a associação com PVM em estudo prévio foi de 26,7% (Chaleby e Ziady, 1988). Em ambos os casos a validade dos resultados fica comprometida por problemas como critérios diagnósticos amplamente diferentes para o PVM, falta de confiabilidade dos diagnósticos, avaliadores não “cegos” em relação ao diagnóstico dos participantes e vieses de amostras nos grupos de casos e de controles (Filho *et al*, 2008; Margraf *et al*, 1988).

De acordo com uma revisão recente da literatura sobre o tema que conduzimos (Filho *et al*, 2008), não há estudos sobre a associação de PVM e os transtornos de ansiedade que utilizem os critérios diagnósticos atuais para PVM, apesar dos mesmos terem sido estabelecidos há vários anos. No entanto, ainda hoje tanto os *guidelines* e manuais de cardiologia ou de psiquiatria, quando tratam de PVM ou de transtorno de pânico, respectivamente, citam essa possível associação (ACC/AHA 2006 guidelines; American Psychiatric Association, 2009), deixando claro que, apesar da discussão ser antiga, ainda não está resolvida.

Outra questão importante refere-se à síndrome de hiper mobilidade articular, que é uma alteração benigna do tecido conectivo, e que poderia ter um papel de variável de confusão entre o PVM e os transtornos de ansiedade. Vários estudos têm sugerido que o PVM e a síndrome de hiper mobilidade articular possam compartilhar de mecanismos fisiopatológicos semelhantes (Beighton *et al*, 1999; Pitcher e Grahame, 1982; Lewkonja, 1993; Tamura *et al*, 1994; Morgan e Grahame, 1996), além de que sujeitos com síndrome de hiper mobilidade articular e PVM parecem ter probabilidade cerca de três vezes maior de apresentar transtornos ansiosos do que sujeitos com síndrome de hiper mobilidade articular sem PVM (Bulbena *et al*, 1993). Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado uma associação entre os transtornos ansiosos e a síndrome de hiper mobilidade articular (Martín-Santos *et al*, 1998; Bulbena *et al*, 1988; Gago, 1992; Bulbena *et al*, 1993).

Nosso foco no presente trabalho, em relação à associação com o PVM, é avaliar a relação desta alteração cardíaca com o transtorno de pânico e com o TAS, com o intuito de concluir, de forma mais objetiva, se há realmente alguma associação entre esses transtornos.

1.2.1. O PVM

Nos anos 60, Barlow e Bosman (1966), usando a cineangiografia ventricular esquerda, foram quem primeiro identificaram a origem mitral do murmúrio sistólico tardio que, posteriormente, foi nomeado por Criley *et al* (1966) como Prolapso de Valva Mitral.

A valva mitral separa o átrio do ventrículo esquerdo. Consiste em um folheto anterior e um posterior, que normalmente se fecham completamente quando o sangue é ejetado para dentro da aorta durante a sístole ventricular, prevenindo assim o refluxo do sangue para o átrio esquerdo. O prolapso dessa valva é o deslocamento de um ou ambos os folhetos da valva mitral para dentro do átrio esquerdo durante a sístole (Devereux *et al*, 1987), geralmente

acompanhado de um espessamento anormal do folheto. Quando o abaulamento dos folhetos é capaz de romper suas posições normais, pode haver a regurgitação do sangue para dentro do átrio esquerdo (Playford e Weyman, 2001).

O PVM tem sido associado com sérias complicações, tais como endocardite bacteriana, regurgitação mitral grave e morte súbita (Devereux *et al*, 1989). Infelizmente, o nosso atual conhecimento sobre a prevalência, taxas de complicação, e de transtornos associados ao PVM tem sido bastante limitado, devido principalmente ao uso de diferentes técnicas e critérios diagnósticos e problemas na seleção de voluntários nos estudos. No entanto, sabe-se que o PVM é, nos Estados Unidos, a principal causa de regurgitação mitral isolada que requer substituição ou reparo valvar (Chavez e Cosgrove, 1988; Olson *et al*, 1987; Waller *et al*, 1982).

O PVM é comumente diagnosticado durante um exame físico ou descoberto acidentalmente em exame ecocardiográfico feito por outras razões, ou encontrado quando complicações mais importantes do prolapso se manifestam (Hayek *et al*, 2005).

Desde o início da década de 1970, a ecocardiografia é sugerida como sendo o método ideal para acessar e diagnosticar de forma não invasiva o PVM (Devereux *et al*, 1987). Com a disseminação do uso da ecocardiografia ocorreu uma epidemia de diagnósticos de PVM, especialmente entre mulheres jovens (Hayek *et al*, 2005; Warth *et al*, 1985) e a associação desta condição com diversas outras patologias, como por exemplo a síndrome de hiper mobilidade articular (Grahame *et al*, 1981; Pitcher e Grahame, 1982; Mishra *et al*, 1996).

Desde essa época a compreensão sobre a anatomia normal e anômala da valva mitral evoluiu muito (Hayek *et al*, 2005; Weisse 2007). Contudo, mudanças contínuas nas técnicas ecocardiográficas utilizadas e nos critérios diagnósticos de PVM têm obscurecido o problema e dificultado a generalização dos achados (Levine e Weyman, 1984). Atualmente, novos critérios ecocardiográficos foram estabelecidos, baseados no conhecimento da estrutura

tridimensional da valva mitral (Levine *et al*, 1987), e validados baseando-se na associação do PVM com complicações (Levine *et al*, 1988).

1.2.2. Sinais e sintomas físicos do PVM

Na ausculta de pacientes com PVM a presença de um estalido mesossistólico e de um sopro sistólico tardio são considerados suas marcas diagnósticas (Barlow e Pocock, 1988; Perloff *et al*, 1986). Porém, assim como os demais aspectos diagnósticos de PVM, essas alterações na ausculta variam muito entre os diversos estudos. Além disso, os trabalhos mais recentes relatam uma baixa associação entre esses sinais e a presença de PVM (Marks *et al*, 1989; Freed *et al*, 1999), não podendo ser considerado um método específico ou confiável.

Palpitações, dispnéia, tontura, dor torácica, síncope, ansiedade são os sintomas mais descritos em estudos não controlados como associados ao PVM. Entretanto, em estudos de comunidade, não foram encontradas diferenças na prevalência de sintomas entre sujeitos com e sem PVM, tanto em estudos que utilizaram critérios antigos quanto atuais de PVM (Freed *et al*, 1999; Devereux *et al*, 1989; Labovitz *et al*, 1988; Rueda e Arvan, 1988; Savage *et al*, 1983).

1.2.3. Ecocardiografia em modo-M

Após a publicação de alguns estudos na década de 70, a ecocardiografia em modo-M começou a ser vista como o método não invasivo ideal para visualizar o movimento anormal da valva mitral prolapsada (Dillon *et al*, 1971; Kerber *et al*, 1976). Esse procedimento em poucos anos se difundiu como método diagnóstico para o PVM, mas desde o início com qualidade questionável, havendo grande variabilidade na frequência populacional do diagnóstico. Apesar do movimento sistólico tardio do folheto posterior ter sido descrito na

época como um critério diagnóstico específico, conforme descoberto posteriormente o modo-M apresenta um potencial viés de aquisição. De acordo com a maneira que o transdutor é posicionado sobre o tórax é possível produzir o diagnóstico de PVM em 40 a 55% das pessoas com valva mitral normal (Weiss *et al*, 1975; Markiewicz *et al*, 1978; Gilon *et al*, 1999).

Alguns pesquisadores estudaram a confiabilidade desse método diagnóstico e os resultados obtidos foram desanimadores. Dager *et al* (1989) encontraram baixos índices de confiabilidade interavaliador ($Kappa = 0,11$) e teste-reteste ($Kappa = 0,41$). Gorman *et al* (1986) investigaram uma série de 15 pacientes com transtorno de pânico que foram avaliados independentemente por dois cardiologistas experientes e verificaram que, enquanto o primeiro detectou nove casos de PVM, o segundo cardiologista não fez o diagnóstico em nenhum sujeito.

Assim, todos os estudos com o modo-M parecem apresentar um potencial viés de aquisição, um fato que levantou a hipótese de que este método seja pouco confiável e de validade questionável quando utilizado isoladamente.

1.2.4. Ecocardiografia bidimensional

Com o advento da ecocardiografia bidimensional foi possível visualizar melhor a valva mitral, sua relação com as estruturas adjacentes e estabelecer critérios mais consistentes para o PVM. Inicialmente, porém, os critérios utilizados com essa técnica também produziram um excesso de diagnósticos. Isso ocorreu devido à equivocada hipótese de que o anel mitral fosse plano. De acordo com essa hipótese, o deslocamento dos folhetos acima do plano do anel mitral tanto na visão apical de 4-câmaras quanto na visão paraesternal longitudinal seria considerado diagnóstico de PVM (Hayek *et al*, 2005). Usando esses critérios, Warth *et al* (1985) documentaram uma prevalência de PVM de 35% em adolescentes que haviam sido pré-selecionados para serem “normais”.

No fim dos anos de 1980, Levine *et al* (1987, 1988, 1989) redefiniram o conhecimento sobre a anatomia da valva mitral normal e conseqüentemente sobre o seu prolapso. Usando imagens de eco tridimensional, mostraram que o anel mitral era de fato na forma de sela, com suas porções mais superiores situadas anterior e posteriormente. Imagens em planos que incluem os pontos baixos da sela podem mostrar deslocamento do folheto acima do anel durante a sístole, em direção ao átrio esquerdo, enquanto imagens do mesmo sujeito em planos que incluem os pontos altos do plano podem mostrar o mesmo folheto abaixo do anel mitral. Essa geometria cria a possibilidade de diagnósticos falso-positivos de PVM na visão apical de 4-câmaras da ecocardiografia, com folhetos aparecendo acima do plano do anel quando na realidade a anatomia da valva está normal (Levine *et al*, 1987). Além disso, pacientes diagnosticados como apresentando PVM baseado somente em imagens obtidas na visão apical de 4-câmaras, mas não na visão longitudinal, não apresentavam risco mais elevado de terem complicações, como regurgitação mitral, dilatação de átrio esquerdo ou espessamento de folhetos mitrais quando comparados com pacientes que não tinham PVM (Marks *et al*, 1989; Levine *et al*, 1988; Jeresaty *et al*, 1975). Possivelmente estava sendo diagnosticado PVM em pessoas com variantes normais da valva mitral, em função de suas queixas e por estarem procurando uma avaliação. Em resumo, somente valvas mitrais que apresentam prolapso na visão longitudinal da ecocardiografia podem ser consideradas como tendo de fato PVM.

1.2.5. Critérios ecocardiográficos atuais para o diagnóstico de PVM

Após a ecocardiografia ter percorrido todo esse caminho de avanços no diagnóstico de PVM, hoje há critérios melhor estabelecidos para a definição dessa condição cardíaca. O prolapso é definido como o deslocamento durante a sístole de um ou ambos os folhetos

mitrais por mais do que 2 mm acima do ponto mais alto do plano anular, detectado na visão longitudinal da ecocardiografia bidimensional, com ou sem espessamento dos folhetos (Playford e Weyman, 2001; Hayek *et al*, 2005). Os 2 mm foram definidos através de estudos que mostraram que além deste limite há um aumento na prevalência de complicações (Levine *et al*, 1988; Levine *et al*, 1989). Além disso, o prolapso com espessamento dos folhetos da valva maior do que 5 mm é classificado como clássico, enquanto que prolapso com espessamento menor do que 5mm é considerado como não clássico (Marks *et al*, 1989).

1.2.6. Epidemiologia do PVM

A prevalência de PVM tem variado dependendo das características da população estudada, do método empregado e dos critérios utilizados para o diagnóstico. Em estudos comunitários mais antigos, utilizando o modo-M, a prevalência variou de 4% a 7 % na população geral (Devereux *et al*, 1987; Levy e Savage, 1987), enquanto que na versão do estudo Framingham conduzida na década de 1980, um dos maiores estudos de coorte para doenças cardiovasculares, a prevalência global de PVM foi de 5% (Savage *et al*, 1983).

Usando os critérios ecocardiográficos mais recentes, de acordo com a versão mais atual do estudo Framingham (Freed *et al*, 1999), foi encontrada uma prevalência de 2,4% na população geral. Essa diferença está associada com a maior especificidade dos critérios atuais, porém sem resultar em perda de sensibilidade para a detecção de complicações (Marks *et al*, 1989; Vivaldi *et al*, 1994).

Além disso, os estudos com o modo-M sugeriam diferenças na prevalência de acordo com a idade, com pico no início da vida adulta e declínio nas décadas seguintes (Levy and Savage, 1987). Com os novos critérios há uma distribuição regular dos 30 até os 80 anos (Freed *et al*, 1999), o que é mais consistente com a fisiopatologia dessa anormalidade. Assim,

uma vez estabelecidas as alterações mixomatosas da valva, elas até podem progredir, mas não desaparecer com o tempo. A maioria dos estudos sugere ainda que o prolapso seja menos prevalente em crianças, tornando-se mais perceptível durante a adolescência (Warth *et al*, 1985; Ohara *et al*, 1991).

Ainda sobre o estudo Framingham, não ocorreram diferenças quanto ao sexo, novamente contrastando com os resultados previamente obtidos com o modo-M, que em geral descrevem maior prevalência em mulheres do que em homens (Levy e Savage, 1987). As razões para isso não são claras, mas é possível que a presença de tecido mamário faça com que sejam utilizadas inclinações diferentes do transdutor na aquisição das imagens de mulheres em modo-M, produzindo diagnósticos falso-positivos de PVM (Markievicz *et al*, 1978).

1.2.7. Revisão sobre a associação entre PVM e transtorno de pânico

Foi realizada uma revisão bibliográfica dos estudos relativos à prevalência tanto de PVM no transtorno de pânico quanto de transtorno de pânico no PVM, com o objetivo de fazer um levantamento do conhecimento atual sobre o tema e discutir os critérios utilizados para o diagnóstico de PVM nos diversos estudos (Filho *et al*, 2008). Os indexadores eletrônicos MEDLINE, LILACS e EMBASE foram pesquisados, utilizando as palavras-chave *panic* e *mitral*, sem restrições de data, sendo selecionados 40 artigos.

Baseados na sobreposição de manifestações clínicas, Pariser *et al*, em 1978, foram quem publicaram o primeiro relato de caso levantando a hipótese de uma associação entre o PVM e o transtorno de pânico. Dois anos depois, o transtorno de pânico foi incluído no DSM-III como uma entidade diagnóstica distinta e a partir de então houve um grande interesse pelo tema, com a produção de muitos estudos com metodologias e resultados bastante variados. No fim da década de 80, após a redefinição dos critérios diagnósticos de PVM, ocorreu um

gradativo declínio no número de publicações sobre essa possível associação, sendo que após o ano 2000 nenhum artigo foi publicado. A distribuição dos artigos sobre o tema conforme o período de publicação está ilustrada na figura 4.

Figura 4 – Artigos publicados sobre PVM e transtorno de pânico por período de tempo^a

^a Artigos identificados através de buscas no MEDLINE, LILACS e EMBASE usando as palavras-chave *Panic* e *Mitral*.

Para facilitar a demonstração dos resultados, os artigos estão separados em dois grandes grupos: (a) estudos que avaliam a prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico; (b) estudos que avaliam a prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM.

1.2.7.1. Prevalência de PVM em pacientes com transtorno de pânico

Há 29 estudos sobre PVM em pacientes com transtorno de pânico ou agorafobia. Os estudos sem e com grupo controle são apresentados nas tabelas 4 e 5, respectivamente. A distribuição dos resultados ocorre de maneira bimodal, havendo um grupo que relata baixas frequências, de 0-10%, e outro que relata altas frequências, de 25% a 57%.

Tabela 4 - Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos sem grupo controle

Estudo	Amostra	N (feminino/masculino)	Idade (idade média)	Critério de PVM	Resultados (% com PVM)
Pariser et al, 1979	Pacientes com ataques de pânico	17 (9/8)	21-53	Ausculta/eco modo-M	35%
Kathol et al, 1980	Pacientes com transtornos de ansiedade	26 (12/14)	17-57 (36)	Ausculta/eco modo-M	4%
Leor e Markiewicz, 1981	Soldados com neurose de ansiedade	42 (0/42)	(24)	Ausculta/eco modo-M	9,5%
Gorman et al, 1981	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	20 (15/5)	27-58 (40)	Ausculta/eco modo-M	50%
Grunhaus et al, 1982	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	23 (15/8)	22-54 (35,4)	Ausculta/eco modo-M	30%
Bass e Wade, 1984	Pacientes com neurose de ansiedade/depressão	40 (NR)	31-65	Ausculta/eco modo-M e 2D	0%
Hickey et al, 1983	Pacientes com agorafobia	50 (42/8)	21-67 (36)	Ausculta/eco modo-M	0%
Mavissakalian et al, 1983	Pacientes com agorafobia e ataques de pânico	54 (46/7)	(36,7)	Ausculta/eco modo-M	5,5% PVM definido 7,5% PVM provável
Chan et al, 1984	Pacientes com transtornos de ansiedade	19 (NR)	(34)	Ausculta/eco 2D	0%
Harbauer-Raum e Strian, 1985	Pacientes com transtorno de pânico	27 (NR)	(38)	Ausculta/eco modo-M	7,4%
Liberthson et al, 1986	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	131 (84/47)	20-63 (38)	Ausculta/eco 2D	34% PVM definido 5% PVM provável
Caetano, 1986	Pacientes com transtorno de pânico	50 (36/14)	(35)	Eco modo-M e 2D	36%
Matuzas et al, 1987	Pacientes com ataques de pânico	65 (49/16)	(36,9)	Eco modo-M e 2D	57%
Min e Lee, 1987	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia	86 (49/37)	17-58 (39,3)	Eco modo-M	0%
Matuzas et al, 1989	Pacientes com transtorno de pânico	82 (48/34)	21-65 (31,6)	Eco modo-M e 2D	47,5%
Dager et al, 1989	Pacientes com ataques de pânico	50 (NR)	NR	Eco modo-M	10%
Cordás et al, 1991	Pacientes com transtorno de pânico	65 (37/28)	19-67 (39,8)	Ausculta/eco modo-M e 2D	36,9%
Yang et al, 1997	Pacientes com transtorno de pânico com início <1 ano Pacientes com transtorno de pânico com início >10 anos	24 (14/10) 21 (10/11)	(37,7±10,6) (58,6±11,3)	Eco 2D	25% 29%

Abreviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral.

