



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA

JOANA FILIPA RAMOS LOPES

**PÂNICO E PROLAPSO MITRAL: O ESTADO PRESENTE
DA RELAÇÃO ENTRE AMBOS**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE **PSIQUIATRIA**

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ LUÍS PIO ABREU

NOVEMBRO/2013

Título: Pânico e Prolapso Mitral: o estado presente da relação entre ambos

Autor: Joana Filipa Ramos Lopes

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua do Mourinho, nº 21 Verdemilho 3810-434 Aveiro

Email: joanaflopes6@gmail.com

AGRADECIMENTOS

A conceção de uma dissertação pressupõe um trabalho de ponderação, investigação e inspiração, sendo fruto de vários contributos para a construção do incentivo, da vontade e do apoio para a sua elaboração. Por esta razão, é meu desejo agradecer e dedicar a todos os que possibilitaram e me ajudaram neste percurso.

Ao meu orientador, *Professor Doutor Pio Abreu*, pela oportunidade de aprender com os melhores os (re)cantos da Psiquiatria, pela disponibilidade e pelo interesse demonstrado. No fundo, a minha gratidão pela verdadeira orientação.

Ao *Professor Doutor Lino Gonçalves* e ao *Dr. Rui Providência*, pelo auxílio técnico e pelas críticas construtivas.

À *Dra. Helena Donato*, por tornar mais fácil o difícil, e à *Sra. Elvira Rafael*, pela prontidão e competência.

À *Daniela*, fonte de paciência inesgotável e ajuda nos últimos meses, *Diana, Elisa e Cristina*, pela amizade, pelo companheirismo dos “anos da Faculdade”, pela partilha dos medos e ambições.

À *Eliana*, pelo já longo e velho caminho e pela positividade, e à *Sónia, Hilma, Hugo, Corina, Kayla e Daniela*, pelos anos de convívio, pelos desabafos e pela ajuda concreta na realização desta tese.

Por fim, à minha *tia Paula*, pelo incentivo. À minha *avó*, pelo alento permanente. E, em especial, aos *meus pais* e à *Catarina*, pelo apoio incondicional, pela confiança e pela presença constante.

RESUMO

Depois de 30 anos de discussão acerca da associação entre o prolapso da válvula mitral e a perturbação de pânico, vários aspetos de carácter técnico e de amostragem têm sido apontados recentemente como causadores da relação inadequada entre as duas patologias. No entanto, a revisão da literatura deixa poucas dúvidas de que ambas as patologias coocorrem frequentemente, estando ou não associadas. Este trabalho de revisão sistemática pretendeu conhecer o estado atual da relação entre ambas e determinar a prevalência da perturbação de pânico nos doentes com prolapso mitral e vice-versa, analisando os eventuais mecanismos implicados nesta relação.

As evidências das investigações até agora realizadas têm sido insuficientes para estabelecer ou excluir definitivamente a associação entre as doenças. Verifica-se, contudo, que o prolapso mitral acaba por ser uma patologia cardíaca com eventuais consequências psiquiátricas, uma vez que é mais provável que este possa influenciar o surgimento do pânico do que o contrário. Embora esta seja uma questão teórica importante, na prática clínica verifica-se que normalmente estes doentes apresentam um prolapso discreto e pouco significativo. Mesmo na ausência de uma relação comprovada de causa-efeito entre o prolapso e o pânico e na ausência de um mecanismo de unificação, várias têm sido as hipóteses apontadas para a sua associação. Por um lado pode tratar-se de uma desregulação autonómica ou iónica ou um fator genético a estar na base de ambos os quadros, ou então uma das doenças poderá potenciar o desenvolvimento da outra como consequência fisiopatológica ou apenas psicológica. Por outro lado, pode apenas tratar-se de uma coincidência ou do facto de ambas as patologias serem muito frequentes e, portanto, detetadas com maior probabilidade.

Palavras-chave: ataque de pânico, perturbação de pânico, prolapso da válvula mitral, comorbilidade, mecanismos fisiopatológicos.

ABSTRACT

After 30 years of reflection about the association between mitral valve prolapse and panic disorder, several technical and sampling aspects have been recently pointed out as factors for an inadequate linkage between both pathologies. Nevertheless, literature review strongly indicates a frequent co-occurrence of both conditions, either associated or not. This systematic review aims to evaluate the actual state of the study on the relationship between these two pathologies and to determine the prevalence of the panic disorder in patients with mitral valve prolapse and vice-versa, through the analysis of potential mechanisms involved in that association.

Investigations so far were unable to truly establish or definitely abolish the association between these diseases. There are evidences, however, that mitral prolapse could be a cardiac pathology with eventual psychiatric consequences, since it's more likely that this might affect panic appearance than the contrary. Although this is an important theoretical hypothesis, in clinical practice such patients usually have a discreet prolapse with low significance. Even in the lack of a well-established direct relationship between prolapse and panic, and the lack of an unifying mechanism, several association hypothesis have been suggested. In one hand, the genesis of both conditions might be an autonomous nervous system or an ionic deregulation, a genetic factor or one of the diseases could be potentiating the development of the other as pathophysiologic or just psychological consequence. On the other hand, this co-occurrence could be just a coincidence or could be due to an higher frequency of pathology occurrence and, consequently, an higher detection probability.

Keywords: panic attack, panic disorder, mitral valve prolapse, comorbidity, pathophysiology mechanisms.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	vi
ÍNDICE.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
INTRODUÇÃO.....	1
PÂNICO E PERTURBAÇÃO DE PÂNICO.....	3
1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	3
2. PATOGÉNESE E FISIOPATOLOGIA.....	7
3. COMORBILIDADES.....	10
PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL.....	13
1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	13
2. PATOLOGIA.....	15
3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES.....	17
4. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO.....	21
ASSOCIAÇÃO PÂNICO – PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL.....	27
OBJETIVOS.....	31
METODOLOGIA.....	32
RESULTADOS.....	35
1. Prevalência da perturbação de pânico em doentes com prolapso da válvula mitral....	35
2. Prevalência do prolapso da válvula mitral em doentes com perturbação de pânico ...	39
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

PP – perturbação de pânico

PVM – prolapso da válvula mitral

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

SHA – síndrome de hiper mobilidade articular

mm – milímetros

RM – regurgitação mitral

2D – bidimensional

RAA – renina-angiotensina-aldosterona

AVC – acidente vascular cerebral

ECG – eletrocardiograma

ETT – ecocardiografia transtorácica

modo-M – modo monodimensional

3D – tridimensional

ETE – ecocardiografia transesofágica

PVMI – prolapso da válvula mitral idiopático

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Sintomas acompanhantes do ataque de pânico (DSM-IV-TR, 2000).....	4
Tabela 2 – Critérios para perturbação de pânico sem agorafobia (DSM-IV-TR, 2000)	5
Tabela 3 – Prevalência da perturbação de pânico em doentes com prolapso da válvula mitral.....	38
Tabela 4 – Prevalência do prolapso da válvula mitral em doentes com perturbação de pânico.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Válvula mitral em ecocardiografia.....	25
Figura 2 – Artigos publicados acerca da relação entre perturbação de pânico e prolapso da válvula mitral.....	28
Figura 3 – Fluxograma de resultados da pesquisa efetuada.....	34

INTRODUÇÃO

A associação entre a perturbação de pânico (PP) e o prolapso da válvula mitral (PVM) tem sido sugerida por vários estudos ao longo dos últimos 30 anos. Se por um lado a PP se manifesta de forma a conseguir mascarar doenças cardiovasculares primárias, também os indivíduos com PVM, concretamente o idiopático, são frequentemente diagnosticados com PP como primeiro diagnóstico.¹

Esta questão é um tema clássico quer da literatura psiquiátrica, quer da cardiológica. Porém, as investigações nesta área têm sido criticadas pela inconsistência dos seus resultados,^{2,3} consequência do diagnóstico “não-cego” de pânico ou de prolapso, dos viéses de seleção das amostras de doentes e controlos, com recurso a controlos inadequados, e, essencialmente, como fruto da grande variedade de critérios de diagnóstico utilizados para o prolapso mitral. Uma melhor definição desta última patologia atualmente tem contribuído para pôr em causa tal associação, embora se mantenha possível para as situações de menor gravidade de prolapso.⁴ Além disso, tanto o pânico como o prolapso são doenças comuns na população em geral, com uma distribuição de idade e género semelhantes e partilhando muitos sintomas inespecíficos, sugerindo-se assim que a sua relação possa ser também apenas coincidência.³ Estes problemas impedem qualquer julgamento final sobre a comorbilidade entre ambas. Nenhum mecanismo fisiopatológico *definitivo* foi até agora encontrado, mas existem várias hipóteses na literatura.

Este trabalho recorre a uma revisão sistemática da literatura recente, posterior ao ano 2000, a fim de dar uma resposta a este tema, nomeadamente verificando se existe

relação quanto à presença de PP em doentes com PVM e vice-versa e analisando os mecanismos fisiopatológicos que possam estar implicados nesta associação.

A necessidade desta revisão surge pela relevância das duas doenças nas respetivas especialidades, não só pela elevada prevalência de cada uma delas em particular, como pelos quadros sintomáticos que podem produzir e que, com frequência, interferem na qualidade de vida dos doentes. Não obstante, pretende-se realçar a importância da elaboração de diagnósticos corretos, evitando-se o sobrediagnóstico, a utilização massiva dos cuidados de saúde, quer primários, quer terciários, o excessivo recurso a exames complementares de diagnóstico e a polimedicação. Por outro lado, a necessidade da investigação permanente em Medicina, especialmente na área da Psiquiatria, tem aqui a sua justificação ideal, uma vez que os dados obtidos com esta revisão revelam a obrigatoriedade do aperfeiçoamento dos desenhos metodológicos de estudos caso-controlo de forma a se poder afirmar ou excluir a relação entre as duas patologias.

PÂNICO E PERTURBAÇÃO DE PÂNICO

1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Os ataques de pânico foram concetualizados em 1980 pelo Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III.^{2,6,7} Até à data, o pânico era conhecido como ataque de ansiedade aguda no contexto das neuroses de angústia. A partir daí procedeu-se a um intenso trabalho de investigação nesta área.

Atualmente um **ataque de pânico** é definido pelo DSM-IV-TR de 2000 como um episódio de medo intenso ou desconforto acompanhado por, pelo menos, quatro de 13 sintomas cardiopulmonares, neurológicos, psiquiátricos, autonómicos ou gastrointestinais. Os sintomas geralmente começam de forma abrupta e inesperada e alcançam um pico em cerca de dez minutos, podendo durar até uma hora.⁸ O sintoma central é o *medo* de que aconteça algo de catastrófico ao próprio doente.⁶ Os critérios atuais consideram vários tipos de medos, sendo que alguns deles podem até ocorrer simultaneamente. Porém, tal como previsto na definição do DSM-IV-TR,⁹ importa também considerar os sintomas físicos que acompanham o ataque de pânico (Tabela 1), já que podem ser eles próprios a despertar a tal apreensão. Aliás, a experiência clínica mostra que o doente teme esses sintomas porque representam os indícios da ameaça que ele antecipa. Katon (1984)¹⁰ efetuou um estudo com 55 doentes com perturbação de pânico nos cuidados primários e concluiu que 39% revelavam sintomas cardíacos, 44% sintomas neurológicos e 33% sintomas gastrointestinais.

Tabela 1 – Sintomas acompanhantes do ataque de pânico (DSM-IV-TR, 2000)

1. Palpitações
2. Suores
3. Tremores
4. Dispneia
5. Sufocação
6. Dor torácica
7. Náusea ou mal-estar abdominal
8. Tonturas
9. Parestesias
10. Despersonalização ou desrealização
11. Medo de descontrolo ou de enlouquecer
12. Medo de morrer
13. Sensação de calor ou frio

A experiência de um ataque de pânico completo é demasiado dramática para passar sem consequências. Se ocorrer num contexto onde não seja possível a fuga nem as manobras usuais de defesa contra a ansiedade, o doente torna-se sensível ao lugar em que o ataque ocorreu, começando a evitá-lo e podendo seguir-se uma agorafobia.^{6,7} Se o doente não relaciona os seus sintomas com o local e as circunstâncias onde eles ocorreram, segue-se mais provavelmente uma perturbação de pânico.⁶ A perturbação de pânico acaba então por se desenvolver na sequência da *repetição* dos ataques.

