

Ataques de pânico são realmente inofensivos?

O impacto cardiovascular do transtorno de pânico

Are panic attacks really harmless?

The cardiovascular impact of panic disorder

Aline Sardinha^{1,2}, Antonio Egídio Nardi^{1,2}, Walter Araújo Zin³

Resumo

Objetivo: Estresse e depressão já são considerados fatores de risco para o desenvolvimento e o agravamento de doenças cardiovasculares. Os transtornos de ansiedade têm sido fortemente associados às cardiopatias nos últimos anos. O transtorno de pânico em cardiopatas representa um desafio em termos de diagnóstico e tratamento. Atualizar o leitor quanto ao status da associação entre transtornos de ansiedade, especialmente transtorno de pânico, e cardiopatias. **Método:** Foi realizada uma busca nas bases de dados ISI e Medline, com as palavras-chave: "heart disease", "coronary disease", "anxiety", "panic disorder" e "autonomic function". Foram selecionados os artigos publicados a partir de 1998. **Discussão:** O padrão autonômico encontrado em pacientes com transtorno de pânico, em particular a redução da variabilidade cardíaca, é apontado como o provável fator mediador do impacto cardiovascular do transtorno de pânico. **Conclusões:** Apesar de a associação entre transtornos de ansiedade e doenças cardiovasculares estar atualmente bastante estabelecida, existem ainda diversas lacunas no estado atual do conhecimento. São recomendadas a terapia cognitivo-comportamental e a prática de exercícios físicos supervisionados como potenciais coadjuvantes na intervenção terapêutica.

Descritores: Doenças cardiovasculares; Ansiedade; Transtorno de pânico; Exercício; Terapia cognitiva

Abstract

Objective: Psychosocial stress and depression have already been established as risk factors for developing and worsening cardiovascular diseases. Anxiety disorders are being strongly associated to cardiac problems nowadays. Panic disorder in cardiac patients represents a challenge for diagnose and treatment. Update the reader on the status of the association between anxiety disorders, particularly panic disorder, in cardiac patients. **Method:** Were retrieved papers published at ISI and Medline databases since 1998. Key-words used were: "heart disease", "coronary disease", "anxiety", "panic disorder" and "autonomic function". **Discussion:** The characteristic autonomic pattern found in patients with panic disorder, particularly the reduction in heart rate variability, are discussed as potential mediators of the cardiovascular impact of panic disorder. **Conclusions:** Despite de established association between panic disorder and cardiac diseases, current literatures data points to a knowledge gap on treating and diagnosing the comorbidity between panic disorder and cardiovascular diseases. Cognitive-behavioral therapy and regular supervised exercise are recommended as potential adjunct therapeutic interventions.

Descriptors: Cardiovascular diseases; Anxiety; Panic disorder; Exercise; Cognitive therapy

¹ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional Medicine (CNPq)

³ Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência

Aline Sardinha
Rua Anibal de Mendonça, 32/402 - Ipanema
22410-050 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: alinesardinhapsi@gmail.com

Introdução

As primeiras associações entre fatores psicossociais e doenças cardiovasculares derivaram dos prejuízos causados pelo estresse tanto em cardiopatas¹ quanto em indivíduos saudáveis². Além da associação encontrada em população clínica, uma grande quantidade de evidências de modelos animais (especialmente primatas) sugere que o estresse psicossocial crônico – ativação autonômica do organismo visando adaptar-se aos estímulos (estressores) do ambiente - pode provocar a exacerbação da arteriosclerose, disfunção endotelial e até mesmo apoptose, provavelmente decorrente da ativação excessiva, repetida e prolongada do sistema nervoso simpático³.

Esta atividade constante faz com que o estresse provoque alterações neuroendócrinas importantes no organismo, em função da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, e ainda efeitos psicológicos, como déficits de sustentação da atenção e de memória³. Dessa forma, a maior parte dos clínicos e pesquisadores atualmente considera o estresse um fator de risco a ser combatido tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças cardiovasculares².