Tabela 5 - Prevalência de prolapso de valva mitral em pacientes com transtorno de pânico - estudos com grupo controle

Estudo	Amostra	N (feminino/masculino)	Idade (idade média)	Critério de PVM	Resultados (% com PVM)
Venkatesh et al, 1980	Pacientes com transtorno de pânico Funcionários do hospital	21 (15/6) 20 (14/6)	21-62 (37) 23-62 (37)	Ausulta/eco modo-M Ausulta/eco modo-M	38,1% 10%
Kantor et al, 1980	Pacientes com tr de pânico/agorafobia c/história de palpitações Funcionários do hospital	25 (25/0) 23 (23/0)	(41,9) (42)	Ausulta/eco modo-M Ausulta/eco modo-M	32% 8,7%
Shear et al, 1984	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia Conjuges de pacientes com PVM	25 (14/11) 25 (14/11)	(35,8) (37)	Eco modo-M Eco modo-M	8% 4%
Nesse et al, 1985	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia Voluntários de anúncio em jornal sem transtorno de pânico	20 (16/4) 3 (NR)	(32,0±1,1) (26,0±5,2)	Ausulta/eco modo-M Ausulta/eco modo-M	35% 0%
Dager et al, 1986	Pacientes com transtornos de ansiedade e ataques de pânico	44 (30/14)	(35,4)	Eco modo-Me 2D	34% definido 9% provável 16% possível 15% definido 15% provável
Gorman et al, 1988	Pacientes com tr de ansiedade generalizada s/ ataques de pânico	20 (10/10)	(36,6)	Eco modo-Me 2D	39% 18%
Carney et al, 1990	Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia Funcionários do hospital	36 (18/18) 22 (12/10)	22-53 (35,4±7,3) 20-53 (29,3±8,5)	Eco modo-Me 2D Eco modo-Me 2D	40% 7%
Hamada et al, 1998	Pacientes com coronárias normais, c/ transtorno de pânico/depressão Pacientes com coronárias normais, s/ transtorno de pânico/depressão	20 (11/9) 28 (15/13)	(52±11) (56±9)	Cineangiografia Cineangiografia	32,2% 16,7%
Martín-Santos et al, 1998	Pacientes com transtorno de pânico Estudantes e funcionários da universidade	121 (55/66) 37 (15/22)	14-79 (38,3±1,2) 21-48 (31,6±1,3)	Eco modo-Me 2D Eco modo-Me 2D	9,5% 5,4% 17,7%
Toren et al, 1999	Pacientes com transtorno de pânico e/ou agorafobia Pacientes psiquiátricos sem transtornos de ansiedade Pacientes de outras clínicas sem transtornos de ansiedade	84 (NR) 74 (NR) 34 (NR)	(38,1±12,6) (38,5±13,1) (38,9±14,1)	Eco modo-Me 2D Eco modo-Me 2D Eco modo-Me 2D	0% 2%
Tamam et al, 2000	Crianças com transtornos de ansiedade Crianças sem transtornos de ansiedade	52 (26/26) 51 (22/29)	6-18 (11,5±3,0) 6-18 (12,9±3,2)	Ausulta/eco modo-Me 2D Ausulta/eco modo-Me 2D	12% 5,7%
	Pacientes com transtorno de pânico Funcionários do hospital (sem história psiquiátrica ou cardíaca)	50 (34/16) 53 (30/23)	16-55 (33±8) 17-63 (31±9)	Eco modo-Me 2D Eco modo-Me 2D	

Abreviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral.

Um total de 14 estudos encontraram associação significativa entre as duas condições (Pariser *et al*, 1979; Gorman *et al*, 1981; Grunhaus *et al*, 1982; Liberthson *et al*, 1986; Caetano, 1986; Matuzas *et al*, 1987; Matuzas *et al*, 1989; Cordás *et al*, 1991; Yang *et al*, 1997; Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Nesse *et al*, 1985; Gorman *et al*, 1988; Carney *et al*, 1990), que não foi detectado pelos demais 15 artigos (Kathol *et al*, 1980; Leor e Markiewicz, 1981; Bass e Wade, 1984; Hickey *et al*, 1983; Mavissakalian *et al*, 1983; Chan *et al*, 1984; Harbauer-Raum e Strian, 1985; Min e Lee, 1987; Dager *et al*, 1989; Shear *et al*, 1984; Dager *et al*, 1986; Hamada *et al*, 1998; Martín-Santos *et al*, 1998; Toren *et al*, 1999; Tamam *et al*, 2000). A ampla variabilidade entre os resultados pode ser explicada por diferentes fatores. Como exemplo, nem todos os estudos utilizaram amostras homogêneas; é o caso dos estudos de Kathol *et al* (1980) que incluíram pacientes com outros transtornos de ansiedade, e de Pariser *et al* (1979) e Carney *et al* (1990) que incluíram pacientes com depressão maior e ataques de pânico. Além disso, em 18 estudos não havia grupo controle (tabela 4), sendo a interpretação dos resultados feita através de comparação com a prevalência populacional estimada de PVM. Contudo, conforme relatado anteriormente, ocorria uma grande disparidade no diagnóstico e na prevalência de PVM na população geral.

Todos os estudos utilizaram a ecocardiografia como técnica diagnóstica, mas em nenhum foi utilizado os critérios atuais de PVM. Em 14 estudos foi realizado apenas o modo-M ecocardiográfico ((Pariser *et al*, 1979; Kathol *et al*, 1980; Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Leor e Markiewicz, 1981; Gorman *et al*, 1981; Grunhaus *et al*, 1982; Hickey *et al*, 1983; Mavissakalian *et al*, 1983; Shear *et al*, 1984; Harbauer-Raum e Strian, 1985; Nesse *et al*, 1985; Min e Lee, 1987; Dager *et al*, 1989) que, como mencionado, é um método com um importante viés de aquisição e que atualmente não é mais considerado para o diagnóstico da patologia. Da mesma forma, nos estudos que utilizaram o eco bidimensional para o diagnóstico de PVM os critérios variaram amplamente e sabe-se hoje que muitos desses

critérios igualmente têm uma validade questionável. Em 16 estudos a ausculta também foi utilizada como forma de avaliação, embora este método diagnóstico não contribua significativamente para a definição de PVM, tendo utilidade apenas em casos mais graves da patologia (Freed *et al*, 1999; Marks *et al*, 1989).

Além disso, na maioria dos estudos o diagnóstico cardiológico foi realizado por avaliadores que não estavam “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos pacientes. Para o diagnóstico de PVM isso é um importante viés, considerando a baixa confiabilidade dos métodos diagnósticos até então utilizados (Gilon *et al*, 1999; Warth *et al*, 1985; Markievicz *et al*, 1978).

Vale citar ainda que o serviço de encaminhamento dos pacientes pode ter contribuído para a maior prevalência de PVM em alguns estudos. Sabe-se que pacientes com múltiplos diagnósticos, seja psiquiátricos ou clínicos, têm maior probabilidade de serem atendidos em instituições terciárias, que foi a origem dos voluntários da maioria dos estudos. Além disso, é possível que uma proporção substancial dos encaminhamentos para serviços de psiquiatria seja proveniente de cardiologistas, que poderia resultar em alta prevalência de PVM (Margraf *et al*, 1987).

Em 11 estudos foi incluído um grupo controle de sujeitos “normais” (Tabela 5), com uma importante divisão ocorrendo entre esses artigos. Em 7 deles o grupo controle era composto por funcionários do hospital (Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1988; Tamam *et al* 2000) ou voluntários provenientes da comunidade (Shear *et al*, 1984; Nesse *et al*, 1985; Hamada *et al*, 1998), um fato que pode ser considerado um viés de seleção. Desses artigos, em quatro foi detectada maior prevalência de PVM no grupo caso (Venkatesh *et al*, 1980; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1988; Nesse *et al*, 1985). O outro grupo de artigos foi composto por quatro estudos nos quais o grupo controle era formado por pacientes ambulatoriais que faziam acompanhamento por outras queixas que não transtorno de

pânico/ataques de pânico (Carney *et al* 1990; Dager *et al*, 1986; Martin-Santos *et al*, 1998; Toren *et al*, 1999), nesse caso tornando mais equivalente a origem dos voluntários dos grupos. Em apenas um desses estudos houve diferenças na prevalência de PVM entre os grupos (Carney *et al*, 1990), reforçando a hipótese de que o viés de seleção da maioria dos estudos possa ter influenciado nos resultados obtidos.

As variáveis sexo e idade não parecem estar associadas ao possível aumento da prevalência de PVM nos pacientes com transtorno de pânico, e nem com a disparidade dos resultados, pois nos estudos com grupo controle os sujeitos estavam balanceados em relação a essas duas variáveis. Além disso, não houve diferenças na média de idade e sexo dos participantes entre os estudos com alta e baixa frequência de PVM (Margraf *et al*, 1988).

1.2.7.2. Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com PVM

Há 13 artigos referentes à prevalência de transtorno de pânico e ataques de pânico em pacientes com PVM (tabela 6). Dois avaliaram a associação entre as duas condições em ambas as direções, por isso também estão incluídos na tabela 4 (Hickey *et al*, 1983) e na tabela 5 (Tamam *et al*, 2000).

A prevalência de transtorno de pânico variou amplamente entre os artigos, de 0% a 30%, e a associação entre as duas condições foi considerada significativa em três estudos (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985; Tamam *et al*, 2000).

Tabela 6 - Prevalência de transtorno de pânico em pacientes com prolapso de valva mitral

Estudo	Amostra	N (fem/masc)	Idade (idade média)	Crítério de PVM	Resultados (% com PVM)
Kane et al, 1981	Pacientes com PVM Controles cardiológicos (sem PVM) Funcionários do hospital	65 (45/20) 33 (22/11) 22 (17/5)	(43) (40,9) (40,3)	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	8% TP, 25% AP, 9% AF 6% TP, 15% AP, 12% AF 5% TP, 5% AP, 5% AF
Uretsky, 1982	Pacientes com PVM Pacientes com outras condições médicas Pacientes sem PVM ou outras condições médicas	45 (NR) 707 (NR) 184 (NR)	(49,9) (46,7) NR	Ausculta Ausculta Ausculta	8,8% Ansiedade Crônica 1,7% Ansiedade Crônica 10,3% Ansiedade Crônica
Crowe et al, 1982	Pacientes com PVM	50 (NR)	NR	Ausculta/eco modo-M	24% AP
Hartman et al, 1982	A - Pacientes com PVM B - Familiares dos sujeitos do grupo A, com PVM C - Familiares dos sujeitos do grupo A, sem PVM	141 (103/38) 33 (22/11) 70 (27/43)	16-76 16-76 16-76	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	15,6% TP, 11,3% AP 3% TP, 6% AP 2,8% TP, 8,6% AP
Hickey et al, 1983	Pacientes encaminhados para ecocardiografia Controles cardiológicos (sem PVM)	103 (55/48) 67 (34/33)	23-78 (53) 18-77 (48)	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	3% AP, 1% AF 0% AP ou AF
Bowen et al, 1985	Pacientes com PVM Pacientes com dor torácica não-orgânica Pacientes com murmúrio funcional	16 (15/1) 15 (11/4) 14 (11/3)	(27,1) (33,4) (26,7)	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	0% TP/AF 7% TP/AF 0% TP/AF
Grinberg et al, 1985	Pacientes com PVM	20 (15/5)	17-63 (37)	Ausculta/eco modo-M	30% AF/AP, 5% AF, 10% AP
Mazza et al, 1986	Pacientes com PVM Funcionários hospital e voluntários da comunidade s / PVM	48 (36/12) 49 (36/13)	21-69 (42,9) 18-71 (42,4)	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	0% TP 0% TP
Devereux et al, 1986	A - Pacientes com PVM B - Parentes de 1º grau dos sujeitos do grupo A, com PVM C - Parentes de 1º grau dos sujeitos do grupo A, sem PVM D - Cônjuges sem PVM dos sujeitos dos outros grupos	88 (62/26) 81 (56/25) 172 (80/92) 60 (18/42)	16-65 (40±12) 16-71 (38±14) 16-84 (42±16) 25-66	Ausculta/eco modo-M e 2D Ausculta/eco modo-M e 2D Ausculta/eco modo-M e 2D Ausculta/eco modo-M e 2D	30,7% TP, 2,3% AP 9,9% TP, 7,4% AP 2,9% TP, 6,4% AP 5% TP, 10% AP
Bowen et al, 1991	Pacientes com PVM Pacientes com dor torácica não-orgânica	19 (18/1) 26 (17/9)	(33,6±8,6) (40,0±6,5)	Ausculta/eco modo-M Ausculta/eco modo-M	5,3% TP/AF 11,5% TP/AF
Alpert et al, 1992	Pacientes com PVM Pacientes com dor torácica/ palpitações (sem PVM)	44 (34/10) 55 (41/14)	(33±8) (30±10)	Eco modo-M e 2D Eco modo-M e 2D	20% TP, 23% AP 22% TP, 25% AP
Sivaramakrishnan et al, 1994	Pacientes com PVM Controles com alterações cardíacas congênitas leves	33 (3/30) 27 (5/22)	(27±6) (29±7)	Eco modo-M Eco modo-M	12,1% TP 3,7% TP
Tamam et al, 2000	Pacientes com PVM Funcionários do hospital (sem PVM)	50 (32/18) 50 (28/22)	15-51 (31±9) 17-63 (31±9)	Eco modo-M e 2D Eco modo-M e 2D	16% TP 2% TP

Abreviações: eco 2D = ecocardiografia bidimensional; AF = Agravamento; AP = Ataque de Pânico; NR = não relatado; PVM = prolapso de valva mitral; TP = Transtorno de Pânico.

Apenas dois estudos do total não incluíram grupo controle e em ambos a prevalência de ataques de pânico foi alta (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985). Em outros dois artigos, funcionários do hospital sem PVM foram utilizados como grupo controle (Tamam *et al*, 2000; Mazza *et al*, 1986). Os resultados de Tamam *et al* (2000) mostram maior prevalência de transtorno de pânico nos pacientes com PVM (16%) do que nos controles (2%), enquanto Mazza *et al* (1986) não detectaram transtorno de pânico ou ataques de pânico em nenhum dos grupos estudados.

Novamente é preciso destacar a importância do viés de seleção. Quando são incluídos sujeitos oriundos de *settings* hospitalares, a amostra frequentemente é representada por indivíduos bastante sintomáticos. Para contornar essa limitação, duas estratégias foram utilizadas. Em sete estudos, o grupo controle foi composto por sujeitos sem PVM em acompanhamento ambulatorial por outras queixas cardíacas, sendo que nenhum desses estudos encontrou diferenças entre os grupos quanto à presença de transtorno ou ataques de pânico (Kane *et al*, 1981; Uretsky, 1982; Hickey *et al*, 1983; Bowen *et al*, 1985; Bowen *et al*, 1991; Alpert *et al*, 1992; Sivaramakrishnan *et al*, 1994). Assim, de uma maneira geral, parece não haver maior prevalência de transtorno de pânico ou ataques de pânico em pacientes com PVM comparados a sujeitos com outras queixas cardíacas.

A outra estratégia foi utilizada por Hartman *et al* (1982) e Devereux *et al* (1986), que primeiramente realizaram a avaliação de pacientes ambulatoriais com PVM, encontrando alta prevalência de transtorno de pânico (15,6% e 30,7%, respectivamente). Em seguida, realizaram a avaliação dos familiares desses pacientes, que representaria uma amostra da comunidade. Nesse caso, não houve diferença na prevalência de transtorno de pânico ou ataques de pânico entre os familiares com e sem PVM. A partir desses resultados os autores levantaram a hipótese de que a prevalência de transtorno de pânico/ataques de pânico em sujeitos com PVM que não procuraram ajuda profissional seja baixa e similar à encontrada

em sujeitos sem PVM. É importante ressaltar que em pesquisas na comunidade, como os estudos Framingham, seja utilizando critérios mais antigos ou os atuais para PVM, não foram encontrados sintomas cardiovasculares significativamente associados a essa alteração cardíaca (Freed *et al*, 1999; Savage *et al*, 1983; Devereux *et al*, 1989; Labovitz *et al*, 1988; Rueda e Arvan, 1988). Isso reforça a hipótese de que estudos não controlados sobre transtorno de pânico/ataques de pânico e PVM em *settings* hospitalares possa contribuir para erros tipo I quanto à relação entre os dois transtornos (Sivaramakrishnan *et al*, 1994).

Algumas limitações se repetem nesses estudos. Em todos os trabalhos, os critérios de PVM utilizados envolviam ausculta e/ou ecocardiografia em modo-M, métodos que atualmente são considerados com baixa confiabilidade para o diagnóstico de PVM. Quanto ao diagnóstico psiquiátrico, a maioria dos estudos utilizou entrevistas estruturadas, e é interessante observar que nos três estudos nos quais os autores encontraram altas prevalências de transtorno de pânico/ataques de pânico os avaliadores não estavam “cegos” quanto ao diagnóstico cardiológico dos pacientes (Crowe *et al*, 1982; Grinberg *et al*, 1985; Tamam *et al*, 2000).

1.2.7.3. Discussão dos achados da revisão sobre PVM e transtorno de pânico

A possível relação entre o transtorno de pânico e o PVM atraiu considerável interesse nas décadas de 1980 e 1990, apesar dos resultados terem sido bastante variáveis. Os dados produzidos até o presente momento não são suficientes para estabelecer ou excluir a associação entre as duas condições. Entretanto, caso haja uma concomitância entre o transtorno de pânico e o PVM, pode-se afirmar que ela possivelmente é pequena, e ocorre principalmente em sujeitos com variantes menores de PVM.

No caso da prevalência de transtorno de pânico/ataques de pânico em pacientes com PVM, os estudos mostram de forma um pouco mais consistente a ausência de diferenças significativas entre os pacientes com PVM e pacientes com outras queixas cardíacas, assim como em relação a controles normais quando os estudos foram realizados com amostras não provenientes de *settings* hospitalares.