Desde o seu aparecimento no DSM-III em 1980, a **perturbação de pânico** tem sofrido mudanças em cada edição ou revisão do DSM, no que respeita à sua definição e comorbilidade.⁶ Desta forma, o DSM-5 de 2013 separa agora definitivamente os diagnósticos de PP e agorafobia, já que até aqui podiam ser considerados conjuntamente. A coocorrência de ambas está atualmente codificada com dois diagnósticos distintos.¹¹ Ainda assim, os critérios para a PP mantêm-se como no DSM-IV-TR, focando-se em três áreas essenciais (Tabela 2): existência de ataques de pânico recorrentes e inesperados; pelo menos um mês de preocupação persistente ou ansiedade

em relação à possibilidade de ataques adicionais; presença de uma alteração significativa do comportamento em consequência dos ataques.⁹

Tabela 2 – Critérios para perturbação de pânico sem agorafobia (DSM-IV-TR, 2000)
<p>A. Ambos (1) e (2):</p> <p>(1) ataques de pânico recorrentes e inesperados;</p> <p>(2) pelo menos um dos ataques foi seguido por um mês (ou mais) de um (ou mais) dos seguintes:</p> <p>a) preocupação persistente sobre ter ataques adicionais;</p> <p>b) preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (por exemplo, perder o controlo, ter um ataque cardíaco, “ficar louco”);</p> <p>c) uma mudança significativa no comportamento relacionada com os ataques.</p>
<p>B. Ausência de agorafobia.</p>
<p>C. Os ataques de pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento, ...) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipertiroidismo).</p>
<p>D. Os ataques de pânico não são melhor explicados por outra doença (fobia social, fobia específica, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de ansiedade, perturbação pós-stress traumático ou separação).</p>

O ataque de pânico é muito comum, ocorrendo em quase 30% da população, sendo mais incidente em mulheres.^{6,8} É de salientar que as mulheres são mais suscetíveis a atribuir uma origem psiquiátrica aos sintomas somáticos que acompanham o pânico do que os homens.¹² A maioria dos ataques é esporádica ou isolada e só num sexto dos indivíduos se organiza em PP.⁶

No que diz respeito à PP, ainda que a sua prevalência varie um pouco de acordo com a área geográfica,⁶ uma revisão sistemática de 13 estudos europeus revelou uma prevalência, em 12 meses, de 1,8%.¹³ Outros estudos referem uma prevalência na

população em geral de 4% a 6%.¹⁴ É a principal perturbação de ansiedade observada na prática clínica.¹⁵

A perturbação é aproximadamente duas vezes mais comum em mulheres do que em homens,¹⁴ com uma prevalência de 5% e 2%, respetivamente.⁸ A maturação sexual na adolescência e a flutuação hormonal nas mulheres aparecem como fatores significativos de vulnerabilidade ao pânico.¹⁶

Parece haver uma distribuição bimodal na prevalência por idade, com um pico no final da adolescência (15 a 19 anos)^{8,17} e um segundo em idades posteriores (35 a 50 anos).⁸

A PP é uma doença recorrente ou crónica na maioria dos casos. Grande parte dos doentes tem uma melhoria dos sintomas de pânico durante um período de 15 a 60 meses,⁸ mas poucos têm uma resolução completa da patologia.^{6,8,17}

A existência dos episódios de pânico leva à preocupação persistente ou ansiedade sobre a possibilidade da sua recorrência, com consequentes mudanças comportamentais ao longo da vida, nomeadamente preocupações hipocondríacas e aumento da utilização dos serviços médicos. Vários estudos têm demonstrado que doentes com PP têm, significativamente, maior utilização de serviços médicos em comparação com controlos de idade e género correspondentes. A ampla utilização destes recursos precede muitas vezes o diagnóstico do pânico em cerca de dez anos,⁸ pois durante todo esse tempo tanto o doente como o médico apenas se concentram no seu próprio corpo e nos sinais que dele emanam.⁶ Assim, alguns autores chamam a atenção para o subdiagnóstico desta doença nos cuidados de saúde primários^{18,19} e consequente atraso na instauração do tratamento correto.

2. PATOGÉNESE E FISIOPATOLOGIA

Importa, em primeiro lugar, avaliar a patogénese do pânico, ou seja, explicar o motivo pelo qual só algumas pessoas desenvolvem ataques de pânico e, eventualmente, PP, enquanto outras não, nas mesmas condições (experimentais ou não).

A patogénese do pânico encaixa-se num modelo de diátese-stress, isto é, a combinação de uma predisposição subjacente com episódios de vida stressantes.⁸ Os fatores de vulnerabilidade incluem fatores genéticos específicos,^{15,20} adversidades na infância e vários traços de personalidade, como sensibilidade à ansiedade e neuroticismo.⁸ Nos últimos anos têm-se desenvolvido linhas de investigação que indicam uma potencial componente genética para o aparecimento da doença, quer estudos em gémeos dizigóticos e monozigóticos, quer estudos de ligação genética em famílias. Estes últimos têm revelado o envolvimento de regiões cromossómicas do 13q e 14q, entre outras.^{8,18,21-24} Estima-se que pessoas com familiares em primeiro grau com PP têm 20 vezes mais probabilidade de desenvolver a doença, em comparação com os controlos.¹⁷ Além disso, os estudos em gémeos revelam uma hereditariedade estimada de 0,48.²³

Os acontecimentos de vida exercem a sua influência na génese dos ataques de pânico em duas medidas. Uma delas está relacionada com o facto dos indivíduos que experimentam estes episódios terem uma maior frequência de eventos stressantes do que os controlos, incluindo os relacionados com perigo e ameaça, eventos incontrolláveis ou indesejáveis que causam uma redução importante da autoestima, acidentes, traumas, assaltos ou doenças físicas, doença grave ou morte de um amigo ou familiar.⁸ Por outro lado, também pode acontecer que o doente nos tempos que precedem o ataque de pânico suspire frequentemente devido a esses acontecimentos de vida coocorrentes, podendo daí resultar os sintomas ligados à hiperventilação crónica,

com redução dos bicarbonatos e maior sensibilidade às variações do pH.⁶ Aliás, a síndrome de hiperventilação pode ser o principal fator etiológico na patogénese do pânico,^{6,25} como será explicado adiante.

No entanto, o que mais sensibiliza ao aparecimento de um ataque de pânico é a existência de um ataque anterior e das apreensões que com ele se desenvolveram.⁶

Tanto áreas neuroanatómicas como neuroquímicas tornaram-se o foco da investigação sobre a fisiopatologia dos ataques de pânico e da PP. As substâncias químicas propostas para a etiologia do pânico baseiam-se, principalmente, nas terapêuticas utilizadas para o seu tratamento.¹⁶

A amígdala tem sido apontada como ponto de passagem das vias da ansiedade,^{8,17} integrando: informações sensoriais do ambiente através do tálamo e córtex sensorial; memória de experiências prévias armazenada por meio do córtex frontal e hipocampo; vias eferentes para o locus ceruleus, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e núcleo parabraquial (regiões envolvidas em respostas de pânico ou ansiedade).^{8,16} Um aglomerado de neurónios noradrenérgicos no locus ceruleus surge relacionado com a resposta de luta-ou-fuga a sinais reais ou imaginários de perigo.²⁶ Outros estudos têm também levantado a hipótese de que o hipotálamo coordena a rápida mobilização de respostas comportamentais, autonómicas, respiratórias e endocrinológicas ao stress.⁸ Outros resultados, recorrendo à imagem por tomografia por emissão de positrões (PET), têm mostrado alterações na área para-hipocampal direita em doentes com PP vulneráveis à indução de um ataque com infusão de lactato.²⁷

No que diz respeito à fisiologia do pânico, o *modelo circular de Clark* explica a escalada do pânico e postula que os sintomas corporais percebidos durante o ataque

transformam a apreensão num medo catastrófico e que este, por sua vez, vai dar origem a determinadas respostas que agravam, em ciclo vicioso, os sintomas temidos.⁶

Assim, segundo Abreu, (2012)⁶ perante um ataque de pânico existem dois tipos de respostas: atividade vegetativa reflexa, simpaticotónica, mas que acaba por ser inibida voluntariamente; e uma resposta hiperventilatória.

- A cognição da ameaça desperta no indivíduo uma resposta tónica-vegetativa reflexa, mediada pelo sistema nervoso simpático, que se manifesta com aumento do tónus muscular, aumento da frequência cardíaca, aumento da sudorese, dilatação brônquica e inibição da motilidade gastrointestinal. Todas estas mudanças têm como objetivo preparar o indivíduo para a fuga dessa ameaça, mas, na realidade, o doente acaba por inibir voluntariamente essa resposta autónoma já que teme as consequências da ativação física. Fica, assim, totalmente exposto à perceção das modificações, focalizando nelas toda a sua atenção. Deste modo, o doente entra num ciclo vicioso entre o seu medo (sintomas cognitivos) e os sinais somáticos, já que na maior parte das vezes se relacionam, os primeiros agravam os segundos e vice-versa.
- A hiperventilação, por seu turno, pode surgir associada ao medo que o doente tem que lhe falte o ar (aumentando a frequência respiratória deliberadamente), ou como consequência da resposta vegetativa acionada pelo sistema simpático (dilatação brônquica). Os efeitos deste estado resumem-se a: (i) aumento da pressão arterial de oxigénio e diminuição da de dióxido de carbono; (ii) alcalose. O primeiro aspeto tem como consequências uma inibição dos reflexos respiratórios e o desencadeamento de uma parésia fisiológica e transitória do diafragma, o que agrava ainda mais o medo da falta de ar. A alcalose respiratória tem muitos efeitos orgânicos, dos quais é de salientar o aumento da

excitabilidade neuronal e neuromuscular que acaba por se traduzir, por exemplo, em espasmos viscerais, arteriais e musculares ou parestesias – é, assim, responsável pelos sintomas que a resposta tónico-vegetativa não explica.

A síndrome de hiperventilação, apontada como o principal fator etiológico na patogénese da PP,^{6,25} com eventual existência de um subtipo de pânico só relacionado com ela,²⁸ baseia-se no facto de que uma hiperventilação mantida e frequente condiciona alcalose respiratória e alterações renais na reabsorção de bicarbonato, tornando o doente muito mais sensível às variações do pH e às induções de pânico de diversas formas.⁶

Alguns dos procedimentos utilizados para a indução experimental do pânico assentam nestas bases fisiológicas, pelo que se torna mais facilitada a compreensão biológica do ataque de pânico. Estes procedimentos são, por exemplo, infusão de substâncias simpaticomiméticas, dióxido de carbono e hiperventilação a pedido. Também a infusão de lactato é frequentemente utilizada, já que a sua acumulação excessiva desencadeia acidose e, conseqüentemente, hiperventilação reflexa. Esta técnica, tal como as outras, pode precipitar um ataque de pânico em doentes suscetíveis ou já com PP instalada, mas só raramente o faz em pessoas normais.²⁹

3. COMORBILIDADES

A PP é frequentemente acompanhada por outras doenças psiquiátricas, nomeadamente depressão *major*, fobia social, ansiedade generalizada e perturbação pós-stress traumático.⁶ A depressão é a situação psiquiátrica que pode apresentar maior comorbilidade com o pânico, com uma prevalência de 42%.⁶ Os doentes com

perturbação bipolar e abuso de álcool têm também prevalências elevadas de PP.⁸ Zaubler & Katon, (1996)²⁶ fazem referência a um estudo no qual doentes com convulsões psicogénicas (convulsões não epilépticas documentadas por eletroencefalograma-vídeo) tinham uma prevalência de PP de 70%. Muitas investigações têm mostrado também uma maior probabilidade de tentativas de suicídio nas pessoas com PP do que na população em geral,⁸ depois de controladas as comorbidades de depressão e abuso de substâncias.³⁰ Contudo, estudos de *follow-up* evidenciam que a associação não é significativa quando os controlos têm uma gama muito mais ampla de comorbidades.³⁰

Também as doenças somáticas estão frequentemente associadas à PP, tanto pela capacidade de esta mimetizar doenças orgânicas como pela possibilidade dos ataques de pânico serem desencadeados por elas e, assim, as complicarem.⁶ A síndrome de Menière e outras síndromes vertiginosas, asma, cólon irritável e hipertensão arterial estão muitas vezes presentes.^{6,8,26} Tem surgido nos últimos anos a possibilidade da existência da “síndrome do cromossoma 13”, na qual a coexistência de várias patologias em membros da mesma família corrobora uma eventual etiologia genética para o pânico. Neste caso, para além da PP, também estão presentes enxaqueca, cistite intersticial, patologia tiroideia e PVM.²¹⁻²⁴ A associação isolada com o PVM é um tema clássico da literatura, que depende fundamentalmente do tipo de critérios de diagnóstico utilizados para o prolapso, tendo sido alvo de inúmeras publicações e controvérsias. Para além de estar também relacionado com o desenvolvimento de doença coronária e cardiomiopatia, o pânico representa um fator de mau prognóstico quando estas doenças já estão estabelecidas.^{12,26}

Dentro das comorbidades associadas à PP, a síndrome de hiper mobilidade articular (SHA) torna-se muito relevante pela sua prevalência nestes doentes ser maior

face à população em geral, conforme concluíram Campayo *et al*, (2011).³¹ É uma doença benigna do tecido conjuntivo, hereditária, caracterizada pelo aumento da distensibilidade das articulações nos movimentos passivos e hipermobilidade nos movimentos ativos. De salientar que esta patologia tem sido relacionada com a presença de PVM, podendo este mediar secundariamente a associação entre a PP e a SHA.³¹⁻³⁴

PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL

1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O PVM começou por ser descrito por auscultação como um sopro sistólico tardio, muitas vezes associado a cliques telessistólicos.^{35,36} Na década de 80, usando a angiocoronariografia ventricular esquerda, Barlow foi quem reconheceu a origem mitral destas alterações.³⁵ No entanto, o uso generalizado da ecocardiografia nos anos seguintes rapidamente impulsionou esta entidade para um lugar de destaque e interesse mundial, sendo atualmente a doença valvular cardíaca mais comum nos Estados Unidos da América e a principal causa de regurgitação mitral (RM) não isquémica nos países desenvolvidos.^{4,37} Se não tratada, a incompetência valvular pode ser considerável e levar a complicações cardiovasculares e sistémicas com substancial morbi-mortalidade.³⁸

O PVM é uma anomalia multifatorial, que pode ser causada por alterações histológicas do tecido valvular, disparidades geométricas entre o ventrículo esquerdo e a válvula mitral ou por patologias do tecido conjuntivo.³⁵ Define-se como uma protusão sistólica anormal dos folhetos da válvula para dentro da aurícula esquerda.³⁸ Este movimento anómalo tem sido um desafio para definir, o que culminou no desenvolvimento de inúmeros trabalhos acerca da doença.

O prolapso pode ser classificado de diversas formas, o que manifesta a sua heterogeneidade.^{4,35}

Etiologicamente, pode ser primário, na ausência de doença causadora identificada, ocorrendo por degenerescência mixomatosa. O esporádico é o mais frequente,³⁵ mas também existe um padrão familiar de transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta,^{4,38-40} estando dependente da idade e género e

com marcada diversidade na apresentação clínica.³⁵ A prevalência em familiares de primeiro grau é relativamente elevada, variando de 30 a 50%.^{4,35,40} O PVM secundário surge associado a doenças identificadas, como doença reumática valvular aguda, endocardite bacteriana, rotura de músculos papilares, isquémia aguda, deficiência fibroelástica ou doenças do tecido conjuntivo,³⁶ tais como síndrome de Marfan, de Ehlers-Danlos ou osteogénese imperfeita.^{35,39} Recentemente surgiu a hipótese de que o PVM pode ser consequência fisiopatológica de um processo contínuo de repetidas lesões e reparações que ocorrem durante o ciclo cardíaco numa válvula mitral com variações anatómicas congénitas *minor*.⁴¹ *Clinicamente* pode ser uma síndrome, quando as manifestações extra-cardíacas estão presentes, ou não-síndrome se for isolado.⁴ *Morfológicamente* revela-se como clássico, se os folhetos estão difusamente espessados com cinco ou mais milímetros (mm), ou não-clássico, com espessamento inferior a cinco mm ou ausente. Pode ainda ser classificado por *eco-Doppler* como tendo ou não regurgitação, e classificado quanto à *gravidade* do movimento valvular anormal.