A presença de comorbidades psiquiátricas em cardiopatas também tem sido objeto de estudos nos últimos anos⁴. Episódios depressivos são bastante comuns nestes pacientes, com sua prevalência variando de acordo com o momento da doença⁵. Além dos prejuízos funcionais advindos desta comorbidade, o cardiopata que apresenta sintomas depressivos também tem mais dificuldade em aderir ao tratamento clínico e pior qualidade de vida⁶. Sintomas depressivos nestes pacientes são um fator preditivo significativo de novos eventos cardiovasculares (*Odds Ratio* = 2,85)⁷. Além disso, a depressão é também considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronariana em indivíduos saudáveis². Dado o efeito em longo-prazo da sintomatologia depressiva na mortalidade por condições cardiovasculares, os profissionais de saúde hoje se encontram atentos para a identificação de pacientes em risco de depressão o mais cedo possível, a fim de encaminhá-los para tratamento adequado.

Apesar do crescente interesse da comunidade científica no impacto da ansiedade sobre o desenvolvimento e o agravamento de condições cardiovasculares, há ainda importantes lacunas no conhecimento. Sabe-se haver uma associação entre transtornos de ansiedade e doenças cardiovasculares, mas diversos estudos vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos a fim de entender seus mecanismos. O objetivo do presente artigo é atualizar o leitor quanto às mais recentes evidências da literatura, relacionando transtornos de ansiedade a tipos específicos de padrões de ativação autonômica e discutindo seu impacto no aumento do risco de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, tanto em pacientes cardiopatas quanto em sujeitos saudáveis. Este tema vem sendo bastante desenvolvido nos últimos anos, mas ainda existem evidências consistentes sobre estratégias de tratamento eficazes. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo secundário apresentar intervenções terapêuticas potencialmente eficazes para reduzir o risco cardiovascular de pacientes com transtornos de ansiedade.

Método

Foi realizada uma busca eletrônica por meio das bases de dados ISI e Medline por artigos que tratassem da associação entre doenças cardiovasculares e transtornos de ansiedade. As palavras-chave utilizadas foram “heart disease”, “coronary disease”, “anxiety”, “panic disorder” e “autonomic function”, utilizando-se os

booleanos específicos destas bases a fim de obter diversos arranjos de busca, maximizando tanto a abrangência quanto a acurácia da pesquisa.

Dos 101.503 artigos encontrados nesta busca mais abrangente, foram selecionados apenas os 675 trabalhos publicados nos últimos 10 anos, de modo a centrar os resultados deste trabalho nas contribuições de pesquisa mais atuais. Os artigos que compõem esta revisão foram selecionados com base em seu delineamento metodológico e na força das evidências alcançadas pelos estudos. Assim, apenas foram revisados os trabalhos cujos métodos foram considerados corretos e adequadamente empregados e cujas conclusões apresentaram contribuições metodologicamente válidas e inéditas acerca do impacto cardiovascular da ansiedade e, mais especificamente, dos ataques de pânico, alcançando 31 artigos.

Discussão

Dados mais recentes da literatura apontam que não apenas os sintomas depressivos, mas também os quadros de ansiedade, podem trazer prejuízos para o funcionamento e o prognóstico de pacientes cardiovasculares⁸. Foram aventadas diversas hipóteses de mecanismos biológicos para explicar a já conhecida associação fenomenológica entre transtornos de ansiedade, notadamente o transtorno do pânico (TP), e a mortalidade por causas cardiovasculares⁹.

É possível que tal associação ocorra indiretamente, em função da alta comorbidade do TP com a depressão, ou ainda, pelo aumento dos níveis de estresse gerados pela ansiedade. Entretanto, um número cada vez maior de estudos tem procurado isolar metodologicamente a variável ansiedade e as evidências mais recentes sugerem que alterações na função autonômica podem contribuir para a fisiopatologia do TP. Pacientes com TP tendem a apresentar alterações autonômicas que se expressam por: 1) predomínio do controle simpático sobre a frequência cardíaca e 2) diminuição do tônus vagal cardíaco¹⁰, acarretando maior frequência cardíaca de repouso e redução da variabilidade da frequência cardíaca. Por outro lado, este padrão sintomatológico estaria ligado aos ataques de pânico. Em situações cotidianas, o perfil autonômico seria exatamente o oposto¹¹. De qualquer forma, somente a diminuição da atividade parassimpática não seria suficiente para provocar os ataques de pânico.