A validade dos resultados fica comprometida pelas diferenças de critérios diagnósticos e pelas baixas confiabilidades interavaliador e teste-reteste. Nenhum dos estudos sobre a associação entre o PVM e o transtorno de pânico realizado até o momento utilizou os critérios atuais para o diagnóstico dessa anormalidade cardíaca, e com as formas antigas de avaliar PVM é esperado que as prevalências encontradas sejam superestimadas. Outros problemas metodológicos incluem a falta de avaliadores “cegos” para o transtorno de pânico ou para o PVM em parte dos estudos, e vieses de amostra tanto na seleção dos pacientes quanto dos controles. Esses problemas, e consequentemente a ampla variação nos resultados publicados, impedem conclusões definitivas ou a generalização dos resultados.

Além disso, essa associação parece não ser específica para o transtorno de pânico, havendo estudos sobre a comorbidade entre PVM e outros transtornos de ansiedade como transtorno de ansiedade generalizada (Dager *et al*, 1986), transtorno de ansiedade social (Chaleby e Ziady, 1988) e transtornos alimentares (Cooke e Chambers, 1995; Hall *et al*, 1989; Johnson *et al*, 1986; Conri *et al*, 1989). Todavia, estes estudos apresentam limitações metodológicas similares às daquelas dos estudos com transtorno de pânico, como vieses de amostra, critérios diagnósticos antigos, inclusão de pacientes com comorbidades e falta de confiabilidade dos diagnósticos.

Devido à sobreposição de manifestações clínicas, é possível supor que manifestações do pânico ocorrerão com frequência mais alta em pacientes ambulatoriais com PVM do que em controles normais. Por outro lado, não é nada surpreendente que grupos controle de

pacientes normais tenham prevalências menores, mas quando comparados com sujeitos com outras alterações cardíacas não tenham sido encontradas diferenças. Aparentemente, pessoas com PVM que procuram ajuda médica podem ter maior frequência de ataques de pânico, mas isso não significa uma relação causal entre as duas condições. Assim, há a possibilidade de que a comorbidade entre as duas condições seja consequência de que pessoas com dois transtornos tenham maior probabilidade de procurar tratamento e consequentemente serem selecionados para os estudos.

Vale mencionar que em estudos longitudinais o espessamento dos folhetos, que representa a degeneração mixomatosa da valva, tem sido implicado como o maior indicador de piora no prognóstico, havendo maior risco de morte súbita, endocardite e regurgitação mitral nos pacientes com prolapso clássico (Marks *et al*, 1989; Nishimura *et al*, 1985). Por outro lado, é possível que o prolapso não clássico esteja mais para uma variante da normalidade ou para uma anormalidade benigna da anatomia mitral. Do mesmo modo, prolapso dos folhetos menor do que 2mm, que representa boa parte dos resultados obtidos nos diversos artigos revisados, não se correlaciona com quaisquer complicações do PVM (Levine *et al*, 1988).

Dessa forma, para estabelecer uma conclusão definitiva sobre a associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade, é necessário que haja uma preocupação especial quanto aos vieses metodológicos, com o uso de critérios diagnósticos atuais e mais confiáveis para o PVM e os transtornos de ansiedade, avaliadores “cegos” quanto ao diagnóstico dos participantes, amostras balanceadas quanto à síndrome de hiper mobilidade articular e sem comorbidades.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

A proposta deste estudo envolve duas etapas, assim divididas:

Estudo I – Tem-se como objetivos gerais neste trabalho descrever, em uma população de adultos jovens brasileiros, estudantes universitários, os dados sobre as características de ocorrência de comorbidades psiquiátricas no espectro do TAS e verificar o comprometimento no funcionamento psicossocial associado a esse transtorno, com ênfase sobre a apresentação denominada subclínica ou subsindrômica da ansiedade social.

Estudo II - Apesar da alta prevalência do PVM e dos transtornos de ansiedade na população, ainda não há consenso se realmente existe uma associação entre estas condições. Assim, objetiva-se comparar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e em controles saudáveis.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Estudo I

- a) Determinar a prevalência de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos no espectro do TAS;
- b) Verificar os prejuízos no funcionamento psicossocial associados ao espectro do TAS, através dos instrumentos Escala de Liebowitz para Autoavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Liebowitz Self-Rating Disability Scale – LSRDS*), Escala de Liebowitz para Heteroavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Disability Profile – DP*) e Questionário de Saúde Geral-12 (QSG-12);

- c) Avaliar, no espectro do TAS, o nível de sintomas e gravidade medidos através das escalas autoaplicadas Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* – SPIN), Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (*Liebowitz Social Anxiety Scale* – LSAS), e o Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI) e da heteroaplicada Escala Breve de Fobia Social (*Brief Social Phobia Scale* – BSPS);
- d) Apresentar a validação de uma visão dimensional do TAS, com o aumento progressivo das taxas de comorbidades e comprometimento funcional em função da gravidade dos sinais e sintomas da ansiedade social.

2.2.2. Estudo II

- a) Determinar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e no grupo controle, utilizando os critérios atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM, que são baseados no risco de complicações;
- b) Comparar os diversos métodos ecocardiográficos utilizados para diagnosticar o PVM, considerando os critérios diagnósticos atuais e os critérios diagnósticos antigos para essa patologia cardíaca, utilizados em estudos anteriores;
- c) Utilizar grupos sem comorbidades psiquiátricas, avaliados também quanto à síndrome da hipermobilidade articular, e com avaliadores “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes para evitar vieses nos resultados;
- d) Esclarecer se há realmente alguma associação do PVM com o transtorno de pânico e o TAS, pois apesar da discussão ser antiga ainda não está resolvida, havendo importantes implicações para a aceitação do diagnóstico pelos pacientes e no seu tratamento psiquiátrico.

3. MATERIAL E MÉTODO

Para atender aos objetivos propostos foram realizados dois estudos com delineamento do tipo transversal/comparação entre grupos, os quais serão apresentados separadamente.

O estudo I visou realizar a avaliação de comorbidades psiquiátricas e o comprometimento no funcionamento psicossocial no espectro do TAS em uma amostra da população de universitários, sendo intitulado “Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social”. O estudo II objetivou avaliar a prevalência de PVM em sujeitos com TAS, transtorno de pânico e controles saudáveis, sendo intitulado “Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS”. As metodologias serão descritas a seguir para cada um dos estudos.

3.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

A seleção dos sujeitos participantes do presente estudo foi realizada utilizando-se os dados de uma pesquisa sobre a prevalência e validação de instrumentos de auto e heteroavaliação do TAS em estudantes universitários (Baptista, 2007; Osório, 2008). Todos os sujeitos receberam uma descrição completa do estudo e preencheram o termo de consentimento informado antes de serem submetidos a quaisquer procedimentos. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (processo HCRP nº 11570/2003).

3.1.1. Participantes

Foram convidados a participar do estudo os indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 17 e 35 anos, a partir de uma amostra de 2613 estudantes universitários da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP) e da Universidade de Franca (UNIFRAN) (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma de seleção dos sujeitos com TAS (Adaptado de Baptista, 2007 e Osório, 2008).

Os participantes preencheram a versão em português (Osório *et al.*, 2004) do Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* - SPIN, Connor *et al.*, 2000), da qual deriva a versão reduzida denominada MINI-SPIN que consiste nos itens 6, 9 e 15 da escala original, e é considerado um bom método de *screening* para o TAS (Osório *et al.*, 2007). A MINI-SPIN demonstrou uma sensibilidade de 88,9%, especificidade de 90% e valor preditivo positivo e negativo de 0,53 e 0,99, respectivamente, para o diagnóstico de TAS (Connor *et al.*, 2001).

Esse procedimento foi realizado em sala de aula e 11,2% dos sujeitos foram excluídos porque se recusaram a participar, pela idade ou porque não preencheram corretamente os questionários. Ao todo, 473 (20,4%) sujeitos foram considerados MINI-SPIN positivos, ou seja, atingiram seis ou mais pontos (de um total de 12 possíveis) na soma dos três itens que compõem essa escala. Outros 183 (7,9%) sujeitos com MINI-SPIN negativa foram incluídos para compor o grupo de controles e com o objetivo de manter os avaliadores “cegos” quanto aos resultados dos participantes.

Essa amostra foi randomicamente selecionada para ser entrevistada por telefone usando-se o módulo de Fobia Social da tradução brasileira da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV

(SCID-I/P versão 2.0, eixo I, edição do paciente; Tavares, 1996), que permite o diagnóstico de TAS baseado nos critérios do DSM-IV (First *et al*, 1995). A entrevista foi realizada por três psiquiatras com experiência no uso desse instrumento que estavam “cegos” em relação aos resultados que os voluntários haviam apresentado nas escalas aplicadas em sala de aula. Conforme demonstrado recentemente, o coeficiente *kappa* para essa entrevista quando realizada por telefone e face a face foi de 0,84 (Crippa *et al*, 2008), indicando um excelente nível de concordância. Após essa avaliação 237 sujeitos (10,4%) receberam o diagnóstico de TAS e 50 sujeitos foram excluídos porque não foram localizados ou se recusaram a participar.

Três entrevistadores psiquiatras, com experiência na aplicação da SCID, que não participaram da etapa de entrevistas anterior, “cegos” em relação ao diagnóstico dos voluntários, realizaram aleatoriamente nova entrevista com 355 dos participantes originais (entre agosto de 2005 e março de 2006) usando dessa vez todos os módulos da SCID para o DSM-IV, exceto o de Fobia Social que já havia sido aplicado anteriormente, com a finalidade de determinar a ocorrência de comorbidades psiquiátricas. Até esse momento do estudo os voluntários não sabiam os resultados obtidos na MINI-SPIN ou na primeira entrevista diagnóstica. Em seguida, os participantes eram convidados a preencher diversos instrumentos de avaliação com o objetivo de realizar uma melhor caracterização clínica, avaliar os níveis de sintomas e de comprometimento no funcionamento psicossocial.

3.1.2. Grupos do estudo

Os sujeitos entrevistados foram divididos em três grupos, de acordo com a presença ou ausência de ansiedade social, conforme especificado a seguir:

- Grupo 1 (Grupo TAS): Composto por 141 sujeitos com diagnóstico de TAS, definido pelos critérios do DSM-IV, dos subtipos generalizado ou circunscrito, conforme avaliado pela SCID-IV.
- Grupo 2 (Grupo TAS subclínico): Formado por 92 sujeitos que foram definidos como TAS subclínico, por apresentarem medo não razoável de uma ou mais situações sociais, mas não preenchendo os critérios de evitação e/ou prejuízo funcional/ocupacional devido a este medo (Crum e Pratt, 2001). Em outras palavras, este grupo foi composto por sujeitos com MINI-SPIN positiva para o TAS, mas que não preenchiam os critérios D e/ou E do DSM-IV para o TAS.
- Grupo 3 (Grupo controle): Composto por 122 estudantes que não apresentavam diagnóstico de TAS nem de TAS subclínico na entrevista da SCID-IV, e com resultado da MINI-SPIN negativo.

Os três grupos foram emparelhados por sexo, idade, escolaridade e nível sócio-econômico.

3.1.3. Instrumentos de avaliação

A gravidade do TAS foi avaliada por meio de quatro instrumentos:

- O Inventário de Fobia Social (*Social Phobia Inventory* – SPIN; Connor *et al*, 2000), traduzido e adaptado para o português (Osório *et al*, 2004). É um instrumento autoaplicado que consiste em 17 itens sobre medo, evitação e sintomas fisiológicos relacionados ao TAS em uma variedade de situações sociais. Cada item é avaliado numa escala *likert* de 0 (nada) a 4 (extremamente) e o escore total da escala varia de 0 a 68 pontos. Adequadas propriedades psicométricas da SPIN foram relatadas em controles normais e em pacientes psiquiátricos

com e sem TAS tanto utilizando a versão original (Connor *et al*, 2000; Connor *et al*, 2001), quanto com a versão traduzida (Osório *et al*, 2004). Tal instrumento pode ser utilizado em sua versão reduzida, a MINI-SPIN (Connor *et al*, 2001), composta por três dos 17 itens do instrumento original - itens 6, 9 e 15. Estes itens foram aqueles que se mostraram como os mais discriminativos de sujeitos com TAS, com excelentes indicadores de sensibilidade (88,9%) e de especificidade (90%) (Anexo A).

- Escala Breve de Fobia Social (*Brief Social Phobia Scale* – BSPS; Davidson *et al*, 1991), traduzida adaptada para o português (Osório *et al*, 2006). A BSPS é uma escala de heteroavaliação para o TAS composta por 18 itens. Ela contém sete situações de ansiedade social que são pontuadas separadamente para medo e evitação, com níveis de gravidade medidos em uma escala *likert* de cinco pontos, entre 0 (nenhum/nunca) e 4 (extremo/sempre-100%). Adicionalmente, contém uma subescala com quatro itens para avaliar sintomas fisiológicos – rubor, palpitações, tremores e transpiração (Anexo B).

A maior vantagem destes dois instrumentos em relação a outras escalas para o TAS é que permitem a avaliação de sintomas fisiológicos. Esta é uma área frequentemente negligenciada, apesar de ser uma das mais comuns razões pelas quais estes pacientes buscam tratamento (van Vliet *et al*, 1994).

- Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (*Liebowitz Social Anxiety Scale* – LSAS; Liebowitz, 1987). É uma das primeiras escalas usadas para a avaliação do TAS (Greist *et al*, 1995) e ainda hoje uma das mais utilizadas. Caracteriza-se pela avaliação de situações de desempenho e de interação social que os indivíduos com TAS tendem a evitar ou temer. É composta por 24 itens divididos em duas subescalas: interação social (11 itens) e desempenho (13 itens), avaliados em uma escala *likert* de quatro pontos (zero a três), sendo pontuada separadamente para evitação e medo/ansiedade em cada item. O escore total é a somatória das

subescalas. Suas qualidades psicométricas têm sido amplamente estudadas, com adequados indicadores de validade e confiabilidade (Osório *et al*, 2005). A versão autoaplicada da escala foi utilizada no presente estudo (Anexo C).

- Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI; Beck *et al*, 1988), traduzido, adaptado e validado para a população brasileira por Cunha (2001). Esse é um instrumento autoadministrado composto por 21 itens que avaliam a gravidade dos sintomas de traço de ansiedade, pontuados em uma escala *likert* de 0 (absolutamente não) a 4 (gravemente). É subdividido em quatro subescalas: neurofisiológica, subjetiva, pânico e autonômica. Originalmente criado para uso com pacientes psiquiátricos, este instrumento mostrou-se adequado para o uso na população geral. No Brasil, foi utilizado em estudo normativo em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos, incluindo neste grupo os estudantes universitários (Cunha 2001) (Anexo D).

Para a avaliação do comprometimento do funcionamento psicossocial foram utilizadas três escalas:

- Escala de Liebowitz para Heteroavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Disability Profile* – DP; Schneier *et al*, 1994), traduzida e adaptada para o português (Abumusse, 2009). Trata-se de um instrumento de heteroavaliação aplicado por profissionais de saúde mental, com itens acessando as incapacidades ou prejuízos vivenciados pelos sujeitos, em consequência da presença TAS, tanto atual (nas duas últimas semanas) quanto no pior período de comprometimento no curso da vida. A escala é constituída por oito domínios: escola, trabalho, família, casamento/namoro, amizade, outros interesses, atividades da vida diária e comportamento suicida. Cada item da DP é pontuado em uma escala tipo *likert* de 0 (sem comprometimento) até 4 (grave comprometimento). Os escores dos itens podem ser somados para obter os totais de prejuízo atual e ao longo da vida e podem ainda ser

considerados individualmente para proporcionar informações do padrão de prejuízos através dos domínios (Schneier *et al*, 1994) (Anexo E).

- Escala de Liebowitz para Autoavaliação do Funcionamento Psicossocial (*Liebowitz Self-Rating Disability Scale* – LSRDS; Schneier *et al*, 1994), traduzida e adaptada para o português (Abumusse, 2009). Trata-se de um instrumento de autoavaliação desenvolvido para avaliar as incapacidades ou prejuízos vivenciados no período atual (últimas duas semanas) e na pior fase da vida em consequência da presença de TAS. A escala é constituída por onze domínios: abuso de álcool, abuso de drogas, distúrbios do humor, escola, trabalho, família, casamento/namoro, amizade, outros interesses, atividades da vida diária, comportamento suicida. Os itens são avaliados em uma escala tipo *likert*, onde as incapacidades ou prejuízos são graduados de 0 - na ausência de limitação associada ao TAS - a 3 pontos - na avaliação de grave limitação associada ao TAS (Anexo F).

- Questionário de Saúde Geral-12 (QSG-12; Goldberg *et al*, 1976), traduzido e adaptado para o português (Sarriera *et al*, 1996). É um instrumento de autoavaliação desenvolvido para detectar a gravidade de distúrbios psiquiátricos não psicóticos, sendo constituído por 12 itens. Cada item da escala é respondido levando-se em conta o quanto a pessoa tem experimentado os sintomas descritos, sendo suas respostas dadas em uma escala *likert* de 4 pontos, graduados entre “absolutamente, não” até “muito mais que o costume”. É um dos instrumentos mais utilizados para avaliar o bem estar psicológico, principalmente em estudos ocupacionais (Borges *et al*, 2002) (Anexo G).

Por fim, foram aplicados os seguintes instrumentos:

- O Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSEB, 1997), para a avaliação da classe socioeconômica dos participantes, baseado no Levantamento Socioeconômico de 1996. Optou-se pelo CCSEB, por não haver um instrumento de avaliação

do nível socioeconômico do IBGE e por possuir graduação semelhante à Classificação Socioeconômica de Hollingshead-Redlich, utilizado nos principais estudos com pacientes psiquiátricos nos Estados Unidos (Frederikse *et al*, 2000; Hirayasu *et al*, 1998) (Anexo H).

- O Questionário de Hakim e Grahame (2003), traduzido e adaptado para a língua portuguesa (Moraes e Louzada-Junior, 2007), foi utilizado para a avaliação da presença de síndrome de hipermobilidade articular. Este é um questionário autoaplicável que consiste de cinco perguntas sobre sinais comuns da síndrome de hipermobilidade articular, em que o sujeito tem que responder "sim" ou "não". Duas respostas "sim" indicam, para esta síndrome, sensibilidade e especificidade de 84 e 89%, respectivamente (Hakim e Grahame, 2003). A inclusão deste instrumento foi com a finalidade de permitir a comparação dos grupos quanto à presença de síndrome de hipermobilidade articular na etapa seguinte do projeto, uma vez que esta poderia atuar como variável de confusão na associação entre o PVM e os transtornos de ansiedade (Anexo I).

