

Relação entre eventos vitais e história de ansiedade na infância, história familiar de ansiedade e curso do transtorno do pânico¹

**Gisele G. Manfro², Michael W. Otto³, Eliza T. McArdle³,
John J. Worthington III³, Jerrold F. Rosenbaum³, Mark H. Pollack³**

OBJETIVO: Os autores examinaram a freqüência de eventos vitais significativos (estressores) durante o ano que antecedeu o transtorno do pânico e sua relação com história de ansiedade na infância, história familiar de ansiedade, comorbidades e curso da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS: 223 pacientes foram acompanhados em um estudo naturalístico, longitudinal do transtorno do pânico.

RESULTADOS: Apesar de 80% dos pacientes com transtorno do pânico referirem a presença de um fator estressor durante o ano anterior ao início da sua doença, sua freqüência é mais elevada em pacientes com história de ansiedade na infância e comorbidade com depressão na vida adulta.

CONCLUSÕES: A presença de eventos vitais significativos não está associada com a presença de outros transtornos de ansiedade na vida adulta e nem com história familiar de ansiedade. Apesar de sua associação com história de ansiedade na infância e depressão, a presença de um fator estressor identificável não está associado a severidade ou ao curso do transtorno do pânico.

Unitermos: Eventos vitais; transtorno do pânico; ansiedade na infância; curso.

Relationship of antecedent stressful life events to childhood and family history of anxiety and the course of panic disorder

OBJECTIVES: The authors examined the incidence of significant life events during the year prior to the onset of panic disorder and its relationship to childhood and family history of anxiety difficulties, comorbidity, and the course of illness.

MATERIALS AND METHODS: 223 panic patients were followed in a naturalistic study of panic disorder.

RESULTS: Similar to previous reports, antecedent negative life events occurred in the majority (80%) of patients. Patients with a childhood history of anxiety and comorbid adulthood major depression were more likely to report an antecedent, stressful life event.

CONCLUSIONS: Antecedent events were not linked with comorbid adulthood anxiety disorders or a family history of anxiety difficulties. Despite its associations with childhood

¹ Artigo originalmente publicado no J Affect Disord 1996;41:35-9.

² Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Anxiety Disorders Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Estados Unidos.

anxiety pathology and adulthood major depression, the presence of an identifiable antecedent at the onset of panic disorder was not associated with the subsequent severity or course of the disorder.

Key-words: Life event; panic disorder; childhood anxiety; course.

Revista HCPA 1999;19(1):31-8

Introdução

O transtorno do pânico (TP) é caracterizado por ataques de pânico recorrentes, acompanhados de sintomas físicos, afetivos e de ansiedade antecipatória (medo de ter um novo ataque). Esse transtorno é freqüentemente complicado por evitação fóbica de locais ou de situações nas quais previamente ocorreu um ataque de pânico, ou de onde é difícil escapar ou obter ajuda no caso de ocorrer um novo ataque (1).

Esta entidade clínica é relativamente freqüente. Estudos recentes indicam uma freqüência de 3,5% na população geral ao longo da vida (2). O TP é duas vezes mais comum em mulheres e tende a iniciar entre a terceira e quarta décadas de vida (3). Pode ser considerado um problema de saúde pública em função da grande utilização dos serviços hospitalares, da perda da produtividade do indivíduo e da diminuição da sua qualidade de vida (4).

Sabe-se que os fatores genéticos, ambientais e os antecedentes psicopatológicos são componentes importantes na etiologia do TP que começa, muitas vezes, no contexto de eventos vitais estressantes (5). Alguns autores sugeriram que o TP desenvolver-se-ia em indivíduos suscetíveis, após a exposição desses aos eventos adversos de vida (6). Faravelli (7) demonstrou que 64% dos pacientes com TP, comparados com 35% dos controles, reportaram a presença de um evento vital estressor no ano que antecedeu o início do TP. Além disto, estudos demonstraram que os pacientes com transtorno do pânico, embora possam não experimentar um número maior de eventos estressores comparados ao grupo controle, percebem os eventos adversos como mais angustiantes, incontrolláveis e indesejáveis (8). Os pacientes apresentam também uma

tendência para aumentar o impacto negativo do evento vital (9). Estudos também demonstraram que somente a antecipação do evento vital adverso (estressor) já poderia ser capaz de precipitar o início do TP (10).

Os estudos com pacientes depressivos sugerem que os fatores genéticos influenciam o risco para o desenvolvimento de depressão maior, em parte por influenciar a suscetibilidade desses indivíduos aos efeitos depressivos dos eventos estressores (11).