Pesquisas realizadas em laboratório com paradigmas de ativação específica do sistema nervoso simpático de curto-prazo mostram que pacientes, com ou sem TP, experimentaram aumento da atividade simpática e/ou retirada vagal, levando a um predomínio simpático relativo¹². Há evidências na literatura de que a presença de ataques de pânico pode piorar o prognóstico cardiovascular em cardiopatas¹³ e, possivelmente, contribuir para a taxa de mortalidade aumentada destes pacientes, uma vez que ataques de pânico, mesmo em pacientes estáveis na condição cardiovascular e em uso de medicação, provocam uma perfusão sanguínea defeituosa¹⁴. Outra hipótese é que esta ativação pode se tornar perigosa na medida em que taquicardia durante ataques de pânico pode produzir isquemia miocárdica aguda em cardiopatas¹⁵.

Em contraste com estes resultados, em situações cotidianas, parece que ocorre uma depressão da função simpática, aliada à manutenção da função parassimpática, gerando uma predominância parassimpática relativa¹¹. É provável que pacientes com TP apresentem uma diminuição do tônus vagal e/ou incremento da reatividade simpático em resposta a certos tipos de estímulo, enquanto que, em situações cotidianas, a atividade simpática se mantenha deprimida e o tônus vagal normal¹¹.

Além disso, pacientes com TP apresentam baixa variabilidade da frequência cardíaca (FC). Tais achados são também consistentes com as altas taxas de morbidade cardiovascular encontrada nesta população, uma vez que a redução da variabilidade da FC está associada a uma diminuição do tônus vagal e, conseqüentemente, do limiar de fibrilação ventricular, aumentando os riscos de o paciente apresentar este tipo de arritmia, que possui alto potencial de letalidade¹⁶.

A redução da variabilidade da FC também se encontra relacionada ao comprometimento das funções psicológicas de auto-regulação, incluindo diminuição da capacidade de concentração e de regulação emocional¹⁷. Estas evidências vão ao encontro da visão emergente do envolvimento da menor variabilidade da FC na redução da flexibilidade do repertório de respostas de enfrentamento adaptativas do paciente, tanto em termos biológicos quanto nas dimensões afetiva e comportamental do TP¹⁷.

Além disso, outros transtornos de ansiedade se associam a perfis de manifestação autonômica específicas. Indivíduos com fobia social generalizada¹⁸, transtorno do estresse pós-traumático¹⁹ e fobia específica de sangue e perfuração²⁰ apresentam padrões de ativação autonômica característicos que podem contribuir para a alteração do funcionamento cardiovascular (ver Tabela 1).

Alguns autores sugerem que os ataques de pânico podem aumentar a probabilidade do surgimento de doença cardiovascular e recomendam a avaliação sistemática da presença de TP em pacientes cardiovasculares e vice-versa, em função da alta taxa de associação entre ambos^{8,9}. Entretanto, não apenas os picos de ativação autonômica provocados pelos ataques de pânico podem ser prejudiciais do ponto de vista cardiovascular. Um recente estudo demonstrou que, mesmo quando controlada a variável depressão, pacientes cardiopatas estabilizados que apresentam transtorno da ansiedade generalizada têm maior risco de sofrer um novo evento cardiovascular adverso⁷.

Outras condições cardiovasculares menos agudas, como a hipertensão arterial²¹, também parecem ser fortemente afetadas pela comorbidade com TP. Sabe-se ainda existir uma associação, embora questionável, entre diagnóstico de TP e prolapso da válvula mitral²². Pacientes que sofrem de angina também tendem a superestimar a periculosidade dos sintomas²³. Desta forma, indivíduos que sobreviveram a um evento cardiovascular agudo, ou mesmo que possuem condições cardiovasculares menos complexas, até mesmo sem risco de letalidade, podem vir a constituir um grupo de risco para o desenvolvimento de TP, em função de suas crenças disfuncionais acerca de seus sintomas físicos²⁰. Tais dados evidenciam a importância de estudar a associação entre TP e doença cardiovascular, a fim de desenvolver intervenções psicológicas eficazes para o tratamento de ambas as condições.