- Questionário de Identificação. Completando os instrumentos de avaliação, foi aplicado um questionário de identificação, composto por itens que visavam à caracterização sociodemográfica dos participantes.

3.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Os sujeitos participantes do estudo II foram selecionados a partir da amostra que compôs os grupos TAS e controle do estudo I, acrescidos de um grupo composto por sujeitos com o diagnóstico de transtorno de pânico. Para esse estudo os sujeitos receberam, mais uma vez, uma descrição completa do estudo e dos procedimentos a serem realizados e preencheram um novo termo de consentimento informado antes de serem submetidos aos procedimentos. O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (processo HCRP nº 7457/2005).

3.2.1. Grupos do estudo

O estudo consistiu na avaliação de uma amostra de 232 voluntários, subdivididos em três grupos:

- Grupo 1 (Grupo pânico): Composto por 41 sujeitos com o diagnóstico de transtorno de pânico pelos critérios diagnósticos do DSM-IV, confirmado pela SCID, que estavam em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). A idade média dos participantes foi de $37,8 \pm 9,03$ anos, 19 (46,3%) eram mulheres e 22 (53,7%) homens, a escolaridade média foi de $11,59 \pm 3,57$ anos e o tempo médio de doença de $11,12 \pm 7,89$ anos.
- Grupo 2 (Grupo TAS): Composto por 89 sujeitos com diagnóstico de TAS, conforme os critérios diagnósticos do DSM-IV, selecionados a partir da amostra de sujeitos do grupo TAS do estudo I, desde que não apresentassem outros transtornos psiquiátricos comórbidos, exceto episódio depressivo prévio remitido e fobias específicas. A idade média dos participantes foi de $23,4 \pm 4,14$ anos, 59 (66,3%) eram mulheres e 30 (33,7%) homens, a escolaridade média foi de $11,93 \pm 1,05$ anos e o tempo médio de doença de $11,03 \pm 5,30$ anos.
- Grupo 3 (Grupo controle): O grupo de voluntários saudáveis, composto por 102 sujeitos recrutados a partir da mesma amostra do grupo controle do estudo I. Foram incluídos apenas sujeitos que não satisfizessem os critérios da SCID para qualquer diagnóstico do eixo I do DSM-IV. A idade média dos participantes foi de

22,3 $\pm$ 2,69 anos, 67 (65,7%) eram mulheres e 35 (34,3%) homens e a escolaridade média foi de 11,91 $\pm$ 0,95 anos.

Os critérios de exclusão foram: a) presença de síndromes cerebrais orgânicas; b) Abuso de drogas psicoativas; c) presença de condições médicas gerais, diagnosticadas pelo relato do paciente durante a entrevista ou através do exame físico; d) presença de outros transtornos psiquiátricos, exceto episódio depressivo prévio remitido e fobias específicas, de acordo com a entrevista realizada utilizando a SCID para o DSM-IV.

Os três grupos foram balanceados quanto ao nível socioeconômico, anos de escolaridade e tempo de doença, sendo que os grupos TAS e controle também estavam balanceados quanto à idade e sexo (Tabela 7).

Tabela 7 – Características clínicas e demográficas dos grupos pânico, TAS e controle

	Pânico		TAS	Controle
	(n=41)		(n=89)	(n=102)
Homens/Mulheres	22/19	+	30/59	35/67
Idade média (anos)	37,8 ($\pm$ 9,03)	+	23,4 ($\pm$ 4,14)	22,3 ($\pm$ 2,69)
Escolaridade (anos)	11,59 ($\pm$ 3,57)		11,93 ($\pm$ 1,05)	11,91 ($\pm$ 0,95)
Tempo de doença (anos)	11,12 ($\pm$ 7,89)		11,03 ($\pm$ 5,30)	-
Nível socioeconômico médio	2,16 ($\pm$ 0,69)		2,11 ($\pm$ 0,73)	2,22 ($\pm$ 0,87)
Síndrome da hiper mobilidade articular	39,0% (16)		42,7% (38)	47,1% (48)

* p < 0,05 em relação ao grupo Controle

+ p < 0,05 em relação ao grupo TAS

3.2.2. Procedimentos

Os sujeitos dos três grupos foram avaliados por dois cardiologistas especialistas em ecocardiografia, que estavam “cegos” em relação aos grupos aos quais os sujeitos pertenciam. Cada um dos voluntários realizou um exame de ecocardiografia, no Laboratório de Doppler

Ecocardiografia do HC-FMRP-USP, em sistema de ultrassom comercialmente disponível (Philips, Andover, USA), modelo 5500 com um transdutor multifrequência de 2.0 a 4.0-MHz.

Os indivíduos foram estudados em repouso, em decúbito lateral esquerdo. Foram avaliadas as dimensões das cavidades cardíacas direitas e esquerdas, a presença e o grau de regurgitação valvar documentado. O diagnóstico de PVM foi feito com base em critérios atuais padronizados e bem estabelecidos (Playford e Weyman, 2001), que definem a ocorrência de prolapso quando um ou ambos os folhetos da valva mitral exibem mais do que 2 mm de deslocamento superior durante a sístole de uma linha conectando as extremidades anulares na visão paraesternal ou apical longitudinal (Hayek *et al*, 2005; Playford e Weyman 2001). Também foi considerada a medida da espessura dos folhetos da valva mitral com o objetivo de caracterizar o prolapso como clássico (>5mm) ou não clássico (<5mm). Os indivíduos com folhetos espessados e redundantes (prolapso clássico) também foram avaliados quanto à coaptação da extremidade dos folhetos, que foi caracterizada como simétrica ou assimétrica.

Todos os trabalhos anteriores envolvendo PVM e transtornos de ansiedade usaram critérios diferentes para definir o diagnóstico de PVM. Esses critérios mais antigos atualmente não são aceitos isoladamente para o diagnóstico de PVM, devido à baixa confiabilidade e validade questionável (Filho *et al*, 2008; Playford e Weyman, 2001; Weisse *et al*, 2007). Porém, para que fosse possível a comparabilidade e generalização dos resultados do presente estudo, os voluntários foram também avaliados com base nos critérios mais antigos, descritos a seguir:

- Na avaliação bidimensional, projeção apical de 4-câmaras: o movimento sistólico superior anormal ($\geq 2\text{mm}$) dos folhetos da valva mitral, com o prolapso ondulando abaixo do nível do plano anular para dentro do átrio esquerdo (Alpert *et al*, 1984);

- Na avaliação unidimensional, modo-M: A demonstração de movimento posterior sistólico da valva mitral maior ou igual a 3 mm (Devereux *et al*, 1987).

As medidas do deslocamento dos folhetos mitrais na visão paraesternal longitudinal e apical de 4-câmaras e a medida do espessamento valvar foram obtidas como medidas quantitativas, permitindo análises como dados contínuos e de correlação.

Todos os exames foram gravados para posterior avaliação por outro cardiologista, também especialista em ecocardiografia, que estava “cego” quanto ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes e em relação aos resultados da primeira avaliação. Nos casos em que houve desacordo, os exames foram revistos pelos dois avaliadores e por mais um cardiologista especialista em ecocardiografia, para se chegar a um consenso.

3.3. Análises estatísticas

Para os dados de comorbidade psiquiátrica e de incidência de PVM os grupos foram analisados quanto à significância estatística por meio do teste não paramétrico qui-quadrado (χ^2). As análises das medidas de ansiedade e de comprometimento no funcionamento psicossocial obtidas nas diferentes escalas de avaliação foram feitas através da Análise Multivariada de Variância (MANOVA) e, quando houve significância entre os grupos, foi utilizado o teste *post-hoc* de Duncan para múltiplas comparações. Os dados clínicos e demográficos, assim como os dados contínuos da avaliação ecocardiográfica, foram analisados pela Análise de Variância de uma via (ANOVA) para dados contínuos e pelo teste do qui-quadrado (χ^2) para dados nominais. Para comparação dos dados contínuos em situações onde havia apenas dois grupos foi utilizado o teste *t de student*.

As análises estatísticas foram realizadas usando-se o pacote estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS - Incorporation, 2008). O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$ para todos os testes estatísticos aplicados.

3.4. Aspectos éticos

Os sujeitos que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Foi assegurado ao sujeito, no momento do convite, que haveria total liberdade para retirar seu consentimento em qualquer momento no transcorrer da pesquisa e que pudesse deixar de participar do estudo sem que isso lhe trouxesse qualquer prejuízo. Do mesmo modo, a não participação no estudo não acarretaria qualquer prejuízo em um futuro atendimento e seguimento no HC-FMRP-USP.

O trabalho foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, tanto em relação ao estudo I (Processo HCRP °11570/2003) quanto em relação ao estudo II (processo HCRP nº 7457/2005) (Anexos J e K).

Foi elaborado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com uma versão para os sujeitos com TAS ou transtorno de pânico e uma versão específica para os sujeitos saudáveis (Anexos L e M). A todos os participantes foram entregues duas vias do TCLE, e nestes foram fornecidas informações sobre as justificativas, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual estavam sendo convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo aqueles participantes que assinaram o TCLE.

Foi garantido aos voluntários o direito de receberem informações e esclarecimentos de quaisquer dúvidas que surgissem no transcorrer do procedimento e informações atualizadas

sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas por eles seriam mantidas sob caráter confidencial.

Os voluntários foram ressarcidos das despesas decorrentes da participação na pesquisa (transporte, alimentação, etc.), no valor de R\$ 30,00, valor este financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA).

Aos participantes diagnosticados pelo exame ecocardiográfico como portadores de PVM ou de outras alterações cardíacas foi oferecido, caso fosse de sua vontade, esclarecimentos sobre o transtorno (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento) e encaminhamento para acompanhamento e tratamento, se fosse o caso, em serviço específico do HC-FMRP-USP. Além disso, quanto aos participantes diagnosticados com TAS, foi oferecido encaminhamento para o GRUTAS, ambulatório de TAS criado no HC-FMRP-USP a partir da demanda produzida pelo estudo, para tratamento psicoterápico e/ou medicamentoso e para receber os devidos esclarecimentos sobre o transtorno (sinais, sintomas, curso, prognóstico, tratamento).

4. RESULTADOS

4.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

Os três grupos estavam balanceados quanto à idade, sexo, nível socioeconômico e grau de escolaridade, como pode ser visto na tabela 8.

Tabela 8 – Características clínicas e demográficas dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

Variáveis	TAS	TAS Subclínico	Controle
N	141	92	122
Idade média	22,33 ($\pm 5,1$)	21,33 ($\pm 2,9$)	21,43 ($\pm 3,6$)
Sexo (%)			
Mulheres	98 (69,5%)	63 (68,5%)	75 (61,5%)
Homens	43 (30,5%)	29 (31,5%)	47 (38,5%)
Estado civil (%)			
Casado	6 (4,3%)	4 (4,3%)	9 (7,4%)
Namorando	64 (45,4%)	53 (57,6%)	67 (54,9%)
Solteiro	71 (50,4%)	35 (38,0%)	46 (37,7%)
Relacionamento estável (casado + namorando)	70 (49,6%) *	57 (62,0%)	76 (62,3%)
Atividade (%)			
Apenas estuda	116 (82,3%)	72 (78,3%)	101 (82,8%)
Trabalha e estuda	25 (17,7%)	20 (21,7%)	21 (17,2%)
Uso de medicação psicotrópica	18 (12,8%) **	2 (2,2%)	2 (1,7%)
Tabagismo (%)	10 (7,1%)	2 (2,2%) *	11 (9,0%)
Nível socioeconômico médio	2,15	2,26	2,01

* $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle

** $p < 0,05$ em relação ao grupo TAS Subclínico

Quanto ao estado civil, os sujeitos com TAS apresentaram menor frequência de relacionamentos estáveis (casados ou namorando) que os sujeitos do grupo controle no momento da avaliação. Cerca de um quinto dos participantes trabalhavam concomitantemente à faculdade, não havendo diferenças entre os grupos quanto a essa variável. Vale ressaltar que

a amostra é composta por estudantes universitários e muitos deles realizavam seus cursos em período integral, o que pode justificar a baixa frequência de atividade laborativa e a ausência de diferenças entre os grupos.

Além disso, os participantes do grupo TAS usavam significativamente mais medicação psicotrópica que os sujeitos dos demais grupos (TAS 12,8%, TAS subclínico 2,2% e controle 1,7%). Em relação à frequência de tabagismo, esta foi menor no grupo TAS subclínico (2,2%) quando comparado ao grupo controle (9,0%). O grupo TAS (7,1%) não apresentou diferenças estatísticas relevantes em comparação aos outros dois grupos.

4.1.1. Comorbidades psiquiátricas

Conforme demonstrado na tabela 9, a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos foi observada em 71,6% dos sujeitos do grupo TAS e em 50% nos sujeitos com TAS subclínico, que diferiram estatisticamente em relação aos controles, cuja taxa de diagnósticos psiquiátricos foi de 28,7%.

A frequência de comorbidades foi maior com os transtornos de humor (TAS 53,9%, TAS subclínico 28,3% e controle 13,1%), seguido pelos transtornos de ansiedade (TAS 43,3%, TAS subclínico 27,2% e controle 15,6%). Em ambos o grupo TAS apresentou as maiores prevalências e o grupo TAS subclínico apresentou valores intermediários. Entre os transtornos de ansiedade, a co-ocorrência com fobias específicas, transtorno de ansiedade generalizada e agorafobia foram particularmente importantes.

Em relação ao uso de substâncias, quando avaliadas em conjunto, ocorreu maior prevalência no grupo TAS. A principal substância de abuso/dependência foi o álcool, seguido pela maconha. Quanto aos transtornos alimentares e somatoformes, as taxas de comorbidade foram relativamente baixas, não sendo detectadas diferenças entre os grupos.

Tabela 9 – Prevalência de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nos três grupos

Comorbidades Psiquiátricas	TAS (n=141)			TAS Subclínico (n=92)			Controle (n=122)
	%	OR	IC 95%	%	OR	IC 95%	%
Qualquer outro Transtorno	71,6 **	6,28	3,67-10,73	50,0 *	2,49	1,41-4,38	28,7%
Transtornos de Humor							
Depressão Maior	48,9 **	6,35	3,41-11,81	26,1 *	2,34	1,16-4,72	13,1%
Distímia	6,4 **			1,1			0,0%
Transtorno Afetivo Bipolar	2,1			1,1			0,0%
Qualquer Transtorno de Humor	53,9 **	7,75	4,16-14,42	28,3 *	2,61	1,3-5,23	13,1%
Transtornos de Ansiedade							
Fobias específicas	29,8 *	3,03	1,58-5,80	21,7	1,98	0,95-4,12	12,3%
Transtorno de Ansiedade Generalizada	17,7 **	8,55	2,51-29,09	5,4	2,28	0,53-9,80	2,5%
Agorafobia	6,4 *			5,4 *			0,0%
Transtorno de Pânico	2,8	1,75	0,32-9,73	3,3	2,02	0,33-12,36	1,6%
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	3,5	2,21	0,42-11,58	2,2	1,33	0,18-9,65	1,6%
Transtorno Obsessivo-compulsivo	2,8			0,0			0,0%
Qualquer Transtorno de Ansiedade	43,3 **	4,13	2,29-7,47	27,2 *	2,02	1,03-3,96	15,6%
Uso de Substâncias							
Abuso/Dependência de Álcool	12,1 +	2,25	0,90-5,63	3,3	0,55	0,14-2,20	5,7%
Abuso/Dependência de Maconha	4,3	5,38	0,64-45,31	1,1	1,33	0,08-21,54	0,8%
Abuso de outras substâncias	2,8			0,0			0,0%
Qualquer abuso de substância	14,9 **	2,49	1,06-5,86	3,3	0,48	0,12-1,86	6,6%
Transtornos da Alimentação							
Anorexia Nervosa	1,4	1,74	0,16-19,44	0,0			0,8%
Bulimia Nervosa	2,1	1,30	0,21-7,94	0,0			1,6%
Transtornos Somatoformes							
Transtorno Hipocondríaco	2,1			0,0			0,0%
Transtorno Dismórfico Corporal	0,7	0,43	0,04-4,79	0,0			1,6%

OR = Odds Ratio (Comparado ao grupo Controle); IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%

* $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle; + $p < 0,05$ em relação ao grupo TAS Subclínico

Como pode ser observado nas figuras 6 e 7, foi possível verificar que a presença de comorbidades foi progressivamente maior de acordo com o subtipo de TAS (TAS generalizado 75,3%, TAS circunscrito 67,2%, TAS subclínico 50% e controle 28,7% - figura 6) e a gravidade do transtorno (TAS grave 72,0%, TAS moderado 74,7%, TAS leve 60,0%, TAS subclínico 50% e controle 28,7% - figura 7). Em ambas as circunstâncias a ocorrência de comorbidades psiquiátricas entre os sujeitos com TAS subclínico teve um padrão intermediário, colocando-se entre os controles e as formas menos intensas do TAS (TAS

circunscrito e os casos classificados quanto à gravidade como TAS leve). Quando analisados separadamente por grupos de transtornos, as variáveis transtornos de humor e transtornos de ansiedade seguem esse mesmo padrão de distribuição de acordo com os subtipos e gravidade do TAS. Por outro lado, quanto aos transtornos por uso de substâncias, não houve diferenças estatísticas entre os grupos TAS subclínico e controles.

Figura 6 – Subtipos do TAS e comorbidades psiquiátricas

Figura 7 – Gravidade do TAS e comorbidades psiquiátricas

4.1.2. Escalas de ansiedade

Foram aplicadas as escalas SPIN, Liebowitz e BSPS para a avaliação dos sintomas e da gravidade do TAS e a escala BAI para a avaliação de sintomas ansiosos de forma mais geral. Os grupos foram comparados quanto à média dos totais de cada escala e de cada uma de suas subescalas (Tabela 10).