Apesar de ser conhecido que aproximadamente 80% dos pacientes com TP referem a presença de fatores precipitantes, ou seja, eventos vitais estressantes no ano que antecedeu o primeiro ataque de pânico (12), não está demonstrado se a história de ansiedade na infância, história familiar, padrão de comorbidades, curso da doença e prognóstico são diferentes em pacientes nos quais o início do TP seguiu a presença de um estressor. Neste caso, ainda não é possível caracterizar um grupo de pacientes cujos ataques de pânico iniciaram precipitados pela presença de um evento vital adverso. Os autores examinaram estas questões em um grupo grande de pacientes seguidos em um estudo longitudinal sobre o transtorno do pânico.

Pacientes e métodos

Foram examinados 223 pacientes (130 mulheres e 93 homens) que participaram do estudo longitudinal do transtorno do pânico do Massachusetts General Hospital entre 1988 e 1995 (13). Os pacientes ingressavam neste estudo longitudinal em diferentes etapas da sua doença, incluindo o início de tratamento, período de manutenção e durante a fase de descontinuação do tratamento. Este tratamento não foi controlado em nenhum momento do

estudo.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 e 80 anos e diagnóstico de TP segundo os critérios do DSM-III-R. Esses pacientes deveriam ser capazes e ter disponibilidade para preencher diários que continham informações sobre a intensidade, a duração e os sintomas presentes em cada ataque, assim como participar de entrevistas mensais. Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

Após obtenção do consentimento informado, todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista clínica estruturada segundo o DSM-III-R (SCID-R) (14) para estabelecimento do diagnóstico principal (TP), assim como identificar a presença ou não de outros transtornos de ansiedade, do humor e abuso de substâncias. Foi realizada uma entrevista detalhada com informações sobre o curso da doença e seus tratamentos. Durante esta primeira entrevista os pacientes foram questionados sobre a presença de algum evento estressante (fator precipitante, estressor) durante o ano que antecedeu o início do TP e qual era sua impressão quanto à relação deste evento com o início da doença. Os eventos estressantes foram então classificados em quatro grupos: 1) perda, 2) conflito, 3) doença médica, 4) outros. Entre os eventos classificados como perda incluíam-se a morte de um ente querido, divórcio, mudanças de endereço. Os estressores relacionados com dificuldades nas relações interpessoais, ocupacionais ou problemas financeiros foram agrupados na categoria conflito. Doenças médicas incluíam o início ou exacerbação de uma condição médica e no grupo "outros" estavam agrupados eventos estressantes que não poderiam ser categorizados nos grupos anteriores, como por exemplo, obtenção de carteira de motorista.

Durante a entrevista, o paciente era questionado sobre a presença de transtorno psiquiátrico em membros da família, através de perguntas sobre sintomas específicos e suficientes para preencher critérios diagnósticos para transtornos de ansiedade, assim como a existência de tratamentos prévios. Para investigar a presença de ansiedade na infância, forma utilizadas

entrevistas estruturadas que incluíam o K-SADS-E (Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School Age Children-Epidemiologic Version - Escala para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia em Crianças em Idade Escolar-Versão Epidemiológica) (15) e o DICA-P (Diagnostic Interview for Children and Adolescents-Parent Version - Entrevista Diagnóstica para Crianças e Adolescentes-Versão dos Pais) (16) foram.

Após a avaliação inicial os pacientes preencheram diários com informações sobre os ataques de pânico (número e intensidade), grau de evitação e sintomas de ansiedade antecipatória. Os pacientes foram posteriormente entrevistados mensalmente por telefone por uma equipe de psiquiatras da unidade de psicofarmacologia clínica do MGH e, em cada entrevista, os sintomas do TP e outros diagnósticos foram revisados. As informações contidas no diário e as alterações no tratamento foram discutidas durante esta entrevista semi-estruturada.

A severidade global da doença foi determinada na primeira entrevista, considerando frequência e intensidade dos ataques de pânico, grau de ansiedade antecipatória, nível de evitação fóbica, prejuízo na qualidade de vida e necessidade de adequação do tratamento (Clinical Global Impairment - CGI - Prejuízo Clínico Global). Este é um instrumento também aplicado pelo entrevistador treinado e seu escore varia de 1 (normal, não doente) até 7 (extremamente doente). Os pacientes foram considerados em remissão caso recebessem escore 1 ou 2 na avaliação por este instrumento.