Estudos recentes apontam, ainda, a ocorrência de ansiedade relacionada à saúde²³, mais especificamente ansiedade cardíaca em pacientes com doença cardiovascular. A ansiedade cardíaca pode ser definida como o medo excessivo relacionado à interpretação de que manifestações cardíacas normais podem ser perigosas, que pode gerar sintomas tais como dor ou desconforto no peito, mesmo na ausência de uma condição cardiovascular maligna²⁴. Indivíduos que sofreram um infarto do miocárdio podem desenvolver crenças distorcidas e/ou desadaptativas - como, por exemplo, "Quando eu tenho desconforto no peito ou quando meu coração está acelerado, eu penso que posso estar tendo um ataque cardíaco" ou "Mesmo que os exames estejam normais, eu ainda me preocupo com meu coração" -, que geram efeitos deletérios em sua qualidade de

Tabela 1 - Padrão autonômico em indivíduos com transtornos de ansiedade

| Transtorno de ansiedade | Padrão autonômico |
|--|--|
| Transtorno de pânico | - Predomínio do controle simpático sobre a FC - Diminuição do tônus vagal cardíaco - Maior FC de repouso - Redução da variabilidade da FC |
| Fobia social generalizada | - Maior resposta da PA [†] em resposta à manobra de Valsalva - Retirada vagal acentuada na realização de exercícios isométricos |
| Transtorno do estresse pós-traumático | - Menor variabilidade da FC em repouso - Maior tônus simpático - Menor participação parassimpática |
| Fobia específica de sangue e perfuração | - Menor FC - Aumento da variabilidade cardíaca - Diminuição do controle simpático sobre a FC - Aumento do tônus vagal |

^{*} FC = Frequência cardíaca; [†] PA = Pressão arterial

vida e funcionamento. Estes pacientes se tornam mais ansiosos e apresentam limitações físicas clinicamente significativas quando comparados com indivíduos que não as desenvolvem²³. Além disso, tais pacientes são freqüentemente mais ansiosos e fisicamente limitados do que aqueles com menos crenças desta natureza, sendo as diferenças clínicas significativas entre os dois grupos. Tal atitude pode, ainda, produzir efeito negativo sobre a adesão do paciente ao tratamento cardiológico^{23,24}.

Nesse sentido, os dados da literatura apontam para a possibilidade de que os transtornos psiquiátricos não apenas agravem os déficits funcionais em cardiopatas, mas se configurem em fator de risco adicional efetivo para seu desenvolvimento e agravamento²⁵. Quadros de ansiedade e depressão são variáveis preditivas de abandono de programas de reabilitação cardíaca e de menor aderência ao tratamento farmacológico²⁶.

Novas perspectivas de intervenção

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) para o TP é reconhecida como altamente eficaz pela comunidade científica²⁷. A principal estratégia de reestruturação cognitiva para este transtorno é a idéia de que os ataques de pânico não representam um risco real para a saúde ou um indício de que o paciente sofre de alguma doença grave, visando uma avaliação mais realista, baseada em evidências, do grau de perigo dos sintomas experimentados e temidos pelos pacientes.

Entretanto, o baixo grau de especificidade dos sintomas cardiovasculares, em comparação àqueles experimentados durante um ataque de pânico, não permite uma diferenciação eficiente entre uma crise de pânico e um episódio cardiovascular real²⁴. Assim, os pacientes com doença cardiovascular e TP configuram um desafio à TCC, já que o terapeuta terá dificuldade em avaliar, juntamente com o paciente, em que medida os sintomas experimentados são realmente perigosos ou meramente desconfortáveis. Neste sentido, muitas vezes a TCC do TP em cardiopatas pode não alcançar o resultado esperado em função da incerteza dos terapeutas em avaliar precisamente o grau de distorção cognitiva presente nos pensamentos automáticos dos pacientes em relação a seus sintomas. Neste ponto, o trabalho em conjunto do psicoterapeuta cognitivo-comportamental com o médico assistente se torna essencial.

A literatura aponta a mudança das crenças relacionadas aos sintomas cardíacos como o maior fator preditor de funcionamento físico encontrado em cardiopatas em um ano de seguimento^{23,24}. É possível, ainda, que a TCC para o TP adaptada para cardiopatas produza efeitos positivos, também, nos padrões autonômicos que predisõem a uma piora do quadro clínico cardiovascular, funcionando como um fator cardioprotetor²³.

Atualmente, a exposição interoceptiva - a exposição do paciente a sintomas físicos associados à ativação autonômica experimentada durante episódios de ansiedade e ataques de pânico - é considerada elemento fundamental do tratamento de orientação cognitivo-comportamental do TP²⁷. A prática da exposição interoceptiva apresenta algumas desvantagens, uma vez que é um procedimento aversivo para os pacientes, além de exigir do terapeuta uma estrutura do espaço físico do consultório que favoreça tal prática. A maior parte dos terapeutas orienta seus pacientes a praticarem os exercícios de exposição em locais improvisados, como o próprio consultório, em casa, ou subindo as escadas do prédio, por exemplo. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar afecções clínicas que impeçam a prática segura de exercícios de exposição interoceptiva sem supervisão médica, o que deixa o terapeuta em posição delicada e prejudica o progresso e a eficácia do tratamento. Pacientes com doenças cardiovasculares podem não ter indicação para a prática de exposições interoceptivas sem supervisão médica, em função de serem procedimentos que interferem no sistema nervoso autônomo, podendo desencadear ou agravar a afecção clínica pré-existente.