Pôde-se observar, como seria esperado, que os sujeitos com TAS apresentam escores maiores se comparados aos controles e aos sujeitos com TAS subclínico em todas as escalas e subescalas, indicando maior nível de sintomas, de gravidade e de comprometimento. No que se refere aos sujeitos do grupo TAS subclínico, estes apresentam valores intermediários, com escores significativamente maiores que os controles em quase todas as escalas e subescalas, seja autoaplicadas, como no caso da SPIN, Liebowitz e BAI, ou heteroaplicada, como no caso da BSPS.

Tabela 10 – Escores médios das escalas e subescalas de ansiedade nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS	2 - TAS Subclínico	3 - Controle	MANOVA		Duncan <i>post-hoc</i> test
	(N 141)	(N 92)	(N 122)	<i>F</i> (df=2;225)	<i>p</i>	<i>p</i> < 0,05
SPIN						
Total	34,17	28,91	10,74	97,95	<0,001	1 > 2 > 3
Ser observado	8,00	7,63	2,50	64,08	<0,001	1 > 2, 3
Sintomas fisiológicos	7,89	6,34	2,83	51,90	<0,001	1 > 2 > 3
Inferioridade social	2,86	2,60	0,84	36,34	<0,001	1 > 2, 3
Auto-estima	9,60	8,31	3,22	91,14	<0,001	1 > 2 > 3
Inadequação social	5,81	4,03	1,34	46,38	<0,001	1 > 2 > 3
Liebowitz						
Total	69,92	53,57	23,23	99,47	<0,001	1 > 2 > 3
Medo	36,78	28,83	12,69	99,37	<0,001	1 > 2 > 3
Evitação	33,14	24,74	10,54	85,88	<0,001	1 > 2 > 3
BSPS						
Total	32,77	24,86	10,78	111,23	<0,001	1 > 2 > 3
Medo	13,81	10,66	4,10	105,38	<0,001	1 > 2 > 3
Esquiva	13,90	11,11	5,23	92,07	<0,001	1 > 2 > 3
Fisiológicos	5,05	3,09	1,44	42,04	<0,001	1 > 2 > 3
BAI						
Total	18,83	15,60	8,30	26,94	<0,001	1 > 2, 3
Neurofisiológica	4,77	3,71	1,72	16,66	<0,001	1 > 2, 3
Subjetiva	7,33	6,23	3,57	22,88	<0,001	1 > 2, 3
Pânico	2,88	1,97	0,98	19,44	<0,001	1 > 2 > 3
Autônômica	3,85	3,69	2,03	14,36	<0,001	1 > 2, 3

As diferenças entre os grupos quanto aos sintomas e gravidade medidos nas escalas poderia ter ocorrido em função das comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, uma vez que houve um padrão de distribuição com essa variável similar ao das escalas (como pode ser observado na tabela de comorbidades - tabela 8). Com o objetivo de entender melhor esse fenômeno foram reavaliados os escores totais das escalas, porém selecionando em cada grupo apenas os voluntários que não apresentavam a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos. Conforme apresentado na figura 8, houve uma pequena redução na média da maioria dos escores, porém foram mantidas as diferenças entre os grupos, sendo que os sujeitos com TAS e TAS subclínico apresentaram escores totais médios significativamente maiores do que os controles em todas as escalas.

Figura 8 – Escores médios das escalas de ansiedade nos participantes sem outros transtornos psiquiátricos

4.1.3. Comprometimento do funcionamento psicossocial

Os resultados das escalas de funcionamento psicossocial são mostrados nas tabelas 11 e 12. A comparação entre os três grupos dos resultados da escala QSG-12 demonstra que houve diferença de comprometimento, com maiores prejuízos para os sujeitos do grupo TAS.

Com a escala DP, o grupo TAS apresentou escores maiores que os outros dois grupos em todos os domínios da escala, tanto quando avaliado ao longo da vida quanto atual (nas últimas duas semanas). O grupo TAS subclínico apresentou valores intermediários em todos os itens, havendo significância estatística em relação aos controles para o escore total e para os domínios escola, amigos e outros interesses tanto ao longo da vida quanto atual e para o domínio casamento/namoro apenas quando avaliado ao longo da vida. Além disso, nos resultados obtidos com a escala DP, mais da metade dos voluntários com TAS apresentaram comprometimento ao

menos moderado devido ao transtorno (escore dois ou mais) em algum momento de suas vidas nos seguintes domínios: escola, família, casamento/namoro, amizades e outros interesses.

Tabela 11 – Escores médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pelas escalas QSG-12 e DP nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS	2- TAS	3 - Controle	MANOVA		Duncan
	(N 141)	Subclínico (N 92)	(N 122)	<i>F</i> (df=2;225)	<i>p</i>	<i>post-hoc test</i> <i>p</i> < 0,05
QSG- 12	27,85	25,11	22,90	14,23	< 0,001	1 > 2, 3
Disability Profile (DP)						
Total						
Atual	8,53	3,84	1,34	65,39	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	12,24	6,71	3,11	79,17	< 0,001	1 > 2 > 3
Escola						
Atual	1,20	0,45	0,11	50,83	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	1,58	0,76	0,38	54,76	< 0,001	1 > 2 > 3
Trabalho						
Atual	0,63	0,13	0,11	10,96	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	0,90	0,45	0,21	13,59	< 0,001	1 > 2, 3
Família						
Atual	1,15	0,53	0,26	21,55	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,36	0,74	0,40	21,36	< 0,001	1 > 2, 3
Casamento/namoro						
Atual	1,58	0,68	0,31	32,50	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	2,37	1,45	0,89	57,10	< 0,001	1 > 2 > 3
Amizades						
Atual	1,45	0,74	0,23	44,91	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	2,01	1,24	0,54	55,15	< 0,001	1 > 2 > 3
Outros interesses						
Atual	1,47	1,00	0,27	27,29	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	2,14	1,50	0,49	42,31	< 0,001	1 > 2 > 3
Atividades da vida diária						
Atual	0,88	0,26	0,04	23,24	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,33	0,37	0,18	28,74	< 0,001	1 > 2, 3
Comportamento Suicida						
Atual	0,17	0,03	0,00	4,99	=0,008	1 > 2, 3
Ao longo da vida	0,55	0,21	0,02	13,07	< 0,001	1 > 2, 3

Sobre o instrumento LSRDS, os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados com a escala DP, com o grupo TAS apresentando escores de comprometimento mais elevados quando comparados aos grupos TAS subclínico e controle, porém com diferenças menos marcantes entre os grupos para a maior parte dos domínios da escala LSRDS (Tabela 12). Quando

avaliadas as medidas para o prejuízo ao longo da vida, houve diferença no escore total médio entre os três grupos. O TAS subclínico apresentou valores intermediários e os sujeitos com TAS escores de comprometimento maiores. Esse padrão também foi encontrado nos domínios: distúrbios de humor, casamento/namoro, amizades e outros interesses. Analisando separadamente o grupo TAS, este apresentou prejuízos ao longo da vida maiores que os demais grupos em todos os domínios, exceto em abuso de álcool e de drogas. Os resultados das médias dos escores de comprometimento atual foram menos significativos, com o grupo TAS apresentando escores estatisticamente mais elevados que os dois outros grupos para o total e para os domínios: distúrbios de humor, escola, trabalho e casamento/namoro, e em relação apenas ao grupo controle para os domínios: amizades e outros interesses.

Tabela 12 – Escores médios de comprometimento do funcionamento psicossocial avaliado pela escala LSRDS nos sujeitos dos grupos TAS, TAS subclínico e controle

	1 - TAS (N 141)	2- TAS Subclínico (N 92)	3 - Controle (N 122)	MANOVA		Duncan post-hoc test $p < 0,05$
				$F(df=2;225)$	p	
Liebowitz Self-Rating Disability Scale (LSRDS)						
Total						
Atual	8,47	6,42	4,52	8,67	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	13,16	9,05	6,21	25,26	< 0,001	1 > 2 > 3
Abuso de álcool						
Atual	0,54	0,47	0,43	0,56	NS	-
Ao longo da vida	0,87	0,63	0,56	3,43	=0,034	1 = 2 = 3
Abuso de drogas						
Atual	0,46	0,82	0,46	2,78	NS	-
Ao longo da vida	0,69	0,89	0,57	1,66	NS	-
Distúrbios do humor						
Atual	1,26	0,87	0,51	14,53	< 0,001	1 > 2 > 3
Ao longo da vida	1,54	1,05	0,62	21,86	< 0,001	1 > 2 > 3
Escola						
Atual	0,70	0,32	0,47	3,21	=0,042	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,02	0,47	0,62	5,69	=0,004	1 > 2, 3
Trabalho						
Atual	0,94	0,43	0,63	7,81	=0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,26	0,84	0,59	11,01	< 0,001	1 > 2, 3
Família						
Atual	0,95	0,63	0,60	3,62	=0,028	1 = 2 = 3
Ao longo da vida	1,30	0,87	0,82	5,99	=0,003	1 > 2, 3
Casamento/namoro						
Atual	1,32	0,76	0,54	16,20	< 0,001	1 > 2, 3
Ao longo da vida	1,92	1,18	0,80	35,52	< 0,001	1 > 2 > 3
Amizades						
Atual	0,81	0,63	0,30	7,77	=0,001	1, 2 > 3
Ao longo da vida	1,42	0,97	0,54	19,47	< 0,001	1 > 2 > 3
Outros interesses						
Atual	0,84	0,66	0,31	8,88	< 0,001	1, 2 > 3
Ao longo da vida	1,50	1,08	0,51	24,61	< 0,001	1 > 2 > 3
Atividades da vida diária						
Atual	0,33	0,29	0,25	0,28	NS	-
Ao longo da vida	0,64	0,39	0,30	3,81	=0,023	1 > 2, 3
Comportamento suicida						
Atual	0,31	0,34	0,22	0,57	NS	-
Ao longo da vida	0,99	0,66	0,29	13,49	< 0,001	1 > 2 > 3

Ainda sobre o funcionamento psicossocial, analisando os sujeitos de acordo com a gravidade do transtorno (figura 9), na escala DP há uma progressão do comprometimento do grupo controle para os grupos TAS subclínico, TAS leve, TAS moderado e TAS grave, seja quando considerada a avaliação ao longo da vida (escores 3,11; 6,71; 9,9; 12,4 e 15,1

respectivamente), ou atual (escores 1,34; 3,84; 6,0; 8,69 e 11,67 respectivamente). Quando considerados os subtipos de TAS (figura 10), o mesmo padrão de progressão pôde ser observado em termos de prejuízo no funcionamento psicossocial, de controles para TAS subclínico, seguido de TAS circunscrito e TAS generalizado, seja quando considerada a avaliação ao longo da vida (escores 3,11; 6,71; 11,05 e 13,68 respectivamente), ou atual (escores 1,34; 3,84; 7,35 e 10,0 respectivamente).

Figura 9 – Gravidade do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP

Figura 10 – Subtipos do TAS e comprometimento do funcionamento psicossocial pela escala DP

Poderíamos ainda supor que parte do comprometimento presente no grupo TAS subclínico e no grupo TAS fosse consequência da presença de comorbidades psiquiátricas e não apenas pelos sinais e sintomas de ansiedade social, uma vez que as taxas de prevalência de outros transtornos psiquiátricos foram mais elevadas nesses dois grupos em relação aos controles. Considerando essa possibilidade, foi comparada separadamente a média dos escores totais das escalas de funcionamento psicossocial selecionando apenas os sujeitos de cada grupo que não apresentavam quaisquer comorbidades com outros transtornos psiquiátricos. Como pode ser visto na figura 11, houve realmente uma redução no total dos escores das escalas DP e LSRDS, tanto na avaliação atual quanto ao longo da vida, quando excluídos os sujeitos que apresentavam quaisquer outros transtornos psiquiátricos atuais ou prévios. No entanto, as diferenças entre os três grupos mantiveram-se significativas. Na escala DP, tanto na avaliação ao longo da vida (TAS=9,79; TAS subclínico=5,58 e controle=2,94) quanto na atual (TAS=6,68; TAS subclínico=3,37 e controle=1,18), o comprometimento nos sujeitos sem comorbidades é estatisticamente maior no grupo TAS do que no grupo TAS

subclínico, que por sua vez é maior do que nos controles. Na escala LSRDS os resultados demonstraram que os sujeitos tanto com TAS subclínico quanto com TAS apresentam maior comprometimento de que os controles, seja na avaliação atual (TAS=6,42; TAS subclínico=6,90 e controle=3,09) ou ao longo da vida (TAS=10,33; TAS subclínico=8,19 e controle=4,58). Em relação à escala QSG-12, as médias obtidas seguem o mesmo padrão (TAS=25,00; TAS subclínico=23,76 e controle=22,39), porém tem significância estatística somente a diferença entre os escores dos grupos TAS e controle.

Figura 11 – Comprometimento do funcionamento psicossocial entre os participantes sem comorbidades

Dessa forma, independente da presença de comorbidades, o comprometimento no funcionamento psicossocial foi em média maior no grupo TAS, seguido pelo grupo TAS subclínico.

4.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos em termos de escolaridade média, nível socioeconômico e tempo médio do transtorno psiquiátrico. Também não houve diferença entre os grupos em relação à síndrome de hiper mobilidade articular (pânico=39,0%; TAS=42,7%; controle=47,1% - tabela 7). Quanto à idade e sexo, o grupo pânico apresenta idade maior que os outros dois grupos, assim como maior proporção de homens.

4.2.1. Prevalência de PVM

Conforme os critérios atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM, quando avaliados os resultados ecocardiográficos na projeção longitudinal e com limite de corte de 2 mm, a prevalência de PVM foi de 2,4% no grupo pânico e de 4,5% no grupo TAS, ambos sem diferenças estatísticas em relação ao grupo controle (1,0%).

Tabela 13 - Comparação da prevalência de PVM e outras medidas ecocardiográficas nos três grupos

Variáveis	Pânico (n=41)	TAS (n=89)	Controle (n=102)
Visão paraesternal longitudinal			
Prevalência de PVM	2,4% (1)	4,5% (4)	1,0% (1)
Deslocamento médio valvar	0,28 (±0,59)	0,35 (±0,66)	0,36 (±0,64)
Prevalência de qualquer deslocamento	19,5% (8)	23,6% (21)	26,5% (27)
Espessura média da valva mitral	2,34 (±0,47)	2,37 (±0,50)	2,31 (±0,45)
Insuficiência Mitral	7,3% (3)	14,6% (13)	7,8% (8)
Alongamento de Cordoalha	2,4% (1)	4,5% (4)	4,9% (5)

Sem diferenças estatísticas entre os grupos

Considerando a média do deslocamento valvar nos participantes de cada grupo (pânico=0,28; TAS=0,35; controle=0,36), ou ainda a prevalência de qualquer deslocamento valvar acima das extremidades anulares durante a sístole (pânico=19,5%; TAS=23,6%; controle=26,5%), também não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos.

Outros dados avaliados que estão relacionados à morfologia e função da valva mitral incluem a presença de alongamento de cordoalhas (pânico=2,4%; TAS=4,5%; controle=4,9%) e a presença de regurgitação mitral (pânico=7,3%; TAS=14,6%; controle=7,8%), novamente sem diferenças entre os três grupos. Ainda sobre a ocorrência de regurgitação mitral, em todos os casos da amostra estudada que foram diagnosticados com regurgitação, independente do grupo, a alteração foi classificada como leve ou mínima. Quanto à espessura da valva, que tem correlação com a taxa de complicações, a média de espessamento valvar foi semelhante nos participantes de cada grupo (pânico=2,34mm; TAS=2,37mm; controle=2,31mm).

Vale destacar que dos participantes diagnosticados com PVM em toda a amostra, apenas um apresentava regurgitação mitral, que foi classificada como leve, e dois apresentavam alongamento de cordoalhas. Além disso, nenhum apresentava espessamento valvar significativo ou prolapso clássico (espessamento valvar mitral maior que 5mm).

4.2.2. Avaliação pelos critérios diagnósticos antigos

Tabela 14 - Comparação dos critérios diagnósticos antigos de PVM nos três grupos

Variáveis	Pânico (n=41)	TAS (n=89)	Controle (N=102)
Visão apical de 4-câmaras			
Deslocamento médio valvar	1,37 ($\pm 1,04$)	1,60 ($\pm 0,97$)	1,61 ($\pm 1,03$)
Prevalência de qualquer deslocamento	68,3% (28)	78,7% (70)	79,4% (81)
Prevalência de PVM	2,4% (1)	4,5% (4)	10,8% (11)
PVM pelo modo-M	2,4% (1)	6,7% (6)	4,9% (5)

Sem diferenças estatísticas entre os grupos

Para efeitos de comparação com os diversos estudos anteriores realizados sobre a possível associação entre os transtornos de ansiedade e o PVM, foram feitas também no presente estudo medidas da valva mitral na projeção apical de 4-câmaras e no modo-M, mesmo sendo esses métodos atualmente considerados inadequados para a definição isolada desse diagnóstico ecocardiográfico (Playford and Weyman, 2001; Weisse, 2007; Filho *et al*, 2008).

Na visão apical de 4-câmaras foi medido o deslocamento médio valvar nos três grupos (pânico=1,37; TAS=1,60; controle=1,61) e a prevalência de qualquer deslocamento valvar sistólico ultrapassando o plano do anel mitral nessa projeção (pânico=68,3%; TAS=78,7%; controle=73,8%), não havendo diferenças significativas entre os grupos para ambas as medidas. Quando comparamos a prevalência de PVM por esse método (pânico=2,4%; TAS=4,5%; controle=10,8%), observamos que foi mais elevada no grupo controle, porém sem alcançar significância estatística.

Quanto à ocorrência de PVM pelo modo-M (pânico=2,4%; TAS=6,7%; controle=4,9%), também não se observou diferenças estatísticas entre os grupos.

Conforme esperado, a concordância entre os três métodos ecocardiográficos foi baixa. Dos casos de PVM confirmados pela visão paraesternal longitudinal, apenas metade apresentavam o diagnóstico pelo modo-M e nenhum pela visão apical de 4-câmaras. Além disso, a prevalência de PVM no total da amostra foi mais elevada com as projeções antigas (paraesternal longitudinal=2,6%; apical de 4-câmaras=6,9%; modo-M=5,2%).