O teste exato de Fisher foi usado para comparar os grupos em relação à presença de um estressor e sexo dos indivíduos. O mesmo teste foi utilizado na comparação entre presença de um estressor e história familiar, história de ansiedade na infância e diagnósticos atuais de comorbidades. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para as comparações das seguintes variáveis: idade, idade de início do transtorno, duração, severidade e remissões. O programa utilizado para essas análises estatísticas foi o Statview, versão 4.0 para Macintosh. O nível de significância estatística estabelecido foi o de $P < 0,05$.

Resultados

A população em estudo constou de 223 pacientes, 130 mulheres (58,3%) e 93 homens (41,7%), participantes do estudo longitudinal do transtorno do pânico do Massachusetts General Hospital. A média de idade da amostra estudada foi de $39,1 \pm 10,2$ anos (média \pm desvio padrão) e a média de idade dos pacientes no início do transtorno foi de $28,1 \pm 10,7$ anos. O tempo de duração do transtorno desde o seu início até o ingresso do paciente no estudo foi de $11,2 \pm 9,8$ anos.

Na amostra estudada, 178 pacientes (79,8%) referiram a presença de um fator precipitante (estressor) no ano que antecedeu o início do transtorno. Destes pacientes, 147 (82,6%) acreditaram que a presença do estressor estivesse relacionada ao início da sua doença. O fator precipitante mais freqüente foi conflito (48,3%), seguido de perda (25,3%), outros (15,2%) e doenças médicas (11,2%). Como não houve diferenças estatísticas significativas entre os diferentes grupos de estressores e história familiar de ansiedade, história de ansiedade na infância e comorbidades, eles foram analisados como um único grupo, passando-se a caracterizar os pacientes somente quanto à presença ou ausência de um fator precipitante.

Não foram encontradas diferenças em relação ao sexo entre os dois grupos de pacientes: os que apresentaram e os que não apresentaram fatores precipitantes (teste exato de Fisher, $P < 0,09$). Da mesma forma, utilizando-se o teste de Mann-Whitney, não foram encontradas diferenças em relação à idade atual ($P < 0,46$), idade de início do transtorno ($P < 0,82$) nem com a duração do mesmo ($P < 0,34$) entre os dois grupos de pacientes.

A prevalência do fator precipitante (evento vital adverso, estressor) foi examinada em pacientes com e sem história de ansiedade na infância, presença de outros transtornos de ansiedade, depressão e abuso de drogas, usando o teste de Fisher.

O resultado da comparação entre a presença ou ausência de um diagnóstico de ansiedade na infância em relação à presença do estressor não atingiu significância estatística

($P < 0,18$). Entretanto, observou-se que os pacientes com dois ou mais diagnósticos de ansiedade na infância, segundo as escalas aplicadas, apresentaram maior incidência de fatores precipitantes no ano que antecedeu o TP em comparação com o grupo que não apresentou ansiedade na infância. Neste caso, dos pacientes com história de dois ou mais diagnósticos de ansiedade na infância, 88,9% referiram a presença de um estressor, comparados com 74,6% dos pacientes que referem a presença de um fator precipitante, mas não têm história de ansiedade na infância ($P < 0,01$) (tabela 1).

Não foi encontrada, entretanto, associação com a presença de história familiar de ansiedade. Dos pacientes com história familiar de ansiedade, 81% referiam a presença de um fator precipitante, comparados com 78% dos pacientes que referiram a presença do estressor, mas não tinham história familiar positiva para ansiedade ($P < 0,74$).

Entre os pacientes que apresentavam comorbidade com depressão, 87,8% referiram a presença do estressor comparados a 71,3% dos que não apresentavam esta comorbidade ($P < 0,003$) (tabela 3). Não houve diferença significativa, entretanto, em relação à presença de um fator precipitante nos pacientes com TP, com ou sem comorbidades, com outros transtornos de ansiedade (fobia social ou transtorno de ansiedade generalizada) e com transtorno relacionado ao uso de substâncias.

Os dois grupos de pacientes (com e sem a presença de um fator precipitante), foram examinados quanto à severidade do transtorno quando do ingresso no estudo e no decorrer do primeiro ano deste estudo prospectivo. As comparações foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney, apropriado para amostras de tamanho diferentes. Para medir a severidade da doença foram utilizados o CGI e a presença e a severidade da agorafobia. O curso da doença destes pacientes foi aferido pela média dos escores de CGI obtidos em 1 ano do estudo prospectivo, assim como o número de meses em remissão neste mesmo período. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em relação a estas medidas (tabela 2).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com TP associadas à presença de fatores precipitantes

	Fatores Precipitantes (%)		P ^a
	Presente	Ausente	
Dois ou mais transtornos de ansiedade na infância			
Presente	88,9	11,1	
Ausente	74,6	25,4	0,01
Depressão Maior			
Presente	87,8	12,2	
Ausente	71,3	28,7	0,003

^a Teste exato de Fisher.