O PVM é muito menos comum do que se pensava anteriormente.³⁵ A sua prevalência na população em geral acaba por variar entre os estudos, principalmente devido à variabilidade dos critérios utilizados para o seu diagnóstico.⁴ Os primeiros trabalhos, aquando o advento da ecocardiografia bidimensional (2D), demonstravam uma prevalência do prolapso de 17% numa população de indivíduos assintomáticos³⁶ e de 38% nas mulheres jovens.³⁵ Estes estudos iniciais são agora considerados imprecisos, porque os critérios ecocardiográficos ainda não estavam totalmente esclarecidos e apresentavam pouca especificidade.⁴

A prevalência global do PVM ronda os 2,4% (1,3% com prolapso clássico e 1,1% não-clássico), com base num estudo que recorreu a 3491 indivíduos provenientes da quinta avaliação da descendência da *coorte* do Framingham Heart Study.⁴² Neste

trabalho os critérios utilizados para o diagnóstico de prolapso mitral assentaram na avaliação ecocardiográfica pelo modo 2D: deslocamento máximo superior dos folhetos mitrais durante a sístole, relativamente à linha que liga os pontos de charneira do anel mitral, de mais de dois mm. O PVM pode ser ligeiramente mais comum em mulheres do que em homens,^{4,39} mas o estudo referido anteriormente menciona uma tendência *não significativa* em direção à preponderância do género feminino (59,5% *versus* 52,7%).^{4,14,43} Ocorre mais entre os 15 e 30 anos, mas também pode ser observado em idosos, sobretudo em homens, nos quais a RM é geralmente grave e requer tratamento cirúrgico.³⁹

2. PATOLOGIA

Anatomicamente, a válvula mitral é formada por dois folhetos, um anterior, mais longo e estreito, e outro posterior, mais curto e largo; o anel mitral, no qual se encontram as bases dos dois folhetos; as cordas tendinosas, ligadas à outra extremidade dos folhetos; e os músculos papilares, que reúnem as cordas.^{4,36}

A *degenerescência mixomatosa* é a alteração primária mais comumente encontrada na doença.^{35,39} A marca macroscópica é a presença de tecido excessivo nos folhetos, com o conseqüente espessamento.⁴ Estas macro-alterações são genericamente agrupadas em clássicas ou não-clássicas, como referido anteriormente. As primeiras têm uma grave ampliação anular mitral e cordas alongadas, mas raramente destruídas; as não-clássicas afetam indivíduos com mais de 60 anos e envolvem um único segmento, com folhetos finos, cordas destruídas e dilatação anular mitral ligeira.⁴

Neste processo, a nível histológico, os folhetos sofrem uma proliferação da sua porção esponjosa, mantendo normais as camadas ventricular e externa.³⁵ Surgem

depósitos de mucopolissacarídeos e um excessivo conteúdo em água.³⁵ A composição do colagénio fica alterada, com aumento acentuado de colagénio tipo III e fibras de elastina fragmentadas.^{4,39} A acumulação focal de células intersticiais ativadas e o aumento da expressão das metaloproteinases da matriz sugerem que o processo de remodelação do tecido normal é que é responsável pelo desenvolvimento da doença.⁴

Quer no prolapso primário como no secundário, o processo degenerativo pode envolver um ou mais segmentos de um ou de ambos os folhetos, tal como qualquer outro elemento do complexo valvular.⁴ As cordas tendinosas acabam por se tornar alongadas, diminuindo a sua consistência e podendo mesmo haver rotura,⁴ também como consequência da transmissão de tensões anormais a partir dos folhetos espessados.³⁵ O anel fica dilatado e frequentemente separado do seu apoio miocárdico; os músculos papilares costumam manter-se normais. Fisiologicamente, estas alterações conduzem a uma aposição insuficiente dos folhetos, de forma que deixam de se sustentar mutuamente durante a sístole, levando à respetiva deslocação para a aurícula esquerda.⁴ Ao longo do tempo, o prolapso continuado pode levar a stress excessivo sobre os músculos papilares o que, por sua vez, conduz à disfunção e isquémia não só destes como também do miocárdio ventricular subjacente. A eventual rotura das cordas e a dilatação anular progressiva com calcificação contribuem para a RM, que coloca mais pressão sobre o aparelho mitral, criando-se um ciclo vicioso.³⁹

O prolapso isolado da cúspide posterior é mais comum (67%) do que o envolvimento de ambos os folhetos (23%), sendo que o prolapso apenas do folheto anterior é ainda menos frequente (10%).^{37,39} O tipo de prolapso determina o grau e a direção da RM, caso ela exista.³⁷

Na maioria dos doentes com PVM, a degenerescência mixomatosa está confinada à válvula mitral, embora as válvulas tricúspide e aórtica também possam ser afetadas.^{39,43}

Desde que se concluiu que o prolapso pode ocorrer em associação com outras doenças hereditárias do tecido conjuntivo, defeitos nas proteínas do tecido conjuntivo têm sido incriminadas no desenvolvimento desta patologia.³⁵

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A maioria dos doentes com PVM é **assintomática** e assim permanece toda a vida.³⁹ Desta forma, a manifestação que conduz ao posterior diagnóstico é essencialmente a alteração na auscultação cardíaca.⁴

Ainda assim, quando existe sintomatologia, esta é muito inespecífica, incluindo palpitações, dor torácica, dispneia, intolerância ao exercício, astenia, tonturas, ansiedade, síncope, ataques de pânico, entre outros.^{1,4} As palpitações acabam por ser uma queixa relativamente comum na apresentação do PVM, tal como o desconforto torácico.^{1,3} A causa precisa da dor torácica nestes doentes não é, contudo, ainda conhecida.⁴⁴ Cerca de 50 a 80% dos doentes sintomáticos referem queixas do sistema cardiovascular.⁴⁴

Normalmente estes sintomas ocorrem com maior frequência e têm maior exuberância num subgrupo de doentes que, caracteristicamente, apresentam alterações bioquímicas específicas. De salientar que este leque de manifestações não está relacionado diretamente com a hemodinâmica da RM que poderá existir, ou seja, são independentes da anomalia valvular primária.^{38,43} Esta condição é conhecida como “síndrome do prolapso da válvula mitral”.^{3,38}

A existência desta síndrome tem muitas vezes um grande impacto na vida diária dos doentes, provavelmente mais do que a disfunção valvular *per si*, acabando os doentes por serem subestimados ou incompreendidos pelos médicos.³⁸ Torna-se importante uma investigação reforçada para o esclarecimento da patogénese destas queixas e o motivo pelo qual nem todas as pessoas afetadas compartilham os mesmos sintomas. Neste sentido, determinados trabalhos sugerem a presença de: (i) um certo grau de comprometimento do sistema adrenérgico da renina-angiotensina-aldosterona (RAA),^{3,38} (ii) disfunção do sistema nervoso autónomo,^{3,4,35,41} com aumento das concentrações de catecolaminas,^{3,35} maior afinidade para recetores beta, aumento do tónus vasoconstritor, diminuição do volume plasmático e diminuição da resposta vagal;³⁵ e (iii) uma deficiência de magnésio.³⁸

Lichodziejewska *et al*, (1997)⁴⁵ concluíram no seu trabalho que muitos doentes com PVM fortemente sintomático tinham níveis baixos de magnésio sérico e a sua suplementação conduziu a uma melhoria das queixas, nomeadamente uma diminuição da ansiedade. A razão para o défice de magnésio no prolapso mitral não é clara. Pode dever-se ao aumento da atividade simpática que, por um lado, estimula o sistema da RAA com perda de magnésio urinário e, por outro lado, promove lipólise com depleção do ião pela ligação deste aos adipócitos.^{45,46} A deficiência de magnésio pode alterar a síntese de colagénio e consequente degeneração dos folhetos mitrais; além disso, a resposta do miocárdio à sua ausência pode traduzir-se com sinais de isquémia, tetania e propensão para o prolapso da válvula.^{45,46} Uma diminuição da excreção diária média de catecolaminas foi também descrita em alguns trabalhos que usaram magnésio em doentes com a síndrome.^{3,45}

A validade da síndrome tem sido, porém, questionada.³⁵ O grande número de sintomas atribuídos ao PVM pode ser apenas uma coincidência ou pode advir de

estudos imprecisos e com viéses de seleção.³ Muitos trabalhos podem não ter grupos de controlo adequados, o que é essencial, porque muitos dos sintomas atribuídos ao prolapso ocorrem vulgarmente na população em geral. Além disso, estudos baseados em centros de cuidados terciários podem atrair doentes potencialmente mais sintomáticos do que aqueles que procuram atendimento médico em centros menos diferenciados. Assim, os ensaios realizados nos centros especializados podem sobrestimar a verdadeira prevalência de doentes com PVM sintomático.³

Noutro ponto de vista, os estudos que nos últimos anos revelaram explicações alternativas para compreender as grandes diferenças entre doentes com PVM e dor torácica incapacitante e doentes com a mesma patologia mas totalmente assintomáticos, tinham os resultados altamente dependentes da especialidade do grupo de investigação, pelo que essas hipóteses (perturbações da motilidade esofágica, angina microvascular e PP) nunca foram totalmente esclarecidas.⁴⁷

Mais recentemente surgiram dados que explicam a sintomatologia da síndrome pela origem embriológica do sistema nervoso autónomo. As células derivadas da ectoderme da crista neural contribuem para os gânglios simpáticos, medula adrenal, válvulas semilunares e sistema de condução cardíaca.⁴¹ A origem do desenvolvimento comum destas estruturas pode explicar as variadas manifestações clínicas, quer cardíacas, quer neuropsiquiátricas, dos doentes com a síndrome, caso se trate de uma consequência da disfunção daquele sistema nervoso.⁴¹

Os fatores de risco para as complicações cardiovasculares do prolapso mitral incluem, na generalidade, RM ligeira a moderada desde o início da doença, fibrilhação auricular, idade superior a 50 anos e alargamento auricular esquerdo.³⁵ Embora a taxa de complicações *graves* seja baixa, alguns doentes têm risco acrescido de as desenvolver:

doentes com função ventricular sistólica diminuída e RM moderada a severa desde o princípio.³⁵

A RM é, sem dúvida, a principal complicação do PVM. O risco de a desenvolver não é uniforme entre os doentes e pode resultar quer da degenerescência mixomatosa progressiva, quer da rotura das cordas tendinosas. Género masculino, hipertensão arterial e índice de massa corporal (IMC) elevado aumentam essa probabilidade. A idade é um preditor demográfico para desenvolver uma regurgitação severa, que é infrequente antes dos 50 anos.³⁵

A presença de regurgitação crónica pode potenciar o desenvolvimento insidioso de sintomas, com a real presença de prolapso e não da sua síndrome.⁴ Arritmias, contrações ventriculares prematuras, taquicardia paroxística supraventricular e ventricular e fibrilhação auricular têm sido descritas como complicação do PVM com regurgitação^{4,39,43} e podem causar, neste sentido, palpitações, tonturas e síncope.³⁹ O sintoma mais comum no caso de insuficiência mitral prolongada é a dispneia.⁴ A rotura súbita das cordas com RM aguda e grave provoca dispneia, opressão torácica e edema pulmonar rapidamente progressivo.⁴

O PVM é a anomalia cardíaca que mais predispõe a endocardite infecciosa,^{4,39,43} que tem uma incidência estimada de 0,02% por ano.³⁵ Contudo, na ausência de RM, a incidência desta complicação é semelhante à população em geral.

A morte súbita há muito foi reconhecida como ocorrendo em doentes com degenerescência mixomatosa e provavelmente deve-se às taquiarritmias ventriculares que podem existir. Embora o risco de morte súbita seja muito baixo, com uma incidência por ano de 40/10000, os doentes com PVM têm o dobro do risco da população em geral.³⁵ Ocorre com mais frequência em doentes com RM grave e diminuição da função sistólica ventricular esquerda.³⁹

A observação clínica de maior incidência de episódios tromboembólicos de origem não conhecida em doentes com prolapso, em relação à população em geral, tem sido documentada desde 1980, com particular destaque para a ocorrência de episódios repetidos de isquémia cerebral em subgrupos específicos de doentes que, por razões desconhecidas, estão predispostos às respetivas complicações.³⁸ O principal mecanismo apontado foi a embolização de trombos da face mixomatosa dos folhetos valvulares.^{35,39} Esta questão tem sido muito discutida, com autores a referir que a incidência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes jovens parece não estar relacionada com o diagnóstico ecocardiográfico do prolapso, quando o grau de insuficiência valvular não é relevante.³⁸ Além disso, também não é claro se o PVM representa a causa ou o efeito destas mesmas anormalidades.³⁸ Assim, o prolapso não deve ser apontado como fonte de um eventual AVC e a sua presença não deve alterar o tratamento médico subsequente.³⁵

Apesar destas complicações, na grande maioria dos doentes o prolapso evolui ao longo de anos ou décadas^{4,39} com um desenvolvimento lento e benigno, com menos de 10% a progredir para um prolapso grave.³⁸

4. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

A clínica e o ecocardiograma são os métodos de *escolha* para o diagnóstico do PVM e podem prever quais os doentes que terão maior risco de complicações.³⁵ Com uma tendência crescente para tratar cirurgicamente os doentes com prolapso e regurgitação significativa com poucos ou nenhuns sintomas, é importante ter um diagnóstico preciso porque apenas os que têm válvulas reparáveis beneficiarão de uma cirurgia precoce.³⁷