5. DISCUSSÃO

5.1. Estudo I - Comorbidades psiquiátricas no espectro da ansiedade social

Pelos resultados do presente estudo foi possível determinar que as taxas de prevalência de comorbidades psiquiátricas, assim como o comprometimento no funcionamento psicossocial, aumentam progressivamente ao longo do espectro da ansiedade social. Apesar da menor gravidade dos casos de TAS subclínico, eles apresentam um grau proeminente de comprometimento psicossocial e elevadas taxas de outros transtornos psiquiátricos.

Em relação à prevalência de comorbidades, depressão maior foi a comorbidade mais frequente, seguida de fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada. Quanto aos transtornos por uso de substâncias, a comorbidade em relação ao abuso e dependência de álcool foi significativamente maior no grupo TAS, mas de maneira geral a prevalência foi baixa em todos os grupos. É possível que isso seja devido à amostra utilizada no estudo, composta apenas por estudantes universitários. Ainda em relação às comorbidades, foi também determinado que a presença de outros transtornos psiquiátricos foi significativamente maior no grupo TAS subclínico quando comparado ao grupo controle. Esses resultados são consistentes com os achados de outros estudos que avaliaram comorbidades no espectro de ansiedade social (Fehm *et al* 2008; Merikangas *et al*, 2002; Davidson *et al*, 1994).

As implicações clínicas referem-se à indicação de que indivíduos com múltiplos transtornos estão entre os mais gravemente afetados (Kessler *et al*, 1994; Chartier *et al*, 2003). Além disso, pesquisas prévias demonstraram que indivíduos com comorbidades têm em média maior gravidade de sintomas, maior tendência a tentar suicídio, são mais propensos a procurar tratamento de saúde mental e apresentam pior prognóstico (Emmanuel *et al*, 1998; Gorman, 1997; Lépine e Pélissolo, 1996).

É oportuno destacar a importante discussão existente sobre o uso da palavra comorbidade para indicar a concomitância de dois ou mais diagnósticos psiquiátricos. O termo comorbidade foi introduzido na medicina por Feinstein (1970) para indicar aqueles casos em que uma entidade clínica adicional distinta ocorre durante o curso clínico de um paciente tendo uma doença já estabelecida. Em psiquiatria esse termo tem se tornado muito utilizado nos últimos anos para indicar não somente aqueles casos em que o paciente recebe um diagnóstico de uma patologia clínica e um diagnóstico psiquiátrico, mas também nos casos em que o paciente recebe dois ou mais diagnósticos psiquiátricos. No entanto, em muitos casos não está claro se os diagnósticos concomitantes refletem a presença de entidades clínicas distintas ou múltiplas manifestações de um único quadro (Maj, 2005; Lilienfeld *et al*, 1994). Isso, em parte, é resultado da proliferação de categorias diagnósticas nas classificações recentes, com relativa ausência de regras hierárquicas entre os transtornos. A publicação do DSM-III-R e a definição dos transtornos mentais de forma categórica e não dimensional, teve o efeito de tornar os diagnósticos mais operacionais, porém compartimentou os transtornos (Maj, 2005; Cloninger, 2002). Na verdade, a frequente co-ocorrência de transtornos mentais pode inclusive ser entendida como uma evidência contra a idéia que esses transtornos representam entidades distintas (Cloninger, 2002).

De qualquer forma, o termo comorbidade, no caso do presente estudo, refere-se à ocorrência em um mesmo indivíduo dos critérios de TAS e dos critérios de outro transtorno psiquiátrico, como estabelecidos atualmente. Para os grupos TAS subclínico e controle não há de fato comorbidade, pois esses grupos não apresentam um transtorno psiquiátrico de base. Nesse caso o termo indica apenas a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos nesses grupos.

A idéia dimensional de um espectro do TAS pôde ser claramente demonstrada neste estudo através dos resultados obtidos nas escalas de ansiedade, com escores

significativamente mais elevados no grupo TAS subclínico em comparação com o grupo controle em quase todas as escalas e subescalas utilizadas, denotando maior nível de sintomatologia. Já no grupo TAS, conforme esperado, os escores foram mais elevados que dos outros dois grupos em todas as escalas e subescalas. Vale a pena ressaltar que as diferenças encontradas entre os grupos relativas à gravidade/sofrimento medidas com as escalas de ansiedade não foram devido à elevada presença de comorbidades psiquiátricas, conforme indicado pela análise realizada somente com os sujeitos sem comorbidades psiquiátricas ao longo da vida.

Quanto aos valores das escalas de funcionamento psicossocial, no grupo TAS subclínico foram verificados maiores escores do que no grupo controle em duas escalas utilizadas, LSRDS e DP, que refletem, de maneira geral, os prejuízos gerados pelos sintomas da ansiedade social. No presente estudo o grupo TAS subclínico diferenciou-se do grupo controle, relativo ao comprometimento psicossocial, mesmo quando os grupos foram controlados para a presença de comorbidades. Esses resultados são consistentes com os achados de Fehm *et al* (2008), e à primeira vista contradiz o fato de que em muitos dos sujeitos com TAS subclínico o critério do DSM-IV de sofrimento subjetivo não é preenchido (Fehm *et al*, 2008). O grupo TAS, por sua vez, apresentou maiores escores que os outros dois grupos nas três escalas de comprometimento funcional, mais uma vez fortalecendo a noção de um espectro do TAS.

Na LSRDS e na DP os escores foram maiores em todos os itens para o pior período da vida do que para as duas últimas semanas (atual), demonstrando que há flutuações na apresentação dos sintomas e no comprometimento causado no funcionamento psicossocial ao longo do tempo. Esses achados podem sugerir que muitos sujeitos tenham sofrido restrições mais graves no passado, tendo aprendido a conviver e enfrentar pelo menos parcialmente suas incapacidades (Wittchen *et al*, 2000). Em outros artigos que utilizaram as escalas LSRDS e

DP para avaliação do funcionamento psicossocial também foi demonstrado que o TAS afeta muitas áreas da vida, mas em particular as relações românticas, educação, carreira e relações familiares e que a presença de comorbidades prévias ou atuais aumenta consideravelmente a frequência do comprometimento específico do transtorno (Wittchen *et al*, 2000; Schneier *et al*, 1994).

Levando-se em conta a definição da ansiedade social como um espectro, quando dividimos o TAS de acordo com a gravidade dos sintomas, em casos leves, moderados e graves, ou de acordo com os subtipos, em circunscrito e generalizado, é possível observar um aumento gradativo do comprometimento psicossocial e da prevalência de comorbidades psiquiátricas conforme passamos dos controles para o TAS subclínico, seguidos pelas formas menos intensas do TAS (TAS circunscrito ou casos leves) e por fim as formas mais intensas (TAS generalizado e casos moderados e graves). O fato de o grupo TAS subclínico apresentar menos comorbidades e comprometimento do que o TAS leve ou circunscrito, as formas menos intensas do transtorno, está em concordância com o que seria esperado pelos critérios diagnósticos atuais, uma vez que os indivíduos com TAS subclínico não apresentam critérios para serem classificados como TAS. No entanto, esses sujeitos têm significativamente mais comprometimento e prevalência de outros transtornos psiquiátricos do que os controles, comportando-se como um grupo intermediário, préclínico.

Os resultados do presente estudo reforçam a concepção de que o aumento da gravidade dos sintomas de ansiedade social está associado com maior comprometimento funcional e com um número aumentado de problemas psicológicos (Bijl *et al*, 1998; Furmark *et al*, 2000; Stein e Deutsch, 2003; Stein *et al*, 2000; Safren *et al*, 1996; Acarturk *et al*, 2008; Merikangas *et al*, 2002). Além disso, utilizando o teste de simulação de falar em público, um modelo experimental usado na indução de ansiedade em pesquisa, Freitas (2010) demonstrou que os níveis de ansiedade experimentados pelos grupos TAS subclínico e TAS em situação

de exposição são semelhantes e ambos mais elevados que dos sujeitos controles. O que diferencia os dois grupos quanto ao medo, evitação e prejuízos funcionais é a autoavaliação negativa em situações de exposição social, que está associada à redução no volume do córtex cingulado anterior. Há ainda correlação positiva entre os níveis de ansiedade e o volume da amígdala direita, indicando que a associação entre ansiedade e volume da amígdala pode fazer parte de um *continuum* de alterações de formas subclínicas até formas severas de TAS. Assim, a persistência de um estado alterado de atividade funcional em áreas cerebrais específicas frente a situações de provocação de ansiedade poderia resultar em mudanças estruturais em tais regiões (Abou-Saleh, 2006; Freitas, 2010).

O estudo tem como pontos fortes o fato de utilizar uma amostra selecionada da comunidade, não submetida a tratamento específico e balanceada quanto à idade, sexo, escolaridade e nível socioeconômico. Além disso, houve um cuidado em particular para que os entrevistadores estivessem “cegos” em relação aos grupos dos participantes tanto para o diagnóstico de TAS quanto para a avaliação de comorbidades ou das escalas de funcionamento psicossocial. Algumas limitações são o fato de terem sido avaliadas comorbidades apenas com os transtornos do eixo I do DSM-IV, de não ter sido determinado o início dos transtornos psiquiátricos comórbidos, não sendo possível caracterizar quais transtornos tenderam a iniciar antes, e o fato da amostra ser constituída somente por adultos jovens (estudantes universitários).

A questão da definição dos transtornos mentais como categóricos ou dimensionais tem sido bastante discutida nos últimos anos, principalmente para os transtornos de humor, de personalidade e obsessivo compulsivo (Akiskal e Benazzi, 2006; Hankin *et al*, 2005; Skodol *et al*, 2005; Acarturk *et al*, 2008; Dell’Osso *et al*, 2002). No caso do TAS, não há ainda um modelo único validado para a definição de espectro em ansiedade social (Stein *et al*, 2004; Chavira e Stein, 1999; Schneier *et al*, 2002; Dell’Osso *et al*, 2002). Na verdade, não há um

ponto de corte claro e absoluto para estabelecer quando a ansiedade social se torna patológica. O limite está associado com o comprometimento e sofrimento gerados pelas situações, e esta é uma das mais importantes razões na ampla variação de prevalência de TAS entre os estudos (Pélissolo *et al*, 2000; Wittchen e Fehm, 2001; Faravelli *et al*, 2000; Furmark, 2002). Também não há um consenso nos critérios relativos à definição de TAS subclínico, que representa, de maneira geral, os indivíduos que apresentam características de TAS, porém não preenchem todos os critérios diagnósticos. A classificação em termos de espectro poderia inclusive refletir melhor a tendência dos sujeitos com TAS de oscilar ao longo do tempo entre o diagnóstico completo de TAS e o diagnóstico de subclínico ou apenas de níveis limitados de sintomas (Acarturk *et al*, 2009; Merikangas *et al*, 2002). Poderia ser argumentado que, quando uma perspectiva dimensional é utilizada em lugar da categórica, seria esperada uma variação gradual e menor especificidade diagnóstica, porém, o que esses dados demonstram é que a categoria diagnóstica TAS, como atualmente descrita, exclui pacientes apresentando importantes limitações na qualidade de vida e em risco de complicações pelo transtorno.

Por outro lado, alguns autores acreditam que o TAS, mesmo com os critérios diagnósticos atuais, já é excessivamente diagnosticado em estudos epidemiológicos (Narrow *et al*, 2002), ou ainda que o TAS representa a medicalização da timidez e, dessa forma, a definição da categoria subclínica para o TAS seria a expansão de um grupo diagnóstico já controverso. É ainda possível que a categoria subclínica seja heterogênea, composta por alguns casos que não foram diagnosticados, outros que realmente são subclínicos para o transtorno e alguns em sobreposição com os controles. Assim, uma crítica para a definição dimensional do TAS seria o risco de diminuir a especificidade do diagnóstico. De maneira geral, há sempre uma troca entre sensibilidade e especificidade quando se modifica os limites diagnósticos para a inclusão em uma categoria.

De qualquer forma, síndromes do TAS abaixo do limiar diagnóstico parecem ser indicadores de psicopatologia, comprometimento e incapacidade, um fato com importantes implicações clínicas a respeito de diagnóstico, intervenção e prevenção. É necessário avaliar de forma judiciosa se o critério atual de sofrimento e prejuízo funcional do DSM-IV não precisaria de uma rediscussão e revisão de sua validade (Beals *et al*, 2004; Kessler *et al*, 2003).

5.2. Estudo II – Estudo da associação entre o PVM, transtorno de pânico e TAS

Como resultado principal do presente estudo não foram encontradas diferenças na prevalência de PVM entre os sujeitos do grupo pânico, TAS e controle, seja pelos critérios ecocardiográficos atuais ou antigos para o diagnóstico de PVM. As prevalências encontradas foram compatíveis com a esperada, uma vez que dados recentes de prevalência de PVM na população geral têm encontrado valores de 2% a 3%, sem diferenças por sexo e igual distribuição dos 30 aos 80 anos de idade (Hayek *et al*, 2005; Playford e Weyman, 2001; Freed *et al*, 1999).

Quando comparadas medidas ecocardiográficas contínuas, como a média do deslocamento valvar sistólico que ultrapassa o plano do anel mitral, seja na visão longitudinal ou na apical de 4-câmaras, ou ainda o espessamento valvar médio, também não houve diferenças significativas entre os grupos. Essas medidas são importantes considerando-se que pudesse haver alterações menores da valva mitral associadas aos transtornos estudados e levando-se em conta que parece existir um *continuum* de gravidade nas alterações da valva mitral (Playford e Weyman, 2001).

Todos os casos de PVM diagnosticados em nosso estudo, independente do grupo, apresentavam alterações discretas, e foram classificados como não clássico (espessura da valva

<5mm). Estudos longitudinais apontam o espessamento dos folhetos, que está diretamente relacionado à degeneração mixomatosa da valva, como o maior indicador de piora no prognóstico do PVM (Marks *et al*, 1989; Nishimura *et al*, 1985). Atualmente é, inclusive, discutida por alguns autores a questão de que o prolapso não clássico possa ser uma variante da normalidade, uma anormalidade benigna da anatomia mitral ou ainda um estágio intermediário no espectro dessa alteração (Marks *et al*, 1989; Hayek *et al*, 2005; Weisse, 2007).

Como era esperado, a ocorrência do diagnóstico de PVM no total da amostra foi mais elevada com a utilização dos critérios ecocardiográficos mais antigos do que com os atuais, sendo cerca de duas vezes maior no modo-M e quase três vezes maior na visão apical de 4-câmaras. Do mesmo modo, houve baixa confiabilidade entre os métodos, comprovando os resultados encontrados em estudos anteriores (Weisse, 2007; Playford e Weyman, 2001). É possível que questões metodológicas como o fato dos avaliadores estarem “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos pacientes e os grupos apresentarem frequências semelhantes de síndrome da hiper mobilidade articular justifique a ausência de diferenças estatísticas em todas as projeções.

De fato, o diagnóstico de PVM associado com alterações valvares menores representa um desafio e, em algumas circunstâncias, mesmo sob a inspeção direta, a distinção entre uma valva normal e prolapsada pode ser difícil (Playford e Weyman, 2001). Apesar da complicada trajetória dos critérios diagnósticos, a ecocardiografia continua sendo considerada o método ideal para o diagnóstico de PVM, pois permite a visualização não invasiva de ambos os folhetos em relação ao anulo mitral (Weisse, 2007). No entanto, seu uso não criterioso pode trazer mais problemas do que soluções para os pacientes de forma geral e para indivíduos com transtornos de ansiedade, em particular. Ainda hoje, é bastante comum o atendimento em consultório de pacientes com transtorno de pânico, TAS ou mesmo outros transtornos de ansiedade que passaram previamente por avaliação cardiológica e foram diagnosticados com

PVM. Em uma avaliação cardiológica mais minuciosa é provável que parte desses sujeitos não tenha esse diagnóstico quando considerados os critérios atuais de PVM, que é baseado no risco de complicações. Porém, isso é o suficiente para validar de forma errônea o medo do paciente de ter um problema cardíaco justificando seus sintomas, o que pode retardar o diagnóstico e o tratamento do transtorno de ansiedade e aumentar a dificuldade do paciente em aceitar que tem um transtorno mental. Pode-se dizer que com o modo-M e a projeção apical de 4-câmaras é possível, de acordo com a técnica do avaliador, construir um diagnóstico, uma explicação cardiológica para queixas apresentadas pelo paciente que não tem um substrato patológico cardíaco real (Filho *et al*, 2008).

Sobre as hipóteses causais possíveis para a conexão entre essas condições clínicas, nenhuma foi convincentemente sustentada. Inicialmente a suspeita da associação surgiu baseada em sintomas que seriam comuns tanto no PVM quanto nos transtornos de ansiedade, como palpitações, dor torácica, dispnéia, fadiga, tontura, síncope. Assim, foi proposto que os transtornos de ansiedade, e em particular o transtorno de pânico, pudessem ser causados pelo PVM ou *vice-versa* (Pariser *et al*, 1978; Pariser *et al* 1979; Kantor *et al*, 1980; Gorman *et al*, 1981; Katerndahl, 1993). Por outro lado, alguns casos de PVM poderiam resultar de alterações fisiológicas associadas com a atividade emocional experimentada pelos pacientes com transtorno de pânico, ou poderiam ser secundários às mudanças hemodinâmicas produzidas pelos ataques de pânico (Margraf *et al*, 1988). Na direção inversa, haveria a possibilidade de que ocorressem ataques de pânico provocados por uma hipotética arritmia cardíaca secundária ao PVM (Min e Lee, 1986).

Uma alternativa para a relação causal direta seria o PVM contribuindo com outros fatores para a deflagração da crise de pânico em indivíduos com maior vulnerabilidade biológica. O modelo cognitivo sugere que pacientes com transtorno de pânico tendem a apresentar interpretações catastróficas a partir de estímulos diversos ou sensações corporais (Clark, 1986).

Estes estímulos incluiriam, por exemplo, um diagnóstico cardiológico dado de maneira brusca ou a percepção de arritmia ou taquicardia sem maior significado clínico, situações que podem ser encontradas entre pacientes com PVM. Esses estímulos poderiam ser interpretados como risco à vida e levar ao aumento da ansiedade e a manifestações autonômicas, desencadeando a crise de pânico em uma pessoa já predisposta (Cordás *et al*, 1991).