Discussão

O achado de que 80% dos pacientes referem a presença de um fator precipitante no ano que antecede o início do TP está de acordo com dados da literatura (12, 17). A maioria dos pacientes acredita que este evento esteja relacionado com o início do transtorno, o que também corrobora os achados de outros estudos que sugerem que os pacientes tendem a marcar os eventos próximos ao início das suas dificuldades numa tentativa de explicar e tentar entender a gênese do seu transtorno (8).

As categorias de precipitantes encontradas neste trabalho também são aquelas referidas na literatura como as mais freqüentes em pacientes com TP, tais como conflitos (conjugal e ocupacional) e doenças médicas (18).

No presente estudo encontrou-se que, embora a presença de um fator estressor seja referida como um precipitante do TP na maioria dos pacientes, as taxas mais altas de sua freqüência são encontradas em pacientes que apresentam dois ou mais diagnósticos de ansiedade na infância e em pacientes que apresentam comorbidade com depressão já na vida adulta.

A presença de história de transtornos de ansiedade na infância tem sido investigada, sendo sugerido que estes sintomas na infância possam ser a primeira manifestação de uma diátese de ansiedade que se expressará, na vida adulta, como um dos vários transtornos de ansiedade (19). É interessante observar que a freqüência aumentada de eventos

precipitantes atinge significância estatística quando associada à presença de dois ou mais transtornos de ansiedade na infância. Este achado sugere que somente os pacientes com transtornos de ansiedade mais severos na infância apresentam maior sensibilidade aos eventos estressores negativos. Esses pacientes, então, poderiam ter uma maior tendência para lembrar dos eventos negativos, atribuindo a eles um grande significado (20).

Sabe-se que crianças com idade entre 21 e 31 meses podem apresentar um temperamento inibido, caracterizado por maior latência para vocalização, relutância na aproximação de situações não-familiares e dificuldade em se afastar da mãe, associadas a alterações fisiológicas tais como: aumento da freqüência cardíaca, dilatação pupilar, aumento de tensão nas cordas vocais, assim como aumento de catecolaminas urinárias e cortisol salivar (21). Essas crianças, com comportamento inibido, apresentavam maiores taxas de transtornos de ansiedade na infância quando comparadas a um grupo controle (22, 23). Kagan (21) e colaboradores demonstraram que as crianças com temperamento inibido possuíam um baixo limiar para a excitação do eixo HHA quando deparadas com eventos não esperados e que não podiam ser assimilados facilmente.

Os fatos descritos acima corroboram o achado de que indivíduos com história de ansiedade na infância apresentam maior freqüência de fatores precipitantes. Esses indivíduos, em decorrência de uma hiperexcitabilidade no eixo HHA, poderiam ser

Tabela 2. Escores médios de severidade nos pacientes com e sem eventos negativos prévios

Severidade	Com precipitante (n= 178)	Sem precipitante (n=45)	P ^a
Subtipo de agorafobia (Escala 1 a 4)	2,03 ± 0,77	2,02 ± 0,58	0,92
CGI médio no ingresso	3,52 ± 1,30	3,33 ± 0,83	0,36
CGI médio ^b	3,0 ± 1,04	2,80 ± 0,80	0,29
Meses em remissão ^b	4,81 ± 4,76	5,75 ± 4,74	0,54

^a Teste de Mann-Whitney.

^b Entre os 12 meses do estudo.

particularmente vulneráveis aos efeitos adversos da presença de estressores (eventos vitais negativos), com conseqüências mais deletérias e prejudiciais, desde a tenra infância.

Os pacientes que mais reportaram a presença de um fator estressor foram também aqueles que apresentavam comorbidades com transtornos depressivos. Isto está de acordo com dados da literatura que sugerem que a presença de eventos vitais adversos seja um fator de risco para depressão em pacientes com TP (24, 25).

No presente trabalho, pode-se inferir que a presença de eventos precipitantes antecedeu o TP e atuou como fator de risco para que estes pacientes desenvolvessem quadros depressivos. Alguns autores sugerem que ansiedade e depressão fazem parte de um mesmo *continuum* e que uma das primeiras manifestações de quadros depressivos são as síndromes ansiosas (26).

Estudos demonstram que quadros depressivos ocorrem em 35 a 91% dos pacientes com TP (27) e alguns autores sugerem que pacientes com TP que desenvolvem depressão apresentam maior risco para cronicidade e pior prognóstico (28, 29).