A **auscultação** cardíaca era o método utilizado para diagnosticar o PVM. No entanto, os estudos disponíveis sobre a precisão do diagnóstico por auscultação são limitados.⁴ A identificação do clique sistólico por um especialista experiente pode ser um achado altamente sensível (88 a 100%), com especificidade razoável (66 a 73%).⁴ Contudo, as manifestações auscultatórias são muito variáveis e a habilidade dos médicos para a execução do exame físico é também muito inconstante.⁴ O achado mais importante é, então, o clique meso ou telessistólico, dinâmico, que ocorre 0,14 segundos ou depois do primeiro som cardíaco, que se pensa ser consequência da súbita tensão nas cordas tendinosas frouxas ou das cúspides em prolapso quando atingem a sua excursão máxima.³⁹ Estes cliques podem ser múltiplos e seguidos por um sopro telessistólico agudo em crescendo-decrescendo.^{37,39} Tanto o clique como o sopro ocorrem mais precocemente com qualquer intervenção que diminua o volume ventricular esquerdo (manobra de Valsalva, por exemplo).^{35,39,43}

O **eletrocardiograma** (ECG) costuma revelar-se normal, mas pode mostrar ondas T bifásicas ou invertidas nas derivações II, III e aVF, extra-sístoles supraventriculares ou ventriculares³⁹ ou arritmias auriculares e ventriculares.⁴³ Estas alterações podem resultar da disfunção ventricular regional.³⁹

Atualmente, o diagnóstico de um prolapso mitral suspeitado pelo exame físico é confirmado pela ecocardiografia transtorácica (ETT).⁴ Porém, é de salientar que o prolapso pode existir ecocardiograficamente sem alterações à auscultação.^{35,48}

Embora a ecocardiografia desempenhe um papel importante no diagnóstico e tratamento destes doentes, é a responsável pela confusão relativa à definição de prolapso mitral, dando origem a falsos diagnósticos quer positivos, quer negativos.³⁷

A técnica de **ETT monodimensional** (modo-M) foi o método original utilizado para diagnosticar o PVM.⁷ O seu desempenho é muito operador-dependente, regista a amplitude e a velocidade do movimento em função do tempo numa imagem unidimensional, tornando-se inadequado e propenso a dar falsos diagnósticos,³⁷ já que o movimento normal da base do coração pode mascarar ou imitar um verdadeiro prolapso.⁴ O diagnóstico da doença com esta técnica é feito quando há um deslocamento sistólico do folheto posterior da válvula mitral superior ou igual a três mm.^{1,49} Embora este critério tenha sido descrito como específico do diagnóstico, é hoje considerado insensível e não deve ser utilizado.⁷

Sendo o aparelho valvular uma estrutura tridimensional e o seu prolapso corresponder a um deslocamento dos folhetos para o interior da aurícula esquerda, era de esperar que a chegada da **ETT 2D** seria suficiente para resolver o problema do modo-M.³⁷ O diagnóstico de PVM implicaria apenas que os folhetos se deslocassem para cima da estrutura de referência, o anel mitral, que se pensava ser plano.³⁷ Contudo, Levine *et al*, (1987)⁵⁰ demonstraram que o anel mitral é em forma de sela. Por conseguinte, no eixo ântero-posterior o anel é côncavo para cima, enquanto no eixo médio-lateral o anel é côncavo para baixo. Esta geometria cria a possibilidade de que na incidência apical de quatro câmaras da ecocardiografia 2D os folhetos mitrais apareçam ultrapassando o plano anular quando, na realidade, eles são normais.^{4,35} Em parte, o sobrediagnóstico do passado ficou a dever-se à utilização desta incidência no modo 2D, com a assunção errada de que a válvula mitral era uma estrutura plana.³⁵ Estas constatações alteraram a definição ecocardiográfica do PVM, que aceitava a sua identificação em “qualquer incidência”.⁴

Assim, a ecocardiografia 2D só faz o diagnóstico de prolapso quando é utilizada a *incidência paraesternal longitudinal*.^{4,7,35-37,39} No entanto, deve estar sempre

salvaguardado que o prolapso lateral é melhor apreciado na incidência apical de quatro câmaras (Figura 1),³⁵ apesar de nestes casos o grau de deslocamento acabar sempre por ser confirmado com visualizações de eixo longo.⁴² Concluindo, a ETT 2D pode confirmar o diagnóstico de prolapso, mas é necessária a obtenção de vários planos de imagem, principalmente para excluir o lateral.³⁵

Na prática clínica atual, uma definição ecocardiográfica **útil** de PVM, conforme utilizado no estudo de Freed *et al*, (1999)⁴² e já referido, é o deslocamento sistólico das cúspides mitrais, em incidência paraesternal longitudinal, de pelo menos dois mm para o interior da aurícula esquerda, num plano acima do anel mitral, com ou sem espessamento dos folhetos.^{4,39} Graus fronteiros de deslocamento (inferiores ou iguais a dois mm), não estão associados a aumento da espessura dos folhetos, insuficiência mitral, alargamento da aurícula esquerda, complicações relacionadas com a válvula ou progressão ao longo de dez anos, não sendo incluídos na definição de prolapso.⁴²

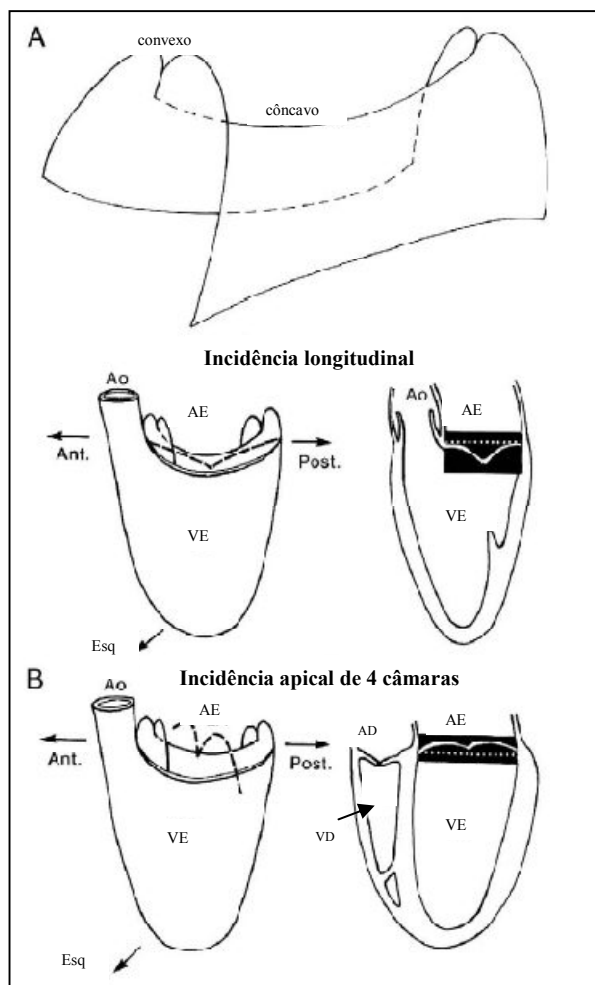


Figura 1 – Válvula mitral em ecocardiografia. (A): anel da válvula mitral como uma superfície hiperbólica ou em forma de sela, côncavo para baixo num plano e convexo para cima, num plano perpendicular. (B): o anel mitral em forma de sela, não planar, permite que os folhetos localizados no lado ventricular esquerdo na incidência longitudinal apareçam em prolapso para a aurícula esquerda na incidência apical de quatro câmaras. AE = aurícula esquerda; VE = ventrículo esquerdo; Ao = aorta; AD = aurícula direita; VD = ventrículo direito; Ant = anterior; Post = posterior; Esq = esquerda. Imagem adaptada de Cheng *et al*, (2010).³⁷

Outras características associadas ao prolapso encontradas na ETT 2D são anormalidades no comprimento dos folhetos e/ou das cordas tendinosas e alterações no diâmetro do anel.⁴

A **ETT tridimensional (3D)** tem a capacidade de exibir a anatomia tridimensional e as relações espaciais da válvula mitral, tal como visualiza o anel com maior rigor. No entanto, embora a imagem técnica seja superior à 2D, a respetiva qualidade é mais pobre, especialmente em doentes com obesidade, enfisema pulmonar ou deformidades da parede torácica.³⁷

A **ecocardiografia transesofágica (ETE)** pode ser utilizada para observar o coração esquerdo a partir de outro ponto e é muito útil na avaliação do tipo e gravidade das anormalidades da válvula, quer ao nível dos folhetos, quer na rotura das cordas ou

dos músculos papilares.³⁷ Nesta técnica, a proximidade do ecógrafo à válvula permite maior resolução face às janelas transtorácicas, com uma apreciação mais detalhada do prolapso.³⁷ A associação da tecnologia tridimensional a este tipo de exame tem sido útil. Um estudo que comparou a utilização de ETE 2D com ETE 3D revelou vantagem da última, no que toca à descrição mais precisa da patologia mitral, em imagiologistas inexperientes, acabando assim por beneficiar não só os peritos mais velhos, como também os mais novos.⁵¹ A ETE melhora a avaliação pré-cirúrgica^{39,52} e é essencial na reparação da válvula por via percutânea: identificando doentes elegíveis para o sistema MitraClip e guiando a colocação do dispositivo, com respetiva avaliação do resultado.³⁷

Nos doentes com PVM complicado com regurgitação, as indicações e as vantagens para realizar **eco-Doppler** são semelhantes às da insuficiência mitral por qualquer outra causa.³⁷

A ressonância magnética cardiovascular é uma ferramenta emergente na avaliação da doença valvular.⁴ A angiografia ventricular esquerda não é usada para diagnosticar PVM.⁴ A cateterização hemodinâmica com angiografia ventricular esquerda é utilizada apenas para a avaliação da gravidade da regurgitação em doentes com diagnóstico clínico e ecocardiográfico discordante.^{4,39}

ASSOCIAÇÃO PÂNICO – PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL

Em 1978, Pariser *et al*, relataram pela primeira vez o caso de um doente com ataque de pânico que exibia um PVM.⁵³⁻⁵⁵ No entanto, Cheng refere numa carta ao editor da revista “The Journal of Family Practice”, em outubro de 1997, que a PP e o PVM eram considerados já em 1976 um estado da mesma doença,⁵⁶ reafirmando o mesmo facto uns anos mais tarde noutra revista.⁵⁷ A hipótese da existência de uma relação entre as duas patologias foi inicialmente sustentada pelo facto dos sintomas do pânico e do prolapso se sobreporem, com maior relevo para a dor torácica, palpitações e ansiedade.^{2,58,59} Por outro lado, ambas as condições ocorriam em populações com características semelhantes.⁵ Além disso, como já mencionado, o ataque de pânico e o comportamento neurótico foram (e são) muitas vezes considerados componentes próprios da síndrome do PVM.⁴⁸

Desta forma, a associação entre o PVM e o pânico atraiu considerável interesse nas décadas de 1980 e 1990,⁶⁰ altura em que surgiram os critérios de diagnóstico da PP e ocorreu uma disseminação da técnica ecocardiográfica utilizada para a identificação de prolapsos mitrais (Figura 2),⁷ com visível incremento do número de publicações de artigos científicos acerca do assunto.

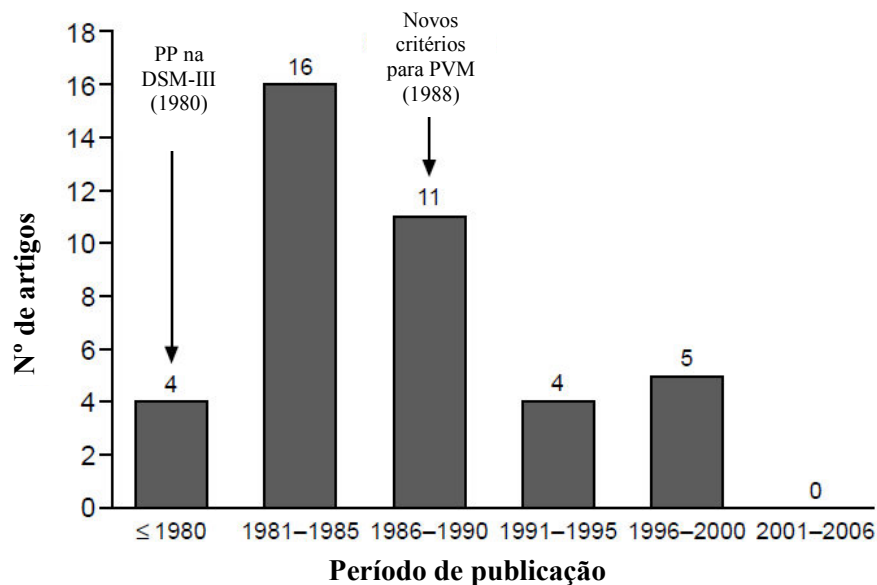


Figura 2 – Artigos publicados acerca da relação entre perturbação de pânico e prolapso da válvula mitral. Adaptado de Filho *et al.*, (2008)⁷ autorizado por Filho AS.