Além disso, seria ainda possível que houvesse uma terceira variável, como a síndrome de hipermobilidade articular, atuando como variável de confusão entre o PVM e os transtornos de ansiedade. A síndrome de hipermobilidade articular é uma alteração benigna do tecido conectivo que pode ter mecanismos fisiopatológicos em comum com o PVM (Beighton *et al* 1999; Pitcher e Grahame, 1982; Child, 1986; Lewkonja, 1993; Tamura *et al*, 1994; Morgan e Grahame, 1996) e também é possível que esteja associada aos transtornos de ansiedade (Martín-Santos *et al*, 2007; Bulbena *et al*, 1988; Gago, 1992; Bulbena *et al*, 1993; Martín-Santos *et al*, 1998). No entanto, em apenas um estudo anterior sobre transtornos de ansiedade e PVM houve controle dessa variável (Martín-Santos *et al*, 1998).

Estabelecer conexão causal seria mais fácil caso houvesse diferenças em outras medidas biológicas. Em pacientes com transtorno de pânico com e sem PVM, não foram verificadas diferenças quanto ao perfil de sintomas (Martín-Santos *et al*, 1998), resposta à infusão de lactato (Gorman *et al*, 1981; Dager *et al*, 1987) e risco familiar para o transtorno (Crowe *et al*, 1980).

A própria hipótese inicial de que o PVM e os transtornos de ansiedade pudessem compartilhar de queixas semelhantes envolvendo sintomas clínicos como dispnéia, dor torácica atípica, tontura, palpitações, síncope, fadiga, não é adequada uma vez que os estudos populacionais mais recentes amparam a hipótese de que não há associação entre esses sintomas e o PVM na ausência de insuficiência cardíaca congestiva (Playford e Weyman, 2001; Freed *et al*, 1999; Gilon *et al*, 1999).

As principais limitações metodológicas do estudo incluem o tamanho da amostra e o fato do grupo pânico não estar balanceado quanto à idade e sexo com os outros dois grupos. No entanto, em todos os casos de PVM do estudo as alterações encontradas foram pequenas ou limítrofes e não houve diferenças entre os grupos em relação aos dados ecocardiográficos contínuos. Assim, mesmo que avaliássemos uma amostra maior ou ainda que desenvolvêssemos um estudo populacional, caso houvesse alguma associação poderia ser dito que a mesma é infrequente e ocorre principalmente em sujeitos com variantes menores de PVM. Em relação ao balanceamento, de acordo com estudos de coorte para doenças cardiovasculares, o diagnóstico de prolapso não apresenta variações na prevalência de acordo com a idade, com distribuição similar nas diferentes décadas de vida utilizando os critérios diagnósticos atuais (Freed *et al*, 1999). Esse resultado é consistente com a patologia do prolapso, que sugere que mudanças mixomatosas, uma vez estabelecidas, poderiam progredir, mas não desaparecer com a idade. Além disso, é sabido que com os critérios diagnósticos atuais não há associação com o sexo (Freed *et al*, 1999), contrastando com os resultados obtidos utilizando-se os critérios ecocardiográficos antigos (Levy e Savage, 1987).

O estudo tem como pontos fortes o fato de ser, de acordo com nosso conhecimento sobre o tema, o primeiro estudo avaliando a associação de PVM com transtorno de pânico ou TAS a utilizar os critérios ecocardiográficos atualmente estabelecidos para o diagnóstico de PVM. Além disso, os participantes foram também avaliados em outras projeções ecocardiográficas, utilizadas em estudos anteriores, para efeito de comparação. Os grupos estavam balanceados quanto ao nível socioeconômico, anos de escolaridade e ausência de comorbidades psiquiátricas e não havia diferenças estatísticas quanto à presença de síndrome de hiper mobilidade articular. Por fim, houve um cuidado em particular para que os cardiologistas que realizaram os exames ecocardiográficos estivessem “cegos” em relação ao diagnóstico psiquiátrico dos participantes.

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo confirmam e ampliam os achados anteriores a respeito das taxas de comorbidades e comprometimento no funcionamento psicossocial no TAS. Provavelmente os resultados mais importantes referem-se ao fato de que tanto a prevalência de comorbidades quanto o comprometimento psicossocial apresentam valores “dose dependentes” sobre o diagnóstico, ficando demonstrado que o TAS subclínico, assim denominado em função dos critérios diagnósticos atuais, causa considerável prejuízo no funcionamento psicossocial e tem taxas de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos aumentadas em comparação aos sujeitos controles.

Além disso, não houve associação entre os transtornos de ansiedade avaliados e o PVM, e todas as alterações encontradas nos participantes foram pequenas ou limítrofes, independente dos critérios diagnósticos utilizados. A relação entre essas condições parece ser mais consequência do acaso e da conjunção de diversos fatores históricos no processo de construção desses diagnósticos. Dessa forma, é preciso desmistificar a relação entre essa alteração cardíaca e o transtorno de pânico e o TAS, pelas importantes implicações que pode ter para a aceitação do diagnóstico pelos pacientes e em seu tratamento psiquiátrico, embora estudos de base populacional com amostras maiores ainda sejam desejáveis e oportunos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: An update. *J Psychosom Res* 2006;61(3):289-93.
2. Abumusse, LVM. Transtorno de ansiedade social e os prejuízos funcionais relacionados a vida cotidiana: validação de escalas. [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2009.
3. Acarturk C, de Graaf R, van Straten A, Have MT, Cuijpers P. Social phobia and number of social fears, and their association with comorbidity, health-related quality of life and help seeking: a population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(4):273-9.
4. Acarturk C, Smit F, de Graaf R, van Straten A, ten Have M, Cuijpers P. Incidence of social phobia and identification of its risk indicators: a model for prevention. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(1):62-70.
5. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
6. Akiskal HS, Benazzi F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord* 2006;92:45-54.
7. Alden LE, Wallace ST. Social phobia and social appraisal in successful and unsuccessful social interactions. *Beh Res Ther* 1995;33:497-505.
8. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):28-37.

9. Alpert MA, Carney RJ, Flaker GC, Sanfelippo JF, Webel RR, Kelly DL. Sensitivity and specificity of two-dimension echocardiographic signs of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1984;54:792-96.
10. Alpert MA, Sabeti M, Kushner MG, Beitman BD, Russell JL, Thiele JR, Mukerji V. Frequency of isolated panic attacks and panic disorder in patients with the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69(17):1489-90.
11. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
12. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
13. American Psychiatric Association (APA). *Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
14. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Bobes J, Beidel DC, Ono Y, Westenberg HG. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59Suppl17:54-60.
15. Baptista CA. *Estudo da prevalência do Transtorno de Ansiedade Social em estudantes universitários [dissertação]*. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2007.
16. Barlow DH, Vermilyea J, Blanchard EB, Vermilyea BB, Di Nardo PA, Cerny JA. The phenomenon of panic. *J Abnorm Psychol* 1985;94(3):320-8.
17. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* 1966;71:166–178.
18. Barlow JB, Pocock WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz* 1988;13:227–234.
19. Bass C, Wade C. Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984;14(1):51-61.
20. Beals J, Novins DK, Spicer P, Orton HD, Mitchell CM, Barón AE, Manson SM, Big Crow CK, Buchwald D, Chambers B, Christensen ML, Dillard DA, DuBray K, Espinoza PA, Flemming CM, Frederick AW, Gurley D, Jervis LL, Jim SM, Kaufman CE, Keane EM, Klein SA, Lee D, McNutly MC, Middlebrook DL, Moore LA, Nez TD, Norton IM, Randall CJ, Sam A, Shore JH, Simpson SG, Yazzie LL; AI-SUPERPPFP Team. Challenges in operationalizing the DSM-IV clinical significance criterion. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(12):1197-207.
21. Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988;56:893-97.

22. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints*. 3rd ed. London: Springer-Verlag; 1999.
23. Bernstein GA, Bernat DH, Davis AA, Layne AE. Symptom presentation and classroom functioning in a nonclinical sample of children with social phobia. *Depress Anxiety* 2008;25(9):752-60.
24. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:587-95.
25. Borges, LO, Argolo JCT, Pereira ALS, Machado EAP, Silva WS. A síndrome de burnout e os valores organizacionais: um estudo comparativo em hospitais universitários. *Psicol Reflex Crit* 2002;15(1):189-200.
26. Bowen RC, D'Arcy C, Orchard RC. The prevalence of anxiety disorders among patients with mitral valve prolapse syndrome and chest pain. *Psychosomatics* 1991;32(4):400-6.
27. Bowen RC, Orchard RC, Keegan DL, D'Arcy C. Mitral valve prolapse and psychiatric disorders. *Psychosomatics* 1985;26(12):926-32.
28. Brunello N, den Boer JA, Judd LL, Kasper S, Kelsey JE, Lader M, Lecrubier Y, Lepine JP, Lydiard RB, Mendlewicz J, Montgomery SA, Racagni G, Stein MB, Wittchen HU. Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *J Affect Disord* 2000;60(1):61-74.
29. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988;2:69.
30. Bulbena A, Duró JC, Porta M, Martín-Santos R, Mateo A, Molina L, Vallescar R, Vallejo J. Anxiety disorder in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatr Res* 1993;43:59-68.
31. Burke KC, Burke JD Jr, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:511-518 .
32. Caetano, Dorgival. Comparison between patients with panic disorder and mitral valve prolapse and those with panic disorder without mitral valve prolapse *J Bras Psiquiatr* 1986;35(1):53-59.
33. Cairney J, McCabe L, Veldhuizen S, Corna LM, Streiner D, Herrmann N. Epidemiology of social phobia in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(3):224-33.
34. Carney RM, Freedland KE, Ludbrook PA, Saunders RD, Jaffe AS. Major depression, panic disorder, and mitral valve prolapse in patients who complain of chest pain. *Am J Med* 1990;89(6):757-60.

35. Chaleby K, Ziady G. Mitral valve prolapse and social phobia. *Br J Psychiatry* 1988;152:280-281.
36. Chan MP, Hibbert GA, Watkins J. Mitral valve prolapse and anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1984;145:216-17.
37. Chartier MJ, Walker JR, Stein MB. Considering comorbidity in social phobia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38(12):728-34.
38. Chavez AM, Cosgrove DM. Surgery for mitral prolapse. *Herz* 1988;13:400–404.
39. Chavira DA, Stein MB. The shyness spectrum. *CNS Spectr* 1999;4(11):20-9.
40. Chavira DA, Stein MB, Malcarne VL. Scrutinizing the relationship between shyness and social phobia. *J Anxiety Disord* 2002;16(6):585-98.
41. Child A. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986;13:239–43.
42. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
43. Cloninger CR. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence. In: *Psychiatric Diagnosis and Classification*. Edited by Maj M, Gaebel W, López-Ibor JJ, Sartorius N. Chichester, England: JohnWiley & Sons; 2002. p. 79-105.
44. Connor KM, Davidson JR, Churchill LE, Sherwood A, Foa E, Weisler RH. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN). New self-rating scale. *Br J Psychiatry* 2000; 176:379-86.
45. Connor KM, Kobak KA, Churchill LE, Katzelnick D, Davidson JR. Mini-SPIN: A brief screening assessment for generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2001;14(2):137-40.
46. Conri C, Roudaut R, Ducloux G, Fleury B, Moreau F. Echocardiography in anorexia nervosa. *Presse Med* 1989;18(16):806-808.
47. Cooke RA, Chambers JB. Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med* 1995;54(7):313-17.
48. Cox BJ, MacPherson PS, Enns MW. Psychiatric correlates of childhood shyness in a nationally representative sample. *Behav Res Ther* 2005;43(8):1019-27.
49. Cox BJ, Pagura J, Stein MB, Sareen J. The relationship between generalized social phobia and avoidant personality disorder in a national mental health survey. *Depress Anxiety* 2009;26(4):354-62.

50. Cordás TA, Rossi EG, Grinberg M, Gentil V, Bernik MA, Bellotti G, Pileggi F. Mitral valve prolapse and panic disorder. *Arq Bras Cardiol* 1991;56(2):139-42.
51. Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of life and anxiety disorders: a population study. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:196-202.
52. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardiographic findings. *Br Heart J* 1966;28:488-96.
53. Crippa JA, de Lima Osório F, Del-Ben CM, Filho AS, da Silva Freitas MC, Loureiro SR: Comparability between telephone and face-to-face structured clinical interview for DSM-IV in assessing social anxiety disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2008;44(4):241-47.
54. Crippa JA. Does social phobia remain the 'Ugly Duckling' of anxiety disorders? *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(4):297-9.
55. Crippa JA, Loureiro SR, Baptista CA, Osório F. Are there differences between early- and late-onset social anxiety disorder? *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(2):195-6.
56. Crowe RC, Pauls DL, Slymen DJ, Noyes R. A family study of anxiety neurosis. Morbidity risk in families of patients with and without mitral valve prolapse. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):77-79.
57. Crowe RR, Gaffney G, Kerber R. Panic attacks in families of patients with mitral valve prolapse. *J Affect Disord* 1982;4(2):121-125.
58. Crum RM, Pratt LA. Risk of heavy drinking and alcohol use disorders in social phobia: a prospective analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1693-700.
59. Culpepper L: Social anxiety disorder in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl12):31-37.
60. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
61. Dager SR, Comess KA, Dunner DL. Differentiation of anxious patients by two-dimensional echocardiographic evaluation of the mitral valve. *Am J Psychiatry* 1986;143(4):533-35.
62. Dager SR, Comess KA, Saal AK, Sisk EJ, Beach KW, Dunner DL. Diagnostic reliability of M-mode echocardiography for detecting mitral valve prolapse in 50 consecutive panic patients. *Compr Psychiatry* 1989;30(5):369-75.
63. Dager SR, Cowley DS, Dunner DL. Biological markers in panic states: lactate-induced panic and mitral valve prolapse. *Biol Psychiatry* 1987;22(3):339-59.

64. Davidson JR, Hughes DC, George LK, Blazer DG. The boundary of social phobia. Exploring the threshold. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:975-83.
65. Davidson JR, Hughes DL, George LK, Blazer DG. The epidemiology of social phobia: findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med* 1993;23(3):709-18.
66. Davidson JR, Potts NL, Richichi EA, Ford SM, Krishnan KR, Smith RD, Wilson W: The Brief Social Phobia Scale. *J Clin Psychiatry* 1991; 52Suppl:48-51.
67. de Graaf R, Bijl RV, Spijker J, Beekmann ATF, Vollebergh WAM. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders: findings from the Netherlands mental health survey and incidence study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:1-11.
68. Dell'Osso L, Rucci P, Cassano GB, Maser JD, Endicott J, Shear MK, Sarno N, Sacttoni M, Grochocinski VJ, Frank E. Measuring social anxiety and obsessive-compulsive spectra: comparison of interviews and self-report instruments. *Compr Psychiatry* 2002;43(2):81-7.
69. Dell'Osso L, Rucci P, Ducci F, Ciapparelli A, Vivarelli L, Carlini M, Ramacciotti C, Cassano GB. Social anxiety spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(6):286-91.
70. Den Boer JA. Social anxiety disorder/ social phobia: epidemiology, diagnosos, neurobiology, and treatment. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41(6):405-15.
71. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, Shear MK, Hartman N, Kligfield P, Lutas EM, Spitzer MC, Litwin SD. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(4):763-72.
72. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989;111:305-17.
73. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1265-80.
74. Dillon JC, Haine CL, Chang S, Feigenbaum H. Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve. *Circulation* 1971;43:503-507.
75. Dractu L, Lader M. Ansiedade: conceito, classificação e biologia. Uma interpretação contemporânea da literatura. *J Bras Psiquiatr* 1993;42(1):19-32.
76. Emmanuel J, Simmonds S, Tyrer P. Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173(Suppl 34):35-41.

77. Eng W, Coles ME, Heimberg RG, Safren SA. Domains of life satisfaction in social anxiety disorder: relation to symptoms and response to cognitive behavioral therapy. *J Anxiety Disord* 2005;19:143–56.
78. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behav Res Ther* 1999;37(9):831-43.
79. Faravelli C, Zucchi T, Viviani B, Salmoria R, Perone A, Paionni A, Scarpato A, Vigliaturo D, Rosi S, D'adamo D, Bartolozzi D, Cecchi C, Abrardi L. Epidemiology of social phobia: a clinical approach. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):17-24.
80. Fehm L, Beesdo K, Jacobi F, Fiedler A. Social anxiety disorder above and below the diagnostic threshold: prevalence, comorbidity and impairment in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(4):257-65.
81. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):453-62.
82. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Disease* 1970;23:455-68.
83. Figueira I, Coscarell P, Nardi AE, Mendlowicz M, Marques C, Camisão C, Andrade Y, Versiani M. Comparação entre fobia social e transtorno do pânico: psicopatologia geral e qualidade de vida. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1994;43(5):285-89.
84. Filho AS, Maciel BC, Martín-Santos R, Romano MM, Crippa JA. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(1):38-47.
85. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. The structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1995.
86. Frederikse M, Lu A, Aylward E, Barta P, Sharma T, Pearlson G. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):422-27.
87. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse *N Engl J Med* 1999;341:1–7.
88. Freitas MC. Correlatos de morfometria baseada em voxel de imagens de RM com medidas cognitivas e fisiológicas do teste de simulação de falar em público no espectro de ansiedade social [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
89. Furmark T, Tillfors M, Everz P, Marteinsdottir I, Gefvert O, Fredrikson M. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34(8):416-24.

90. Furmark T, Tillfors M, Stattin H, Ekselius L, Fredrikson M. Social phobia subtypes in the general population revealed by cluster analysis. *Psychol Med* 2000;30:1335-44.
91. Furmark T. Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(2):84-93.
92. Gago J. Estudio de prevalencias y asociación de laxitud articular y trastornos ansioso-fóbicos en el medio rural [tese]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1992.
93. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8-13.
94. Goldberg DP, Rickels K, Downing R, Hesbacher P. A comparison of two psychiatric screening tests. *Br J Psychiatry* 1976;129:61-7.
95. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1997;4:160-68.
96. Gorman JM, Fyer AF, Gliklich J, King D, Klein DF. Effect of imipramine on prolapsed mitral valves of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138(7):977-978.
97. Gorman JM, Goetz RR, Fyer M, King DL, Fyer AJ, Liebowitz MR, Klein DF. The mitral valve prolapse--panic disorder connection. *Psychosom Med* 1988;50(2):114-22.
98. Gorman JM, Shear MK, Devereux RB, King DL, Klein DF. Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med* 1986;48(3-4):167-71.
99. Graeff FG. Medicamentos Ansiolíticos. In: Graeff FG, Guimarães SG. *Fundamentos de Psicofarmacologia*. 1ª edição. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 123-160.
100. Grahame R, Edwards JC, Pitcher D, Gabell, Harvey W. A clinical and echocardiographic study of patients with hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981;40:541-46.
101. Grant BF, Hasin DS, Blanco C, Stinson FS, Chou SP, Goldstein RB, Dawson DA, Smith S, Saha TD, Huang B. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1351-61.
102. Greist JH, Koback KA, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Chene RL. The Clinical Interview. In: Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR. *Social Phobia: Diagnosis, assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 1995. 185-201.
103. Grinberg M, Quadros CS, Zaccarelli LM, Lamosa BW, Pileggi F. The triad mitral valve prolapse, panic attack and agoraphobia. *Arq Bras Cardiol* 1985;44(1):41-43.