Exercícios físicos, especialmente exercícios aeróbicos, como correr, pedalar, nadar ou caminhar, são uma maneira de provocar tais sintomas, além de produzirem impacto favorável no prognóstico de transtornos ansiosos e do humor²⁸. Na prática clínica, algumas vezes, os terapeutas incentivam seus pacientes a praticarem exercícios físicos, mas essa não é considerada uma parte significativa do tratamento, sendo mantidas, normalmente, as exposições interoceptivas e esta orientação é muitas vezes realizada de forma pouco sistemática²⁸.

A prática de exercícios físicos pode alterar o padrão de responsividade do sistema nervoso autônomo. Tal alteração seria, inclusive, considerada um dos fatores responsáveis pela indicação da prática de exercícios com o objetivo de controlar doenças cardiovasculares e de reduzir a probabilidade de um evento cardiovascular agudo²⁹. Alguns estudos colocam que, independentemente do diagnóstico, os indivíduos que praticam exercícios aeróbicos regularmente (20 minutos de duração, pelo menos duas vezes por semana) apresentam frequência cardíaca de repouso mais baixa e aumento do tônus vagal cardíaco em relação aos que não se exercitam regularmente³⁰. Dessa forma, a prática de exercícios físicos poderia desempenhar papel ainda mais importante no tratamento de pacientes com TP que apresentam doenças cardiovasculares concomitantes, uma vez que pode atuar tanto na melhora da afecção clínica do paciente, como em sua afecção psiquiátrica³¹.

Conclusões

Apesar de a associação entre transtornos de ansiedade e doenças cardiovasculares estar atualmente bastante estabelecida, existem ainda diversas lacunas no estado atual do conhecimento. Muitas são as hipóteses acerca dos mecanismos biológicos desta associação, passando principalmente pelas alterações no perfil de ativação autonômica dos indivíduos. Entretanto, não foram encontrados estudos em nível básico que pudessem comprovar

a direção de causalidade da relação entre ansiedade e doenças cardiovasculares.

A maior parte dos estudos disponíveis atualmente apresenta desenhos metodológicos de natureza observacional, prospectiva e retrospectiva, o que permite extrair e estabelecer fortemente a existência da relação e antever a razão de chance para que, na presença de uma das duas condições, a outra se apresente. Assim, a maior parte dos estudos aponta para uma maior probabilidade de aparecimento de doenças cardiovasculares em pacientes com transtornos de ansiedade e no agravamento da condição cardiovascular, quando a ansiedade se manifesta em cardiopatas. Entretanto, muitos estudos são conduzidos com pacientes de serviços de cardiologia, o que indica que é possível que alguns indivíduos desenvolvam ou agravem seus quadros de ansiedade após o início de uma doença cardiovascular. Não foi encontrado nenhum artigo que contrariasse a tendência de associação destes dois fenômenos.

Contudo, poucas pesquisas foram conduzidas em relação a estratégias de tratamento destas condições. A maior parte dos estudos envolvendo intervenções terapêuticas se refere à aplicação de TCC em pacientes cardiopatas, voltada para o manejo da depressão e da correção de cognições distorcidas acerca dos sintomas cardíacos, visando aumentar a aderência ao tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Não foram encontrados ensaios clínicos especificamente delineados para manejar o TP em pacientes cardiopatas. Outra lacuna importante encontrada foi a ausência de diretrizes a respeito do manejo do risco cardiovascular em pacientes saudáveis do ponto de vista cardiovascular que apresentem TP.

Assim, no atual estado do conhecimento, os resultados preliminares sugerem que intervenções como a prática de exercícios físicos regulares podem ser testadas a fim de determinar sua eficácia, em associação às terapêuticas já reconhecidas eficazes - uso de medicação antipânico e a terapia cognitivo-comportamental - no sentido de aumentar as possibilidades de tratamento destes pacientes.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico (CNPq), processo número: 554411/2005-9.