O facto de o prolapso ser mais comum em doentes com PP do que em doentes psiquiátricos controlo, tornou-se, então e desde logo, uma questão controversa. Inicialmente, todas as investigações encontravam incidências altas de prolapso em doentes com PP ou agorafobia com ataques de pânico: 0% a 50%, substancialmente maior do que a incidência na população em geral.^{19,49,54,55,60} Já a prevalência do ataque de pânico e da PP em doentes com PVM era de, respetivamente, 3% a 25% e 0% a 16%.^{5,54,59}

Todos estes estudos são atualmente criticados pela inconsistência dos seus resultados, não só pelo uso de grupos de controlo inadequados, pelas classificações “não-cegas” de pânico ou de prolapso, pelos viéses na seleção das amostras, mas, essencialmente, pela variedade de critérios de diagnóstico utilizados para o prolapso mitral. Apesar da ecocardiografia ser mais sensível do que a auscultação cardíaca para diagnosticar um prolapso, esta técnica foi a principal responsável pela variedade desses critérios e, em parte, pelas discrepâncias entre os resultados obtidos ao longo dos anos.²

Aliás, dentro do mesmo estudo, a prevalência do PVM pode variar de acordo com os critérios utilizados,^{2,55} principalmente nos casos de prolapsos discretos.⁶¹ O modo-M acabou por ser o denominador comum das disparidades de resultados e conclusões destes trabalhos. Conforme já foi mencionado, o diagnóstico da patologia com recurso a esta técnica é bastante subjetivo e torna-se desadequado.⁵⁵

Também a Psiquiatria foi prejudicada durante muito tempo pela pouca fiabilidade nos seus diagnósticos, especialmente os de transtornos neuróticos, mas os progressos significativos que foram feitos com o surgimento do DSM-III, que especificou sintomas e critérios para cada categoria de doença, permitiram que a PP pudesse ser identificada de modo mais fidedigno. Outra contribuição importante foi o desenvolvimento das entrevistas clínicas estruturadas.² Ainda assim, sendo o diagnóstico quase exclusivamente clínico, a sua precisão é sempre um pouco limitada.⁶¹

Estas duas entidades acabaram por se tornar ao longo dos anos intimamente relacionadas no raciocínio clínico de muitos médicos e doentes afetados,⁵⁸ mesmo sem nunca se ter estabelecido ou excluído definitivamente a relação entre ambas. As ciências médicas tiveram muito mais sucesso em criar denominações poéticas para este grupo de doentes com vários diagnósticos na fronteira psiquiátrica e cardiológica (“síndrome de Da Costa”, “síndrome de esforço” ou “neurose cardíaca”^{2,48,61}), do que a descobrir explicações fisiopatológicas adequadas ou tratamentos eficazes para os seus sintomas.⁶² Os trabalhos anteriores sobre a incidência do PVM no pânico não se debruçaram sobre o tipo ou a gravidade da anomalia valvular, nem tentaram determinar se os doentes com evidência ecocardiográfica de prolapso tinham outras alterações fisiológicas que os distinguíssem dos doentes sem prolapso (como a avaliação de parâmetros ventriculares esquerdos).⁶³

Existe a possibilidade de esclarecer a biologia da PP através do estudo da sua associação com as alterações da função da válvula mitral; saber se o prolapso é comum em doentes com pânico é importante para a investigação sobre a fisiopatologia subjacente à última doença.⁵⁵

Assim, há medida que foi dada mais atenção às características psicológicas dos doentes com queixas de “dor no peito”, foram identificadas características fisiológicas e cognitivas, tais como a hiperventilação e a somatização.⁶⁴ Mais recentemente, Huffman & Pollack (2003),⁶⁵ na meta-análise que realizaram, revelaram cinco variáveis que parecem estar relacionadas com uma maior probabilidade de existir uma PP nos indivíduos que apresentam dor torácica: i) ausência de doença coronária, ii) qualidade atípica da dor, iii) sexo feminino, iv) idade jovem, e v) personalidade ansiosa.

OBJETIVOS

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivos:

1. Conhecer o estado da associação entre PVM e PP desde o ano 2000.
2. Analisar a atual prevalência de: (i) perturbação de pânico em doentes com prolapso da válvula mitral; (ii) prolapso da válvula mitral em doentes com perturbação de pânico.
3. Analisar e discutir alguns dos mecanismos fisiopatológicos implicados na relação entre as duas patologias.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma revisão da literatura publicada através da pesquisa em **três** bases de dados.

Uma pesquisa foi efetuada na Medline com interface de pesquisa PubMed (30 de maio de 2013). A equação utilizada foi delineada usando a linguagem controlada MeSH (Medical Subject Headings): “panic disorder” *and* “mitral valve prolapse”. Com isso foram recuperadas 25 referências, mas foram aplicados filtros quanto à língua, restando apenas **23**. Também foi efetuada a pesquisa em texto livre com a seguinte equação: (“panic disorder” *or* “panic attack”) *and* (“mitral valve prolapse”). Foram recuperadas 99 referências, mas aplicaram-se filtros para a língua e para a data de publicação, ficando apenas **20** referências.

Foi efetuada uma pesquisa na Cochrane Database of Systematic Reviews (30 de maio de 2013), mas não foram encontrados documentos.

Foi também realizada uma revisão da literatura publicada através da pesquisa na ScienceDirect (30 de maio 2013) utilizando a equação “panic disorder mitral valve prolapse”, recorrendo aos seguintes filtros: tipo de conteúdo (“Journal”), tópicos (“panic disorder, mitral valve, panic attack, valve prolapse”) e data de publicação. Com isso, foram recuperadas **35** referências.

No processo de aplicação de filtros, as *línguas* selecionadas foram português, inglês, espanhol e francês, e a *data de publicação* de artigos posterior ao ano 2000.

No total de **78** artigos, 11 foram excluídos por duplicação, restando **67** referências que sofreram nova seleção:

1. Incluíram-se artigos originais e aqueles cujo desenho metodológico assenta em estudos caso-controlo e/ou estudos de prevalência.
2. Excluíram-se artigos com data de publicação anterior ao ano 2000; impossibilidade de acesso ao *abstract*; estudos que não avaliam diretamente a associação entre as duas doenças ou que avaliam a associação de uma delas com outras; e artigos de revisão, editoriais e/ou cartas.

A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão permitiu excluir 16 artigos por publicação anterior ao ano 2000. Das 51 referências restantes, foram removidas 19 por título e 15 pelo tipo de trabalho (revisões, editoriais e cartas), remanescendo **17** artigos. Um foi excluído por indisponibilidade do *abstract*, seis após leitura do respetivo resumo e três após leitura integral do artigo. Assim, neste processo de elegibilidade, restaram **sete** artigos para revisão sistemática.

Não foram incluídos artigos por leitura/análise da bibliografia das sete referências finais.

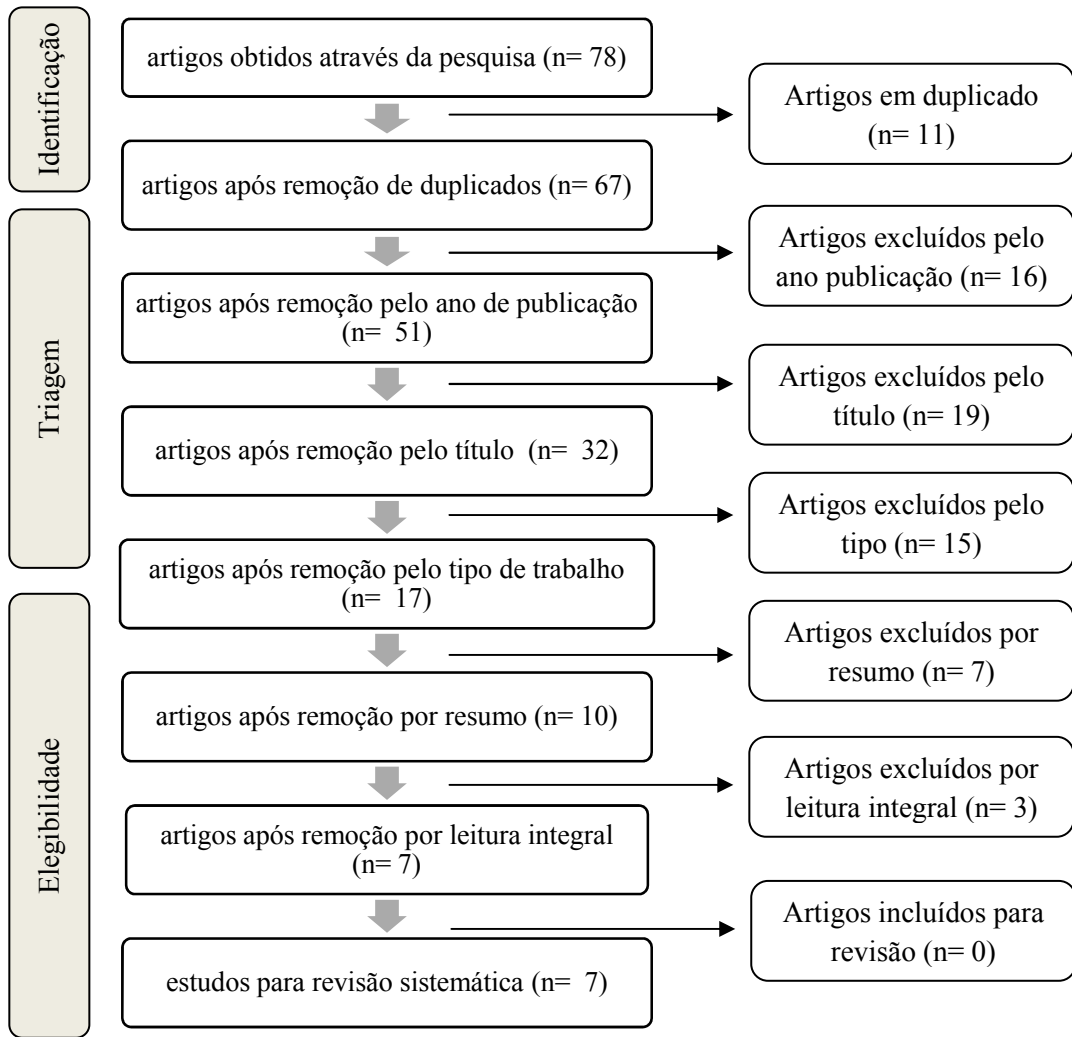


Figura 3 – Fluxograma de resultados da pesquisa efetuada.

RESULTADOS

Segundo a revisão efetuada, a maioria das pesquisas analisou a prevalência do prolapso mitral nos doentes diagnosticados com pânico. Um número menor de trabalhos avaliou a questão oposta, ou seja, a prevalência de pânico em doentes com prolapso mitral. As duas estratégias revelaram diferentes resultados, que serão apresentados em seguida.

De modo a facilitar a demonstração dos resultados e tendo em conta os objetivos estabelecidos para esta revisão, os artigos selecionados foram divididos em dois grupos: o primeiro está representado na Tabela 3, que apresenta uma síntese dos estudos caso-controlo que avaliam a prevalência da perturbação de pânico em doentes com prolapso da válvula mitral; o segundo, apresentado da Tabela 4, é constituído pelos estudos caso-controlo que determinam a prevalência do prolapso da válvula mitral em doentes com perturbação de pânico.

1. PREVALÊNCIA DA PERTURBAÇÃO DE PÂNICO EM DOENTES COM PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL

Dos artigos selecionados, três avaliam a prevalência da PP em doentes com PVM, estando representados na Tabela 3. Um deles avalia também a prevalência do PVM na PP,¹ constando igualmente na Tabela 4. A prevalência da PP nos doentes com PVM varia de 8,3% a 48% e a associação foi considerada significativa apenas num estudo.

O estudo encabeçado por Ulusoy *et al*,¹⁴ investigou a contribuição do prolapso do folheto mitral anterior para a RM e para a PP. Os doentes com PVM tinham queixas

de dor torácica, palpitações e fadiga, tendo sido avaliados por ecocardiografia 2D com incidência paraesternal longitudinal. Esta avaliação foi feita por três cardiologistas cegos para o diagnóstico psiquiátrico, em três períodos de tempo diferentes. Foram considerados como tendo diagnóstico de prolapso os doentes quer com prolapso não-clássico, quer clássico. O diagnóstico de pânico seguiu os critérios da American Psychiatric Association. O resultado foi muito superior ao encontrado na restante literatura, com uma prevalência de 48% da PP em doentes com PVM, podendo este facto dever-se a alguns viéses de seleção, nomeadamente: a amostra ser constituída por doentes com sintomas de dor torácica de causa não cardíaca, palpitações e fadiga; e a ausência de um grupo controlo cardiológico. Este trabalho fez ainda uma avaliação da associação entre a RM e a presença de PP, concluindo que a incidência de PP nestes doentes era de 69%, logo, concluindo a existência de uma correlação significativa entre as duas condições (teste de chi-quadrado, $p=0,004$, com significância estatística definida para um valor de $p<0,05$).

Na investigação de Lung *et al*,¹⁸ o grupo controlo não apresentava anomalias ecocardiográficas apesar de referir queixas de desconforto torácico. A diferença não foi estatisticamente significativa quanto à prevalência de PP nos dois grupos (com PVM e controlos) (teste chi-quadrado, sem referência a dados estatísticos). Este estudo tem algumas particularidades importantes. A população em análise era de etnia chinesa e o diagnóstico da PP foi efetuado com base na versão chinesa do Mini-International Neuropsychiatric Interview. Por outro lado, não é referido no artigo qual a técnica ecográfica utilizada para o diagnóstico do PVM (se modo-M ou 2D). Este aspeto torna-se relevante uma vez que os critérios influenciam os resultados sobre a prevalência da patologia valvular.

Tamam *et al.*¹ utilizaram dois grupos para investigar a prevalência do pânico em doentes com PVM idiopático (PVMI): um com 50 doentes diagnosticados com PVMI segundo os critérios ecocardiográficos correntes; e outro com 50 controlos saudáveis, sem qualquer patologia cardíaca ou psiquiátrica. O diagnóstico psiquiátrico foi feito de acordo com a entrevista clínica estruturada do DSM-IV. Os resultados revelaram que a prevalência de doentes com PP tendo PVMI era significativamente mais alta (16%) em relação aos controlos (2%) (teste exato de Fisher, $p=0,03$ com significância estatística definida para um valor de $p<0,05$), apesar deste último grupo ser constituído por *staff* hospitalar e não ser um controlo cardiológico. Importa referir que a avaliação ecocardiográfica do prolapso foi feita pelas duas técnicas (2D e modo-M). Na ecocardiografia modo-M foi determinada a severidade do prolapso, consoante o deslocamento dos folhetos, classificando-o em ligeiro (entre 3 mm-5,9 mm), moderado (entre 6 mm-11,9 mm) ou severo (12 mm ou mais); ainda assim, não se observaram diferenças entre estes três grupos quanto à frequência dos sintomas de ataque de pânico.

Todos os três estudos assumem como limitação o tamanho reduzido da amostra, pelo que defendem a necessidade de mais investigações, alargadas, de forma a comprovar a existência ou não da associação entre as duas doenças.