104. Grunhaus L, Gloger S, Rein A, Lewis BS. Mitral valve prolapse and panic attacks. *Isr J Med Sci* 1982;18(2):221-23.
105. Hakim AS, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: na adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):163-66.
106. Hall RC, Beresford TP, Popkin MK, Hoffman RS, Wooley B, Tice L, Hall AK. Mitral valve prolapse and anxiety disorders in patients with anorexia nervosa. *Psychiatr Med* 1989;7(4):217-33.
107. Hamada T, Koshino Y, Misawa T, Isaki K, Gejyo F. Mitral valve prolapse and autonomic function in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(2):139-43.
108. Hamer RJ, Brunch MA. The role of shyness and private self-consciousness in identity development. *J Res Personality* 1994;28:436-52.
109. Hankin BL, Fraley RC, Lahey BB, Waldman ID. Is depression best viewed as a continuum or discrete category? A taxometric analysis of childhood and adolescent depression in a population-based sample. *J Abnorm Psychol* 2005;114(1):96-110.
110. Harbauer-Raum U, Strian F. Perception of cardiac arrhythmias. *J Neurology (Suppl)* 1985;232:3.
111. Hartman N, Kramer R, Brown WT, Devereux RB. Panic disorder in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1982;139(5):669-70.
112. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005;365(9458):507-18.
113. Heiser NA, Turner SM, Beidel DC. Shyness: relationship to social phobia and other psychiatric disorders. *Behav Res Ther* 2003;41(2):209-21.
114. Hickey AJ, Andrews G, Wilcken DE. Independence of mitral valve prolapse and neurosis. *Br Heart J* 1983;50(4):333-36.
115. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1384-91.
116. Hummelen B, Wilberg T, Pedersen G, Karterud S. The relationship between avoidant personality disorder and social phobia. *Compr Psychiatry* 2007;48(4):348-56.
117. Jerasaty RM, Landry AB Jr, Liss JP. Silent mitral valve prolapse: analysis of 32 cases. *Am J Cardiol* 1975;35:146.

118. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, Mazzoleni A, Noonan JA. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Arch Intern Med* 1986;146(8):1525-29.
119. Kane JM, Woerner M, Zeldis S, Kramer R, Saravay S. Panic and Phobic disorders in patients with mitral valve prolapse. In: Klein DF, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing concepts*. New York, Raven Press; 1981:327-40.
120. Kantor JS, Zitrin CM, Zeldis SM. Mitral valve prolapse syndrome in agoraphobic patients. *Am J Psychiatry* 1980;137(4):467-69.
121. Katerndahl DA. Panic and prolapse. Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(9):539-44.
122. Kathol RG, Noyes R Jr, Slymen DJ, Crowe RR, Clancy J, Kerber RE. Propranolol in chronic anxiety disorders. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(12):1361-65.
123. Kerber RE, Isaefl DM, Hancock EW. Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur. *N Engl J Med* 1976;284:691-93.
124. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-27.
125. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.
126. Kessler RC, Merikangas KR, Berglund P, Eaton WW, Koretz DS, Walters EE. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1117-22.
127. Kessler RC, Stein MB, Berglund P. Social phobia subtypes in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):613-19.
128. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US national comorbidity survey. *Br J Psychiatry* 1996;168 Suppl 30:17-30.
129. Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J Community Psychol* 1993;21:607-633.
130. Labovitz AJ, Pearson AC, McCluskey MT, Williams GA. Clinical significance of the echocardiographic degree of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1988;115:842-49.

131. Lampe L, Slade T, Issakidis C, Andrews G. Social phobia in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB). *Psychol Med* 2003;33(4):637-46.
132. Lang AJ, Stein MB. Social phobia: prevalence and diagnostic threshold. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 1:5-10.
133. Leor R, Markiewicz W. Neurocirculatory asthenia and mitral valve prolapse--two unrelated entities? *Isr J Med Sci* 1981;17(12):1137-39.
134. Lépine JP, Péliissolo A. Comorbidity and social phobia: clinical and epidemiological issues. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):35-41.
135. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989;80:589-98.
136. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *JACC* 1988;11:1010-19.
137. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-67.
138. Levine RA, Weyman AE. Mitral valve prolapse: a disease in search of, or created by, its definition. *Echocardiography* 1984;1:3-14.
139. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1281-90.
140. Lewkonja RM. The biology and clinical consequences of articular hypermobility. *J Rheumatol* 1993;20:220-22.
141. Liberthson R, Sheehan DV, King ME, Weyman AE. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143(4):511-15.
142. Liebowitz MR. Social phobia. *Modern Problems in Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
143. Liebowitz MR, Heimberg RG, Fresco DM, Travers J, Stein MB. Social phobia or social anxiety disorder: what's in a name? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(2):191-2.
144. Lilienfeld SO, Waldman ID, Israel AC. A critical examination of the use of the term and concept term and of comorbidity in psychopathology research. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1994;1:71-83.

145. Lochner C, Mogotsi M, du Toit PL, Kaminer D, Niehaus DJ, Stein DJ. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. *Psychopathology* 2003;36(5):255-62.
146. Longman Dictionary of Psychology and Psychiatry. New York/Oxford: Longman; 1984.
147. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(2):159-68.
148. Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatr*. 2005;186:182-4.
149. Margraf J, Ehlers A, Roth WT. Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med* 1988;50(2):93-113.
150. Margraf J, Taylor B, Ehlers A, Roth WT, Agras WS. Panic attacks in the natural environment. *J Nerv Ment Dis* 1987;175(9):558-65.
151. Markiewicz W, London E, Popp RL. Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion. *Am Heart J* 1978; 96:555-56.
152. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-36.
153. Marmorstein NR. Generalized versus performance-focused social phobia: patterns of comorbidity among youth. *J Anxiety Disord* 2006;20(6):778-93.
154. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duro JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1578-83.
155. Martín-Santos R, Crippa JAS. Transtornos de ansiedad en atención primaria. In: Solá VP (Org.). *Abordaje de los problemas de salud mental en el ámbito extrahospitalario*. Barcelona: Profármaco; 2003. p. 17-31.
156. Martin-Santos R, Hakim A, Santos Filho A, Grahame R, Louzada P, Crippa JAS. El síndrome de hiper movilidad articular benigno: relación con la ansiedad. In: Vázquez-Barquero JL, Herrán A (Org.). *Anxiety Disorders*. Barcelona: Elsevier Masson S.A; 2007. p. 63-72.
157. Mather AA, Stein MB, Sareen J. Social anxiety disorder and social fears in the Canadian military: Prevalence, comorbidity, impairment, and treatment-seeking. *J Psychiatr Res* 2010 Apr 6.

158. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1558-67.
159. Matuzas W, al-Sadir J, Uhlenhuth EH, Glass RM, Easton C. Correlates of mitral valve prolapse among patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989;28(2):161-70.
160. Matuzas W, Al-Sadir J, Uhlenhuth EH, Glass RM. Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987;144(4):493-96.
161. Mavissakalian M, Salerni R, Thompson ME, Michelson L. Mitral valve prolapse and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1983;140(12):1612-14.
162. Mazza DL, Martin D, Spacavento L, Jacobsen J, Gibbs H. Prevalence of anxiety disorders in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry* 1986;143(3):349-52.
163. Merikangas KR, Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;244(6):297-303.
164. Merikangas KR, Avenevoli S, Acharyya S, Zhang H, Angst J. The spectrum of social phobia in the Zurich cohort study of young adults. *Biol Psychiatry* 2002;51(1):81-91.
165. Min SK, Lee HY. Mitral valve prolapse in patients with panic attacks in Korea. *Yonsei Med J* 1987;28(4):310-12 .
166. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:861-66.
167. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Mohammadi M, Mesgarpour B. Prevalence of social phobia and its comorbidity with psychiatric disorders in Iran. *Depress Anxiety* 2006;23(7):405-11.
168. Moraes DA, Louzada-Junior P. Joint hypermobility diagnosis and prevalence in the Brazilian university students. *Annals of Rheumatic Disease* 2007;66:250.
169. Morgan AW, Grahame R. Special interest group report: Special Interest Group for Joint Hypermobility, April 1995, Glasgow. *Br J Rheumatol* 1996;35:392-93.
170. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(2):115-23.
171. Nesse RM, Cameron OG, Buda AJ, McCann DS, Curtis GC, Huber-Smith MJ. Urinary catecholamines and mitral valve prolapse in panic-anxiety patients. *Psychiatry Res* 1985;14(1):67-75.

172. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-09.
173. Ohara N, Mikajima T, Takagi J, Kato H. Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(4):467-75.
174. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22-34.
175. Osório FL, Crippa JA, Loureiro SR. A study of the discriminative validity of a screening tool (MINI-SPIN) for social anxiety disorder applied to Brazilian university students. *Eur Psychiatry* 2007;22(4):239-43.
176. Osorio FL, Crippa JA, Loureiro SR. Cross-cultural validation of the Brief Social Phobia Scale for use in Portuguese and the development of a structured interview guide. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(3):212-7.
177. Osorio FL, Crippa JAS, Loureiro SR. Instrumentos de avaliação do transtorno de ansiedade social. *Rev psiquiatr clin* 2005;32(2):73-83.
178. Osorio FL, Crippa JAS, Zuardi AW, Busatto Filho G, Graeff FG, Pinho M, Chaves M, Mazza M, Loureiro SR. Inventário de Fobia Social (SPIN): Validação para o Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(Supl 2):6.
179. Osório FL. Transtorno de ansiedade social: validação de instrumentos de avaliação. [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.
180. Pariser SF, Jones BA, Pinta ER, Young EA, Fontana ME. Panic attacks: diagnostic evaluations of 17 patients. *Am J Psychiatry* 1979;136(1):105-106.
181. Pariser SF, Pinta ER, Jones BA. Mitral valve prolapse syndrome and anxiety neurosis/panic disorder. *Am J Psychiatry* 1978;135(2):246-247.
182. Péliissolo A, André C, Moutard-Martin F, Wittchen HU, Lépine JP. Social phobia in the community: relationship between diagnostic threshold and prevalence. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):25-8.
183. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57:1124-29.
184. Perugi G, Nassini S, Maremmanni I, Madaro D, Toni C, Simonini E, Akiskal HS. Putative clinical subtypes of social phobia: a factor-analytical study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(4):280-8.

185. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Ann Rheum Dis* 1982;41:352-354.
186. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(2):73-81.
187. Pollack MH. Comorbidity, neurobiology and pharmacotherapy of social anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62 suppl12:24-29.
188. Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. Does shy-inhibited temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):461-8.
189. Raj BA, Sheehan DV. Social anxiety disorder. *Med Clin North Am* 2001;85(3):711-33.
190. Ralevski E, Sanislow CA, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Tracie Shea M, Yen S, Bender DS, Zannarini MC, McGlashan TH. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(3):208-14.
191. Ranta K, Kaltiala-Heino R, Rantanen P, Marttunen M. Social phobia in Finnish general adolescent population: prevalence, comorbidity, individual and family correlates, and service use. *Depress Anxiety* 2009;26(6):528-36.
192. Rapee RM, Lim L. Discrepancy between self- and observer ratings of performance in social phobias. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101:728-31.
193. Roth D, Antony MM, Swinson RP. Interpretations for anxiety symptoms in social phobia. *Behav Res Ther* 2001;39:129-38.
194. Rueda B, Arvan S. The relationship between clinical and echocardiographic findings in mitral valve prolapse. *Herz* 1988;13:277-83.
195. Ruscio AM, Brown TA, Chiu WT, Sareen J, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2008;38(1):15-28.
196. Safren SA, Heimberg RG, Brown EJ, Holle C. Quality of life in social phobia. *Depress Anxiety* 1996;4:126-33.
197. Sareen J, Stein M. A review of the epidemiology and approaches to the treatment of social anxiety disorder. *Drugs* 2000;59(3):497-509.
198. Sarriera JC, Schwarcz C, Câmara SG. Bem estar psicológico: análise fatorial da escala de Goldberg (GHQ-12) numa amostra de jovens. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 1996;9(2):293-306.

199. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, McNamara PM, Stokes J 3rd, Kannel WB, Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106(3):571-76.
200. Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ, Bond TC, Regier DA. McLean hospital depression research facility: early-onset phobic disorders and adult-onset major depression. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;(34):29-34.
201. Schneier FR, Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. The social anxiety spectrum. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25(4):757-74.
202. Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, Campeas R, Fallon BA, Gitow A, Street L, Del Bene D, Liebowitz MR. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(8):322-31.
203. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):282-8.
204. Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1008–15.
205. Scott KM, McGee MA, Oakley Browne MA, Wells JE; New Zealand Mental Health Survey Research Team. Mental disorder comorbidity in Te Rau Hinengaro: the New Zealand Mental Health Survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(10):875-81.
206. Shear MK, Devereux RB, Kramer-Fox R, Mann JJ, Frances A. Low prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141(2):302-303.
207. Shear MK, Kligfield P, Harshfield G, Devereux RB, Polan JJ, Mann JJ, Pickering T, Frances AJ. Cardiac rate and rhythm in panic patients. *Am J Psychiatry* 1987;144(5):633-37.
208. Sivaramakrishnan K, Alexander PJ, Saharsarnamam N. Prevalence of panic disorder in mitral valve prolapse: a comparative study with a cardiac control group. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(1):59-61.
209. Skodol AE, Oldham JM, Bender DS, Dyck IR, Stout RL, Morey LC, Shea MT, Zanarini MC, Sanislow CA, Grilo LM, McGlashan TH, Gunderson JG. Dimensional representations of DSM-IV personality disorders: relationships to functional impairment. *Am J Psychiatry* 2005;162:1919–25.
210. Stein DJ, Ono Y, Tajima O, Muller JE. The social anxiety disorder spectrum. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 14:27-33.
211. Stein MB, Deutsch R. Brief Report: in search of social phobia subtypes: similarity of feared social situations. *Depress Anxiety* 2003;17:94–97.

212. Stein MB, Torgrud LJ, Walker JR. Social phobia symptoms, subtypes and severity: findings from a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1046-52.
213. Stein MB, Walker JR, Forde DR. Setting diagnostic thresholds for social phobia: considerations from a community survey of social anxiety. *Am J Psychiatry* 1994;151(3):408-12.
214. Stein MB. An epidemiologic perspective on social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 12:3-8.
215. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371(9618):1115-25.
216. Tamam L, Ozpoyraz N, San M, Bozkurt A. Association between idiopathic mitral valve prolapse and panic disorder. *Croat Med J* 2000;41(4):410-16.
217. Tamura K, Fakuda Y, Yamanka N, Ferrans VJ. Structural abnormalities of connective tissue in floppy mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:32.
218. Tavares M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I - Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília; 1996.
219. Terra MB, Barros HM, Stein AT, Figueira I, Jorge MR, Palermo LH, Athayde LD, Gonçalves MS, Spanemberg L, Possa MA, Daruy Filho L, Silveira DX. Social anxiety disorder in 300 patients hospitalized for alcoholism in Brazil: high prevalence and undertreatment. *Comprehensive Psychiatry* 2006;47(6):463-467
220. Toren P, Eldar S, Cendorf D, Wolmer L, Weizman R, Zubadi R, Koren S, Laor N. The prevalence of mitral valve prolapse in children with anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 1999;33(4):357-61.
221. Trzesniak C. Espectroscopia de Próton por Ressonância Magnética do Hipocampo em Pacientes com Transtorno de Pânico [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.
222. Uretsky BF. Does mitral valve prolapse cause nonspecific symptoms? *Int J Cardiol* 1982;1(5-6):435-442.
223. Van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115:128-34.
224. Venkatesh A, Pauls DL, Crowe R, Noyes R Jr, Van Valkenburg C, Martins JB, Kerber RE. Mitral valve prolapse in anxiety neurosis (panic disorder). *Am Heart J* 1980;100(3):302-305.
225. Vivaldi MT, Sagie A, Adams MS. 10year echocardiographic and clinical follow-up of patients with nonclassic mitral valve prolapse: does progress? *Circulation* 1994;90:222.

226. Vriends N, Becker ES, Meyer A, Williams SL, Lutz R, Margraf J. Recovery from social phobia in the community and its predictors: data from a longitudinal epidemiological study. *J Anxiety Disord*. 2007;21(3):320-37.
227. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J* 1982;104:276-88.
228. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1173-77.
229. Weiss AN, Mimbs JW, Ludbrook PA, Sobel BE. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse: exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation* 1975;52:1091-96.
230. Weisse AB. Mitral valve prolapse: now you see it; now you don't: recalling the discovery, rise and decline of a diagnosis. *Am J Cardiol* 2007;99(1):129-33.
231. Weissman NJ, Shear MK, Kramer-Fox R, Devereux RB. Contrasting patterns of autonomic dysfunction in patients with mitral valve prolapse and panic attacks. *Am J Med* 1987; 82(5):880-88.
232. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Lee CK, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ. The cross-national epidemiology of social phobia: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:9-14.
233. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;(417):4-18.
234. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology, patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24(4):617-41.
235. Wittchen HU, Fuetsch M, Sonntag H, Muller N, Liebowitz M. Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia. Findings from a controlled study. *Eur Psychiatry* 2000;15(1):46-58.
236. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological Medicine* 1998;28:109-26.
237. Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med* 1999;29(2):309-23.
238. Yang S, Tsai TH, Hou ZY, Chen CY, Sim CB. The effect of panic attack on mitral valve prolapse. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(6):408-11.