Financiamento e conflito de interesses

| Membro do grupo de autores | Local de trabalho | Verba de pesquisa ¹ | Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ² | Honorários de palestrante | Participação acionária | Consultor/ Conselho consultivo | Outro ³ |
|----------------------------|--|--------------------------------|---|---------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Aline Sardinha | UFRJ Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antonio Egidio Nardi | UFRJ Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Walter Araújo Zin | UFRJ | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UFRJ = Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Para mais informações, ver Instruções aos autores.

Referências

- Shiotani I, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Ohnishi Y, Hishida E, Kijima Y, Hori M, Sato H; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk*. 2002;9(3):153-60.
- Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005;111(4):480-7.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation; central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904.
- Morgan JF, O'Donoghue AC, McKenna WJ, Schmidt MM. Psychiatric disorders in hypertrophic cardiomyopathy. *Gen Hosp Psych*. 2008;30(1):49-54.
- Murberg TA, Furze G. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six-year follow-up study. *Med Sci Monit*. 2004;10(12):CR643-8.
- Vural M, Acer M, Akbaş B. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8(1):43-7.
- Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):62-71.
- Shen BJ, Avivi YE, Todaro JF, Spiro A 3rd, Laurenceau JP, Ward KD, Niaura R. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men: the unique contribution of anxiety among psychologic factors. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):113-9.
- Grassi G, Kiowski W. Is the autonomic dysfunction the missing link between panic disorder, hypertension and cardiovascular disease? *J Hypertens*. 2002;20(12):2347-9.
- Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi JL, Esler MD, Lambert GW. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens*. 2002;20(12):2445-51.
- Wilkinson DJ, Thompson JM, Lambert GW, Jennings GL, Schwarz RG, Jefferys D, Turner AG, Esler MD. Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress and during panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(6):511-20.
- Shioiri T, Kojima M, Hosoki T, Kitamura H, Tanaka A, Bando T, Someya T. Momentary changes in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index "qmax". *J Affect Disord*. 2004;82(3):395-401.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-217.
- Fleet R, Lespérance F, Arsenault A, Grégoire J, Lavoie K, Laurin C, Harel F, Burelle D, Lambert J, Beitman B, Frasure-Smith N. Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1064-8.
- Katerndahl D. Panic plaques: panic disorder & coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(2):114-26.
- Stein KM. Noninvasive risk stratification for sudden death: signal-averaged electrocardiography, nonsustained ventricular tachycardia, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and QRS duration. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(2):106-17.
- McCarty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol*. 2001;56(2):131-50.
- Stein MB, Asmundson GJ, Chartier M. Autonomic responsivity in generalized social phobia. *J Affect Disord*. 1994;31(3):211-21.
- Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res*. 2000;96(1):1-13.
- Deacon B, Abramowitz J. Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. *J Anxiety Disord*. 2006;20(7):946-60.
- Davies SJ, Jackson PR, Lewis G, Hood SD, Nutt DJ, Potokar JP. Is the association of hypertension and panic disorder explained by clustering of autonomic panic symptoms in hypertensive patients? *J Affect Disord*. 2008;112(2-3):344-50.
- Maciel BC, Martín-Santos R, Romano MM, Crippa JA. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(1):38-47.
- Furze G, Bull P, Lewin RJP, Thompson DR. Development of the York angina beliefs questionnaire. *Health Psychol*. 2003;8(3):307-15.
- Zvolensky MJ, Feldner MT, Eifert GH, Vujanovic AA, Solomon SE. Cardiophobia: a critical analysis. *Transcult Psychiatry*. 2008;45(2):230-52.
- Biyik I, Yagtu V, Ergene O. Acute myocardial infarction triggered by acute intense stress in a patient with panic disorder. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(2):111-5.
- Yohannes AM, Yalfani A, Doherty P, Bundy C. Predictors of drop-out from an outpatient cardiac rehabilitation programme. *Clin Rehab*. 2007;21(3):222-9.

27. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):621-32.
28. Lee K, Noda Y, Nakano Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Furukawa TA. Interoceptive hypersensitivity and interoceptive exposure in patients with panic disorder: specificity and effectiveness. *BMC Psychiatry*. 2006;6:32.
29. Kruk J. Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8(3):325-38.
30. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92.
31. Araújo SRC, Mello MT, Leite JR. Anxiety disorders and physical exercise. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(2):164-71.