Tabela 3 – Prevalência da perturbação de pânico em doentes com prolapso da válvula mitral

Estudo*	Amostra	N (F/M) [‡]	Idade(anos)	Resultados	Crítérios para PVM	Comentários
Ulusoy <i>et al</i> , (2012) ¹⁴	Doentes com PVM (folheto anterior)	96 (51/45)	Média: 40±8	48% com PP	Ecocardiografia (2D)	Tendência para a comorbilidade entre PVM e PP; a incidência de PP em doentes com RM foi de 69%; sem controlos cardiológicos; amostra reduzida.
Lung <i>et al</i> , (2008) ¹⁸	Doentes com PVM Controlos cardiológicos com desconforto torácico	12 M 27 M	18-25 18-25	8,3% com PP 7,4% com PP	Ecocardiografia (modo-M ou 2D?)	A diferença não é significativa; estudo realizado em etnia chinesa; amostra reduzida.
Tamam <i>et al</i> , (2000) ¹	Doentes com PVM idiopático Controlos saudáveis	50 (32/18) 50 (28/22)	15-51 17-63	16% com PP 2% com PP	Ecocardiografia (modo-M e 2D)	A diferença entre os grupos é significativa; sem controlos cardiológicos (<i>staff</i> hospitalar); amostra reduzida.

Abreviaturas: PVM = prolapso da válvula mitral; PP = perturbação de pânico; RM = regurgitação mitral

* autor e ano

[‡] N=composição da amostra; F=feminino; M=masculino

2. PREVALÊNCIA DO PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL EM DOENTES COM PERTURBAÇÃO DE PÂNICO

Da revisão efetuada, cinco estudos avaliam a presença de PVM em doentes com PP, com a respetiva prevalência a variar de 2,4% a 16%. Os trabalhos mais recentes integram análises genéticas para analisar a associação entre as duas doenças.

Filho *et al*, realizaram duas investigações na sequência desta temática posteriormente ao ano 2000, ambas com tendência para resultados semelhantes. Nos dois estudos, para além de analisarem a prevalência do PVM em doentes com PP, também procuram obter o mesmo indicador em doentes com fobia social, visto tratar-se igualmente de uma perturbação do eixo da ansiedade. Em 2008,⁶⁰ obtiveram uma prevalência de PVM em doentes com pânico semelhante à estimada para a população em geral (cerca de 2%), não se detetando diferenças significativas entre o grupo de doentes e o de controlos (sem referência a dados estatísticos complementares). Também as características morfológicas do prolapso não diferiam significativamente entre os dois grupos, nomeadamente a presença ou não de RM, a espessura valvular média e o deslocamento médio valvular. De salientar que todos estes resultados foram baseados na visualização por ecocardiografia 2D. Em 2011,⁴⁹ os participantes foram escolhidos a partir de uma amostra de estudantes universitários. O diagnóstico de PP foi feito com recurso à entrevista clínica estruturada do DSM-IV. Os doentes foram avaliados por dois cardiologistas especializados em ecocardiografia, cegos para o diagnóstico psiquiátrico, com incidência paraesternal longitudinal (critérios atuais). Também se utilizaram os critérios antigos para o PVM, com recurso à incidência apical de quatro câmaras no modo 2D e utilizando o modo-M. A prevalência do prolapso nos doentes com pânico, segundo os critérios atuais, foi semelhante à observada no estudo anterior, 2,4%, não sendo estatisticamente diferente do grupo controlo (teste exato de Fisher, $p=0,49$, com significância estatística definida para um valor de $p\leq 0,05$). Da mesma

forma, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na avaliação por modo-M: controlos com 4,9% e doentes com PP com 2,4% (teste exato de Fisher, $p=0,67$, com significância estatística definida para um valor de $p\leq 0,05$). Importa referir que a prevalência do prolapso no total da amostra foi maior quando foram utilizados os critérios de diagnóstico por modo-M. De entre os participantes diagnosticados com PVM, apenas um tinha RM (classificada como moderada) e nenhum apresentava espessura valvular significativa ou prolapso clássico. As limitações da amostra a referir neste estudo são o seu tamanho reduzido e o grupo de doentes com PP não estar equilibrado quanto à idade e género em relação aos restantes.

Tamam *et al.*,¹ na avaliação que fizeram sobre a prevalência do PVMI nos doentes com pânico, não detetaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de doentes e os controlos saudáveis (teste exato de Fisher, $p=0,215$, com significância estatística definida para um valor de $p<0,05$). É importante referir que os cardiologistas que realizaram as ecocardiografias eram cegos quanto à condição psiquiátrica dos elementos dos grupos. Tal como referido anteriormente, umas das limitações deste estudo foi o grupo controlo ser constituído por *staff* hospitalar e não por um grupo cardiológico.

Uma vez que esta revisão se estende do ano 2000 até à atualidade, os artigos que se seguem apresentam dados relativos à prevalência do PVM em doentes com PP com base em estudos genéticos, principalmente na tentativa de encontrar uma etiologia a este nível para a associação entre as duas doenças.

O estudo levado a cabo por Lam *et al.*,¹⁵ tinha como objetivos: verificar se um polimorfismo genético do recetor da adenosina A2a (1976T>C, localizado no exão 2) conferia suscetibilidade à PP; e se esse mesmo polimorfismo estava associado à presença de PVM num grupo de doentes com pânico. A investigação foi realizada em

doentes chineses, pois a associação já havia sido testada na população caucasiana mas não replicada em asiáticos. Os doentes com pânico foram selecionados a partir de uma amostra de indivíduos que cumpria o diagnóstico de acordo com os critérios do DSM-IV, após a avaliação por um psiquiatra com recurso à Mini-International Neuropsychiatric Interview. O diagnóstico de prolapso mitral foi feito com recurso aos critérios ecocardiográficos pelo modo 2D e/ou modo-M. Os resultados revelaram que é improvável que o polimorfismo genético tenha um papel *major* na patogénese do pânico nesta população. Além disso, a frequência do genótipo e a frequência alélica do referido polimorfismo foram semelhantes nos doentes com PP e PVM, quando comparadas com os doentes com PP *sem* PVM (teste exato de Fisher, $p=0,934$). Verificou-se, assim, uma provável inexistência de associação entre as doenças.

Mais recentemente, Talati *et al*,²¹ apresentaram dados sobre a possível existência da “síndrome do cromossoma 13” num estudo caso-controlo de PP e fobia social. Uma das hipóteses testadas foi que *probands*^a com PP/fobia social teriam taxas mais altas de algumas comorbilidades médicas, nomeadamente de prolapso mitral. Depois de ajustados os participantes para a idade e género, verificou-se que a taxa de PVM foi significativamente mais elevada nos *probands* com PP/fobia social do que nos controlos. Utilizando um modelo de regressão linear logística, concluiu-se também que os *probands* com PP/fobia social tinham maior risco para PVM (mas não para outros problemas cardiovasculares), apresentando *odds ratio*^b (com intervalos de confiança de 95%) de 2,5 na presença de PP; 2,5 na presença de fobia social; e 3,0 na presença de PP com fobia social. O estudo confirma, assim, as investigações realizadas previamente acerca da possibilidade da existência da referida síndrome.

^a *Proband* designa o indivíduo que está a ser estudado ou é reportado na literatura científica; é o primeiro membro de uma família afetada por uma doença genética, sendo o primeiro a ter o diagnóstico.

^b O *odds ratio* reflete a comparação entre cada um dos grupos com os controlos normais.

Tabela 4 – Prevalência do prolapso da válvula mitral em doentes com perturbação de pânico

Estudo*	Amostra	N (F/M) [‡]	Idade(anos)	Resultados (%PVM)	Critérios para PVM	Comentários
Filho AS <i>et al.</i> , (2011) ⁴⁹	Doentes com PP	41 (19/22)	Média: 37,8	2,4% CA; 2,4% mM	Ecocardiografia (modo-M e 2D)	Sem diferenças significativas entre os grupos em ambas as avaliações; limitações na amostra.
	Doentes com FS	89 (59/30)	Média: 23,4	4,5% CA; 6,7% mM		
	Controlos	102 (67/35)	Média: 22,3	1,0% CA; 4,9% mM		
Talati <i>et al.</i> , (2008) ²¹	Doentes com PP	219(177/42)	Média: 38,6	16%	Não referido	<i>Odds ratio</i> para PVM de 2,5 nos doentes com PP; 2,5 com FS; 3,0 para PP+FS.
	Doentes com FS	199(141/58)	Média: 38,8	16%		
	Doentes com PP+FS	173(139/34)	Média: 38,4	19%		
Controlos	102 (58/44)	Média: 50,6	8%			
Filho AS <i>et al.</i> , (2008) ⁶⁰	Doentes com PP	41		2,4%	Ecocardiografia (2D)	Sem diferenças significativas entre os grupos.
	Doentes com FS	126	Não referido	4,0%		
	Controlos	65		0%		
Tamam <i>et al.</i> , (2000) ¹	Doentes com PP	50 (34/16)	16-55	12%	Ecocardiografia modo-M e 2D	A diferença entre os grupos não é significativa; sem controlos cardíacos (<i>staff</i> hospitalar); amostra reduzida.
	Controlos saudáveis	53 (30/23)	17-63	5,7%		
	Doentes com PP c/ PVM	32		∞ 28,1 / 46,9 / 25,0		
Lam <i>et al.</i> , (2005) ¹⁵	Doentes com PP s/ PVM	65	Média: 39,1	∞ 29,2 / 43,1 / 27,7	Ecocardiografia (modo-M e/ou 2D)	Pesquisa do polimorfismo genético do A2aAR em doentes de etnia chinesa.

Abreviaturas: PVM = prolapso da válvula mitral; PP = perturbação de pânico; FS = fobia social; mM = modo-M; CA = critérios atuais em modo 2D; A2aAR = recetor da adenosina A2a

* autor e ano

[‡] N=composição da amostra; F=feminino; M=masculino

∞ % de doentes com genótipo C/C, C/T e T/T do polimorfismo 1976T>C, respetivamente

DISCUSSÃO

No que diz respeito aos resultados sobre a **prevalência da PP em doentes com PVM**, verifica-se que a ausência de um grupo controlo cardiológico em dois estudos,^{1,14} com um deles a recorrer a uma amostra controlo constituída por *staff* hospitalar,¹ influenciou os dados obtidos. Ambos revelam uma tendência significativa para a associação entre o pânico e o prolapso, mas a limitação enunciada faz com que estes resultados se tornem questionáveis. Os dados não indicam necessariamente uma relação causal entre o prolapso e o pânico, nem confirmam a assunção de que a presença do PVM é uma marca biológica de alguns subgrupos de doentes com pânico. À falta de um grupo controlo cardiológico, os autores destas investigações fizeram uma comparação teórica com os resultados epidemiológicos e clínicos retirados da literatura, não sendo este um procedimento adequado para fazer inferências com confiança. Além disso, Ulusoy *et al*,¹⁴ estudaram o prolapso do folheto anterior, quando o prolapso posterior é que é o mais comumente encontrado.

Margraf *et al*,² referiam em 1988 uma prevalência média da PP de 8% em doentes com PVM, 5% nos controlos cardiológicos e 2% nos controlos saudáveis. Os resultados de Lung *et al*,¹⁸ são os que mais se aproximam destes dados. Importa salientar que esta investigação recorreu a uma amostra de controlo constituída por doentes cardiológicos com desconforto torácico. No entanto, como as diferenças não foram significativas entre a prevalência de PP nos doentes com PVM e os controlos não se pôde demonstrar que o prolapso fosse um fator de risco para a PP. Além disso, acresce o facto de os chineses tenderem a expressar o stress de forma mais somática e os

homens revelarem mais queixas de ansiedade relacionadas com fatores socioculturais e de personalidade.

Quanto aos resultados sobre a **prevalência do PVM em doentes com PP**, nenhum estudo chegou a um limiar significativo na associação entre as duas doenças. Ainda assim, registaram taxas de prevalência muito mais baixas do que as das investigações anteriores, conforme referido na secção “Associação pânico – prolapso da válvula mitral”.

Dos estudos que utilizaram a ecocardiografia 2D para o diagnóstico de prolapso, apenas um⁴⁹ referiu qual a incidência utilizada. Este aspeto é importante, pois dentro deste método os critérios de diagnóstico variam consoante o plano de visualização, sendo alguns deles atualmente questionáveis. Além disso, também só um estudo diferenciou a prevalência do PVM conforme a avaliação foi feita com ecocardiografia 2D ou modo-M.⁴⁹ Por outro lado, só dois trabalhos informam que o diagnóstico do prolapso foi realizado por cardiologistas cegos para a avaliação psiquiátrica,^{1,49} situação apontada como potenciadora de resultados enviesados, tendo em conta a fiabilidade relativa dos métodos de diagnóstico utilizados hoje em dia.

Os dois estudos dirigidos por Filho AS^{49,60} mostraram prevalências semelhantes de prolapso nos doentes com PP, tendo sido um valor próximo ao considerado para a população em geral.

O motivo que levou Lam *et al*,¹⁵ a estudar o polimorfismo genético do recetor da adenosina A2a foi o facto de este poder estar implicado na patogénese da PP, pois tais doentes têm maior sensibilidade aos efeitos da cafeína (um potente antagonista do referido recetor).¹⁵ A cafeína funciona como estimulante e em doentes com PP a sua administração oral produz um aumento significativo da ansiedade e medo, náuseas,

palpitações, agitação e ondas alfa do eletroencefalograma. Os ataques de pânico induzidos pela cafeína são relativamente específicos para a PP.⁶⁶ Desta forma, os resultados semelhantes das frequências alélicas e do genótipo nos doentes *com* e *sem* prolapso excluem a provável associação entre as duas doenças. Contudo, levantou-se a hipótese de esta associação ser etno-dependente, visto tratar-se de um estudo com indivíduos de etnia chinesa.

Globalmente verifica-se que não se pode demonstrar uma associação significativa entre o pânico e o prolapso mitral. Embora em todos os estudos os doentes com PP tenham maior prevalência de PVM, a informação disponível não sustenta nem exclui definitivamente este resultado. A maior parte dos dados indica que, quando presente, a anomalia valvular é ligeira, pouco significativa, sem sinal de espessamento dos folhetos suscetível de complicações graves, sendo clinicamente irrelevante.^{2,7,31,49,55,60,63,67} Estas variantes mais ligeiras do prolapso representam alterações funcionais e reversíveis, ao invés de anormalidades anatómicas permanentes, que não requerem nenhum tratamento específico, para além do da ansiedade.² Este facto assenta ainda na informação de que apenas 12% dos doentes com PVM e PP têm a patologia valvular detetada por ecocardiografia e auscultação, o que significa que os restantes, apenas com alterações ecocardiográficas, possuem um prolapso funcional e não estrutural.²⁷ A afirmação de que o prolapso é ténue nos doentes com PP é apoiada também pelos dados apresentados por Gorman (1986),⁶⁸ que revelam que este frequentemente desaparece após uma remissão de pelo menos seis meses dos ataques de pânico. Também Coplan *et al*, (1992)⁶⁷ no seu estudo caso-controlo, concluem por análise estatística com *t-test*, que não utiliza nenhum *cut-off* específico de deslocamento da válvula, que doentes com PVM e PP apresentam melhoria ecocardiográfica do

prolapso depois do tratamento do pânico. O tratamento utilizado neste estudo foi variado, com alguns doentes medicados com benzodiazepinas, outros com antidepressivos tricíclicos, outros com inibidores da monoamina oxidase e outros com a associação dos anteriores, com ou sem terapia comportamental. A imipramina é o fármaco utilizado no tratamento do pânico que tem sido especificamente estudado em doentes com dor torácica e artérias coronárias normais, demonstrando uma redução da frequência da referida dor nestes doentes.⁵ O clonazepam, um antidepressivo tricíclico com estrutura semelhante ao anterior, também diminui os níveis de ansiedade e a frequência de ataques de pânico em doentes com PP e dor torácica com angiografias coronárias normais.⁶⁹ Os beta-bloqueantes também têm sido estudados no tratamento da PP, mas os seus resultados são muito variáveis no que diz respeito às suas capacidades de reduzir os sintomas somáticos.⁵

Hoje em dia, a possibilidade de se poder relacionar com precisão os achados clínicos e os imagiológicos abriu caminho para uma diferenciação mais correta entre as alterações clinicamente importantes e as variantes do normal, mais “tranquilizadoras”.⁷⁰

Segundo os resultados apresentados nesta revisão, a haver concomitância entre a PP e o PVM, ela afeta menos de 50% dos doentes com prolapso¹⁴ e menos de 20% dos doentes com pânico²¹: ou seja, é mais provável que um doente com PVM tenha PP do que o contrário, embora ambas as probabilidades estejam acima dos controlos em todos os estudos. Este facto não indica necessariamente uma *relação causal* entre ambas, pois não existem diferenças significativas entre a prevalência do pânico em doentes com PVM e em controlos cardiológicos. Além disso, os resultados inconsistentes entre os estudos, tal como mencionado em revisões sistemáticas publicadas anteriormente, devem-se essencialmente à variabilidade dos critérios de diagnóstico do prolapso e aos vieses de amostragem de grupos controlo e de estudo: recurso a doentes com PVM

sintomático (que são mais predispostos aos cuidados de saúde), recurso a controlos inadequados (no que diz respeito a sintomas semelhantes) e pouca solicitação de controlos comunitários.

Ainda assim, a possibilidade de existir comorbilidade entre a PP e o PVM deve ser considerada na avaliação de doentes que tenham qualquer uma das patologias.^{1,5,26} O prolapso deve ser encarado como uma doença cardíaca com possíveis consequências psiquiátricas, como o pânico.¹ No entanto, o diagnóstico de PVM num doente com um ataque de pânico raramente tem implicações para a conduta clínica; a menos que complicações cardiovasculares significativas estejam presentes, o prolapso não requer tratamento específico em adição à terapêutica da ansiedade.² A pesquisa da presença de uma doença perante a presença da outra pode ser benéfica para o doente, não só por aumentar a sua qualidade de vida ao tentar controlar as duas patologias, como também permite uma melhor adequação do tratamento a instituir.¹⁴

O acesso às novas tecnologias e a investigação cada vez mais aprofundada sobre o tema tem permitido, nos últimos anos, relacionar achados genéticos com a associação entre estas duas patologias. No mesmo sentido de Talati *et al*,²¹ outros investigadores têm assumido a existência da “síndrome do cromossoma 13” como eventual prova desta comorbilidade, com recurso a estudos genéticos de ligação familiar. Esta síndrome, noticiada também pelos clínicos por uma coocorrência desproporcional do pânico com outras condições médicas, inclui perturbações ansiosas (como PP ou fobia social), problemas vesicais/renais, tiroideus, enxaquecas e/ou PVM. Estas patologias médicas específicas reúnem-se de forma não aleatória nas famílias em causa²¹ e podem dever-se a mutações em certos genes que exercem efeitos em aspetos anatómicos e/ou psicológicos, conduzindo a um efeito pleiotrópico nos *probands* e nas suas famílias. A

associação das doenças que fazem parte da síndrome pode resultar de uma causa partilhada, como a suscetibilidade genética.²²

Hamilton *et al*, (2003)²³ e Weissman *et al*, (2000)²⁴ testaram a hipótese de que famílias com a síndrome seriam geneticamente diferentes das famílias sem a síndrome, com as primeiras a evidenciar uma persistência de forte deteção de um determinado *locus* genético no cromossoma 13q (D13S779). A associação foi mais forte quanto à presença de cistite intersticial.

As possíveis explicações para a existência da síndrome são: (i) envolvimento da hormona libertadora de corticotrofina na ansiedade e na micção; (ii) desregulação autonómica – explicando o PVM, as cefaleias e a contratilidade vesical; (iii) reatividade autonómica – inflamação neurogénica, originando as cefaleias e doenças vesicais.²⁴

Por outro lado, a região do cromossoma 13 implicada na síndrome compreende, entre outros, os genes codificadores do recetor da endotelina-B (agente vasoconstritor), recetor da serotonina 2A e vários fatores de transcrição.²¹ É possível que estas alterações génicas possam criar suscetibilidade a fenótipos ansiosos, mas este facto ainda não foi confirmado. Em alternativa, também é provável que as perturbações ansiosas sejam apenas fatores de risco independentes para a vulnerabilidade a patologias médicas específicas. Deste modo, apenas a PP ou a fobia social seriam hereditárias e aumentariam o risco de desenvolvimento de PVM em familiares de primeiro grau.²¹ No entanto, estes familiares, quando comparados com controlos, têm apenas um *nível tendencial* maior de prolapso.

Philibert *et al*, (2003)⁷¹ partiram da hipótese de que alterações na sequência do gene da elastina poderiam contribuir para a hereditariedade da PP, pois numa pesquisa anterior de ligação genética em 23 famílias encontraram alterações no *locus* do respetivo gene. A elastina é um componente proeminente nas válvulas mitrais. Os

autores amplificaram a região promotora e 34 exões de todos os 23 *probands*. Foram observados polimorfismos nos produtos de Polymerase Chain Reaction (PCR) contendo os exões 3, 18 e 26, mas nenhum deles foi associado com PP na análise caso-controlo. Assim, também a eventual ligação entre PP e PVM não ficou definida.

Apesar do desenvolvimento de técnicas de pesquisa e investigação, não deixa de ser importante referenciar alguns estudos que, utilizando métodos experimentais já bem conhecidos e antigos, revelam alguns resultados acerca da associação entre as duas doenças. Neste contexto, alguns trabalhos sugerem que doentes com PP e PVM respondem de igual modo à infusão de lactato quando comparados com doentes apenas com PP, sugerindo-se assim que pânico com prolapso é a mesma doença que pânico sem anomalia valvular.²⁶ A presença do prolapso não altera, então, as consequências da indução de um ataque de pânico com lactato.⁵⁵ Outro trabalho salienta que se o pânico acompanhado de PVM for uma condição diferente do pânico sem PVM, o lactato apenas desencadeia um ataque no grupo “puro” para a perturbação de ansiedade, mas na realidade verifica-se que o lactato não ajuda a diferenciar estes dois grupos de doentes.⁶³ Por outro lado, Moigne *et al*, (1993)⁷² avaliaram a função cardíaca com eco-Doppler durante um ataque de pânico consequente a uma indução com lactato de sódio, que não demonstrou nenhuma alteração sugestiva de PVM e, portanto, concluíram não existir associação entre as duas doenças.

Nenhuma relação causal entre as duas doenças foi ainda convincentemente identificada até agora, existindo várias hipóteses plasmadas na literatura que tentam explicar a relação. As possibilidades são três (ou associações de algumas delas): i) um fator está na base de ambos os quadros, como uma alteração autonómica desconhecida² ou um fator genético; ii) os sintomas do PVM vão dar origem à PP em indivíduos

predispostos – sendo uma consequência fisiopatológica da própria doença ou uma reação psicológica à sua presença;^{19,67} e iii) a PP (talvez pelas consequências, alterações iónicas e fenómenos de hiperventilação) vai influenciar o PVM funcional.^{19,67} Os resultados apresentados parecem mostrar que a segunda possibilidade é a mais forte, indo ao encontro da maior parte dos estudos que refere a hipótese do envolvimento de mecanismos comuns do sistema nervoso autónomo.^{58,61} Além disso, pode ainda ser considerada apenas coincidência a presença das duas patologias^{19,67} ou a relação pode advir do facto das pessoas com as duas doenças procurarem mais frequentemente tratamento médico e/ou serem mais facilmente detetadas em pesquisas na comunidade do que os indivíduos com uma doença só.²

Zaubler & Katon, (1996)²⁶ mencionam na sua revisão vários estudos acerca da relação entre o pânico e o prolapso mitral, salientando-se um que apoia a hipótese de que o PVM em doentes com PP pode ser consequência da ansiedade e é clinicamente distinto do prolapso observado em doentes sem PP. A excitação emocional aguda ou crónica experienciada pelos doentes com pânico resultaria em alterações fisiológicas de prolapso.² Destacam-se neste processo a desregulação do sistema nervoso autónomo, com aumento da atividade simpática e das catecolaminas circulantes e diminuição da função cardíaca vagal,^{1,2,19,21,27,44,67} que podem causar dessincronização da contração ventricular^{63,67} e aumento da força de contração, responsáveis por alterar a integridade da válvula. (17) Yang *et al*, (1997)⁷³ postularam que a PP poderia promover alterações patológicas de degenerescência mixomatosa na válvula mitral, possivelmente pelos excessivos níveis de catecolaminas circulantes nas pessoas com pânico, mas acabaram por concluir no seu estudo que o ataque de pânico não tem influência significativa na válvula ao longo do tempo, não se observando alterações histológicas.

Outro aspeto diz respeito ao facto dos doentes com PP que têm concomitantemente PVM, este tender a ser não calcificado, daí a grande aceitação da hipótese da sua origem advir de uma função autonómica alterada.²¹ No entanto, esta questão é controversa, com os resultados a serem discrepantes em vários trabalhos e os dados a serem meramente especulativos.

Acrescenta-se ainda o facto de um modelo cognitivo sugerir que doentes com pânico tendem a apresentar interpretações catastróficas a partir de estímulos diversos ou sensações corporais.⁶¹ Estes incluiriam, por exemplo, um diagnóstico cardiológico transmitido de forma brusca ou a perceção de arritmias cardíacas ou dor torácica sem significado clínico,^{2,61} situações frequentemente encontradas na população com prolapso mitral. É possível que os doentes percecionem os sintomas do prolapso e reajam a eles com pânico,^{2,49} de forma que alguns deles podem mesmo evocar um ataque.

Noutro ponto de vista, o aumento significativo dos níveis de ansiedade nos doentes com PVM pode ser reflexo da presença de uma doença crónica:¹ qualquer doença cardíaca, especialmente com sintomas perturbadores evidentes, é um fator crucial e precipitante para o aparecimento de ansiedade.^{1,53} Os fatores de stress ambientais intervenientes podem contribuir para a cronicidade dessa mesma inquietação.¹

Por outro lado, pode existir um subgrupo de doentes com perturbações de ansiedade já com anomalias valvulares anatómicas, no qual o stress psicológico vai exercer um efeito significativo sobre o ritmo e cliques cardíacos, podendo desenvolver-se um prolapso.^{2,62} Alguns estudos têm-se centrado igualmente nas variações do intervalo QT do ECG nos doentes com pânico e prolapso.¹⁹ Há alguma sugestão de que

o tratamento farmacológico para a PP possa afetar positivamente estes parâmetros cardíacos, além do próprio prolapso mitral.⁷⁴

A dor torácica dos doentes com PVM que conseqüentemente pode suscitar pânico, pode resultar da isquémia do músculo papilar que sustém a corda tendinosa,^{14,44} correspondendo à dor típica miofascial de uma perturbação somática; pode ser secundária, por exemplo, a disfunção ventricular esquerda, a motilidade esofágica anormal, ou à coexistência de patologia das artérias coronárias.⁵⁷ A doença coronária pode coexistir com o prolapso, verificando-se que este, em alguns casos, resulta mesmo de complicações da primeira doença.⁴⁴

Importa ainda referir que os doentes com pânico respondem com *maior excitação fisiológica* ao falso *feedback* de uma frequência cardíaca aumentada² e à hiperventilação crónica a que estão sujeitos na maior parte dos casos.⁶ A síndrome de hiperventilação pode mesmo ser a responsável pela existência dos ataques de pânico,^{6,25,28} sendo que a terapêutica comportamental com vista à restauração da fisiologia normal da respiração é uma estratégia que tem sido usada com sucesso.²⁵ Um dos estudos que avaliou esta hipótese concluiu que os indivíduos com prolapso mitral respondiam de igual forma à hiperventilação do que as pessoas sem alterações valvulares, sugerindo-se, assim, que a etiologia dos sintomas era a mesma em ambos os grupos.²⁵ A excitação fisiológica aumentada observada nos doentes com PP e hiperventilação crónica surge, conforme já mencionado na secção “Pânico e Perturbação de pânico”, pela alcalose respiratória mantida que desenvolvem, com a redução dos hidrogénios e desencadeamento de espasmos viscerais, arteriais e musculares ou parestesias.⁶

No entanto, este aumento da excitabilidade fisiológica no pânico pode dever-se também a défices de iões de magnésio. O magnésio intervém, entre outros, nos

processos de regulação da contração e relaxamento musculares.⁴⁶ A nível celular, a função adequada da bomba sódio/potássio mantém uma concentração elevada de potássio no meio intracelular e de sódio no meio extracelular, permitindo assim um estado de homeostasia. Um requisito adicional para este equilíbrio é uma concentração apropriada de magnésio que, na célula, desempenha um papel importante de fornecimento de energia, pela adenosina trifosfato (ATP), à bomba anteriormente referida.⁴⁶ O magnésio sérico não representa com precisão o magnésio intracelular, mas sabe-se que quando o primeiro é baixo, o intracelular é igualmente baixo.⁴⁵ Assim, o défice deste ião prejudica a normal concentração de sódio e potássio nos respetivos meios, permitindo o desenvolvimento de uma maior excitabilidade neuronal e neuromuscular com as consequências já descritas, que são no fundo sinais propiciadores de pânico. Por outro lado, atualmente, a deficiência de magnésio é considerada também como uma das causas do desenvolvimento de prolapso mitral, conforme referido na secção “Prolapso da válvula mitral”. Desta forma, este desequilíbrio iónico poderá ser uma via que explica a concomitância das duas patologias.

No sentido de tentar compreender se algumas das razões expostas são válidas para justificar a associação entre o pânico e o prolapso, seria importante compreender objetivamente se os doentes com pânico, com ou sem PVM ou alterações menores da função valvular, diferem em parâmetros como o tipo de sintomas físicos experimentados durante os ataques, a condução e ritmo cardíacos, os níveis de catecolaminas ou níveis de iões.⁵⁵

CONCLUSÃO

Os resultados enunciados nesta revisão sistemática são insuficientes para estabelecer ou excluir definitivamente uma associação entre o PVM e a PP, pois verificou-se que praticamente todos os estudos apresentados têm limitações capazes de influenciar as respetivas conclusões, tal como aconteceu ao longo de todos os anos de investigação acerca do tema. Ainda assim, parece existir uma relação quanto à comorbilidade de ambas as patologias, com o prolapso mitral a poder influenciar mais o surgimento do pânico do que o contrário. O prolapso mitral que os doentes com pânico podem exibir acaba por ser discreto e clinicamente insignificante.

A dificuldade em estabelecer uma associação entre as duas doenças passa também pelo facto de serem ambas frequentes, com grande probabilidade de coocorrência. Além disso, a própria patologia psiquiátrica em causa (perturbação de pânico) torna os doentes mais suscetíveis a tendências hipocondríacas, já que normalmente têm um grande medo de morrer, acabando por ser avaliados por inúmeros profissionais e realizar vários exames complementares de diagnóstico, descobrindo alterações meramente sintomáticas. Por outro lado, as pessoas a quem lhes é diagnosticada uma patologia cardíaca podem hipervalorizar e tender a desenvolver um distúrbio de pânico. No entanto, a desregulação autonómica e a influência iónica são aspetos atualmente a considerar para a relação entre as duas doenças, para além da componente genética e familiar ainda em estudo.

Será necessária uma análise quantitativa da estrutura e função valvulares, usando a interpretação cega das ecocardiografias 2D com a aplicação dos critérios de diagnóstico atualmente aceites para o prolapso, em doentes com pânico e controlos

adequadamente selecionados para avaliar a possibilidade de associação entre as doenças. Importa salientar que a falta de precisão nos diagnósticos, quer do pânico, quer do prolapso, deve ser tida em consideração ao avaliar a epidemiologia do PVM e a sua possível relação com a PP.

BIBLIOGRAFIA

1. Tamam L, Ozpoyraz N, San M, et al. Association between idiopathic mitral valve prolapse and panic disorder. *Croat Med J.* 2000 Dec; 41(4): 410-6.
2. Margraf J, Ehlers A, Roth W. Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med.* 1988 Mar-Apr; 50(2): 93-113.
3. Sorrentino M. Mitral valve prolapse syndrome [Online]. [citado 2013 Sep 2]. A partir de: <http://www.uptodate.com>.
4. Pislaru S, Enriquez-Sarano M. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse [Online]. [citado 2013 Sep 2]. A partir de: <http://www.uptodate.com>.
5. Jeejeebhoy F, Dorian P, Newman D. Panic disorder and the heart: a cardiology perspective. *J Psychosom Res.* 2000 Apr-May; 48(4-5): 393-403.
6. Abreu P. Elementos de psicopatologia explicativa. 1st ed.: Fundação Calouste Gulbenkian; 2012.
7. Filho A, Maciel B, Martín-Santos R, et al. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008; 10(1): 38-47.
8. Katon W, Ciechanowski P. Panic disorder: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Online]. [citado 2013 Feb 6]. A partir de: <http://www.uptodate.com>.
9. Association, American Psychiatric. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
10. Katon W. Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. *Am J Med.* 1984; 77: 101.
11. Association AP. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5 [Online]; 2013. A partir de: www.dsm5.org/./changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf.
12. Bankier B, Littman A. Psychiatric disorders and coronary heart disease in women - a still neglected topic: review of the literature from 1971 to 2000. *Psychotherapy Psychoses.* 2002 May-Jun; 71(3): 133-40.
13. Goodwin R, Faravelli C, Rosi S, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:435.

14. Ulusoy R, Yokuşoğlu M, Kırılmaz A, et al. Anterior mitral valve prolapse contributes to mitral regurgitation and panic disorder. *JUMF*. 2012; 19(1): 19-22.
15. Lam P, Hong C, Tsai S. Association study of A2a adenosine receptor genetic polymorphism in panic disorder. *Neurosci Lett*. 2005 Apr, 18; 378(2): 98-101.
16. Johnson P, Shekhar A. An animal model of panic vulnerability with chronic disinhibition of the dorsomedial/perifornical hypothalamus. *Physiol Behav*. 2012 Dec 5; 107(5): 686-98.
17. Friedlander A, Marder S, Sung E, et al. Panic disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2004 Jun; 771-8.
18. Lung F, Cheng C, Chang W, et al. Anxiety and mood disorders in young males with mitral valve prolapse.. *J Multidiscip Healthc*. 2008; 1:89–92.
19. Muller J, Koen L, Stein D. Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2005 Aug; 7(4): 245-51.
20. Lam P, Cheng C, Hong C, et al. Association study of a brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism and panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2004; 49(4): 178-81.
21. Talati A, Ponniah K, Strug L, et al. Panic disorder, social anxiety disorder and a possible medical syndrome previously linked to chromosome 13. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15; 63(6): 594-601.
22. Weissman M, Gross R, Fyer A, et al. Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Mar; 61(3): 273-9.
23. Hamilton S, Fyer A, Durner M, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 4;100(5): 2550-5.
24. Weissman M, Fyer A, Haghghi F, et al. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage evidence. *Am J Med Genet*. 2000 Feb 7; 96(1): 24-35.
25. DeGuire S, Gevirtz R, Kawahara Y, et al. Hyperventilation syndrome and the assessment of treatment for functional cardiac symptoms. *Am J Cardiol*. 1992 Sep 1; 70(6): 673-7.
26. Zaubler T, Katon W. Panic disorder and medical comorbidity: A review of the medical and psychiatric literature. *Bull Menninger Clin*. 1996 Spring; 60(2 Suppl A):A12-38.
27. Ballenger J. Biological aspects of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1986 Apr; 143:4.
28. Hegel M, Ferguson R. Psychophysiological assessment of respiratory function in panic disorder: evidence for a hyperventilation subtype. *Psychosom Med*. 1997 May-Jun; 59(3): 224-30.

29. Pitts J, McClure J. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med.* 1967;277:1328-1336.
30. Nock M, Hwang I, Sampson N, et al. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* 2010 Aug; 15 (8):868-76.
31. Garcia-Campayo J, Asso E, Alda M. Joint hypermobility and anxiety: the state of the art. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Feb; 13(1): 18-25.
32. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay S, et al. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Sep; 28(6): 969-73.
33. García Campayo J, Asso E, Alda M, et al. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: a case-control study. *Psychosomatics.* 2010 Jan-Feb; 51(1): 55-61.
34. Martín-Santos R, Bulbena A, Porta M, et al. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1998 Nov; 155(11):1578-83.
35. Hayek E, Gring C, Griffin B. Mitral valve prolapse. *Lancet.* 2005 Feb 5-11; 365(9458): 507-18.
36. Shah P. Current concepts in mitral valve prolapse-diagnosis and management. *J Cardiol.* 2010 Sep; 56(2): 125-33.
37. Cheng T, Wang X, Zhang J, et al. Recent advances in the echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 1;140(1):1-11.
38. Loardi C, Alamanni F, Trezzi M, et al. Biology of mitral valve prolapse: the harvest is big, but the workers are few. *Int J Cardiol.* 2011 Sep; 151(2): 129-35.
39. Longo D, Fauci A, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed.: McGraw-Hill; 2012.
40. Weiss A, Mimbs J, Ludbrook P, et al. Echocardiographic detection of mitral valve prolapse. Exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. *Circulation.* 1975 Dec; 52(6): 1091-6.
41. Gokhale S, Gokhale S. High prevalence of 'mitral valve prolapse syndrome' (MVPS) among older children and adolescents in a contained population. *Int J Cardiol.* 2013 May 15; S0167-5273 (13).
42. Freed L, Levy D, Levine R, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999 Jul 1; 341(1):1-7.

43. Hayek E, Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med*. 2002 Nov; 69(11): 889-96.
44. Alpert M, Mukerji V, Sabeti M, et al. Mitral valve prolapse, panic disorder, and chest pain. *Med Clin North Am*. 1991 Sep; 75(5):1119-33.
45. Lichodziejewska B, Kłóś J, Rezler J, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol*. 1997 Mar 15; 79(6): 768-72.
46. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res*. 2005 Dec; 18(4): 275-84.
47. Cheng T. Etiology of chest pain in mitral valve prolapse. *Am J Med*. 1991 Jul; 91(1): 103.
48. Liberthson R, Sheehan D, King M, et al. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry*. 1986 Apr; 143(4):511-5.
49. Filho A, Maciel B, Romano M, et al. Mitral valve prolapse and anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2011 Sep; 199(3):247-8.
50. Levine R, Triulzi M, Harrigan P, et al. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987 Apr; 75(4):756-67.
51. Hien M, Großgasteiger M, Rauch H, et al. Experts and beginners benefit from three-dimensional echocardiography: a multicenter study on the assessment of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Aug; 26(8): 828-34.
52. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the ESC and EACTS. *Eur Heart J*. 2012 Oct; 33(19): 2451-96.
53. Hamada T, Y K, Misawa T, et al. Mitral valve prolapse and autonomic function in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Feb; 97(2):139-43.
54. Katerndahl D. Panic and prolapse. Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis*. 1993 Sep;181(9):539-44.
55. Gorman J, Shear M, Devereux R, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med*. 1986 Mar-Apr;48(3-4):167-71.
56. Cheng T. Panic states and chest pain (carta ao editor). *J Fam Pract*. 1997 Oct; 45(4):280.
57. Cheng T. Mitral valve prolapse versus panic disorder in patients with chest pain (carta ao editor). *J Intern Med*. 2000 Apr; 247(4):518-9.

58. Ben-Noun L. Mitral valve prolapse syndrome, panic disorder and agoraphobia. *Practitioner*. 1989 Mar 22; 233(1465): 379-80.
59. Alpert M, Sabeti M, Kushner Mae. Frequency of isolated panic attacks and panic disorder in patients with the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 1;69(17):1489-90.
60. Filho A, Maciel B, Romano M, et al. Social anxiety disorder, panic disorder and mitral valve prolapse. Are there any relationships? *European Psychiatry* 23. 2008 Apr; S192-S303.
61. Cordás T, Rossi E, Grinberg M, et al. Mitral valve prolapse and panic disorder. *Arq Bras Cardiol*. 1991 Feb; 56(2):139-42.
62. Mazza D, Martin D, Spacavento L, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with mitral valve prolapse. *Am J Psychiatry*. 1986 Mar; 143(3):349-52.
63. Gorman J, Goetz R, Fyer M, et al. The mitral valve prolapse-panic disorder connection. *Psychosom Med*. 1988 Mar-Apr; 50 (2):114-22.
64. Beck , JG , Taegtmeier H, Berisford M, et al. Chest pain without coronary artery disease: An exploratory comparison with panic disorder. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1989 Sep; 11(3):209-220.
65. Huffman J, Pollack M. Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics*. 2003 May-Jun; 44(3): 222-36.
66. Nardi A, Lopes F, Freire R, et al. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30; 169(2):149-53.
67. Coplan J, Papp L, King D, et al. Amelioration of mitral valve prolapse after treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Nov; 149(11):1587-8.
68. Gorman J. Panic disorder: Focus on cardiovascular status. In 139th Annual Meeting of American Psychiatric Association; 1986; Washington DC.
69. Katerndahl D. Chest pain and its importance in patients with panic disorder: an updated literature review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10(5):376-83.
70. Captur G, Flett A, Jacoby D, et al. Left ventricular non-compaction: the mitral valve prolapse of the 21st century? *Int J Cardiol*. 2013 Mar 20;164(1):3-6..
71. Philibert R, Nelson J, Bedell B, et al. Role of elastin polymorphisms in panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Feb; 117B(1):7-10.
72. Moigne E, Pichene C, Hennequin L, et al. Absence of mitral valve prolapse during panic attacks induced by sodium lactate. *Presse Med*. 1993 May, 22; 22(18):850-4.

73. Yang S, Tsai T, Hou Z, et al. The effect of panic attack on mitral valve prolapse. *Acta Psychiatr Scand.* 1997 Dec; 96(6):408-11.
74. Schmidt N, McCreary B, Trakowski J, et al. Effects of cognitive behavioral treatment on physical health status in patients with panic disorder. *Behavior Therapy.* 2004;34(1):49-63.
75. Zwanzger P, Baghai T, Schule C, et al. Treatment of mitral valve prolapse and panic disorder with metoprolol. *World J Biol Psychiatry.* 2000 Apr 1;1(2):124-5.