Por outro lado, a presença de fatores precipitantes no ano que antecedeu o início do TP não parece estar relacionada com a presença de história familiar positiva para transtornos de ansiedade.

Os dados encontrados no presente estudo permitem afirmar que a presença de fatores precipitantes para o TP não é um fator

que possa antecipar o grau de severidade da doença, seja no seu início, seja no decorrer da sua evolução. Embora a presença deste precipitante não apresente um valor prognóstico significativo em termos de resposta ao tratamento ou do curso do transtorno, novas pesquisas poderiam ser realizadas com o objetivo de tentar esclarecer se determinadas abordagens terapêuticas são mais eficazes em pacientes com história da presença de um fator precipitante.

Cabe ressaltar, entretanto, que os resultados do presente trabalho são limitados pela avaliação retrospectiva dos eventos vitais negativos. Sabe-se que numa avaliação retrospectiva o humor atual do paciente pode distorcer os fatos ocorridos no passado (30, 31). Também pode ser discutido que, como a amostra do presente estudo fazia parte de um estudo longitudinal, o curso da doença estava fortemente influenciado pela presença de tratamento, podendo ter influenciado resultados sobre o próprio curso e prognóstico do TP.

Considerando todos os aspectos discutidos, pode-se concluir que a presença de um fator estressor, no ano que antecede o início dos ataques de pânico, caracteriza uma população de pacientes com TP que apresenta maior freqüência de transtornos de ansiedade na infância e comorbidade com depressão. Entretanto, contrariando a hipótese inicial deste estudo, a presença do estressor não influencia nem o curso, nem o prognóstico da doença.

A partir dos achados do presente trabalho, sugere-se que novos estudos sejam realizados com o objetivo de selecionar

crianças de risco, ou seja, que manifestem dificuldades com sintomas ansiosos. Estas seriam particularmente vulneráveis aos efeitos nocivos da presença de eventos vitais estressores e poderiam, então, beneficiar-se de intervenções psicossociais precoces com o objetivo de diminuir sua sensibilidade aos fatores estressores, tornando-as mais capazes para produzir respostas adaptativas. Com isto poder-se-ia reduzir o risco delas desenvolverem transtornos de ansiedade e depressão na vida adulta. Este trabalho preventivo poderia reduzir o sofrimento dos pacientes, o prejuízo na qualidade de vida destes indivíduos e diminuir os gastos com problemas de saúde mental.

Referências

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington; 1994.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
3. Rosenberg R, Ottosson JO, Bech P, Mellergard M, Rosenberg NK. Validation criteria for panic disorder as a nosological entity. *Acta Psychiatr Scand* 1991;365:7-17.
4. Keller MB, Hanks DL. Course and outcome in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17:551-70.
5. Katon WJ. Panic disorder in the medical setting. Washington, American Psychiatric Press; 1991.
6. Coplan JD, Rosenblum LA, Gorman JM. Primate models of anxiety. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:727-43.
7. Faravelli C. Life events preceding the onset of panic disorder. *J Affect Disord* 1985;22:79-82.
8. Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW. Life events and the onset of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986a;143:1424-7.
9. Rapee RM, Litwin EM, Barlow DH. Impact of life events on subjects with panic disorder and on comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1990;147:640-4.
10. Pollard CA, Pollard HJ, Corn KJ. Panic onset and major events in the lives of agoraphobics: a test of contiguity. *J Abnorm Psychology* 1989;98:318-21.
11. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, Maclean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152:833-42.
12. Uhde TW, Boulenger JP, Roy-Byrne PP. Longitudinal course of panic disorder: clinical and biological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:39-51.
13. Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Sachs GS, O'Neil C, Asher R, et al. Longitudinal course of panic disorder: findings from the Massachusetts General Hospital naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl. A):12-6.
14. Spitzer R, Williams J, Gibbon M, First M. Instruction manual for the structured clinical interview for DSM-III-R: biometrics research. New York: NY State Psychiatry Institute; 1987.
15. Orvaschel H, Puig-Antich J. Schedule for affective disorder and schizophrenia for school age children: epidemiologic version (K-SADS-E), 4th version. Pittsburg, PA: Western Psychiatric Institute and Clinic; 1987.
16. Herjanic B, Reich W. Development of a structured psychiatry interview for children: agreement between child and parent. *J Abnorm Child Psychol* 1982;10:307-24.
17. Barlow DH. Anxiety and its disorders. New York: Guilford Press; 1988. p.215-20.
18. Scheibe G, Albus M. Age of onset, precipitating events, sex distribution, and co-occurrence of anxiety disorders. *Psychopathology* 1992;25:11-8.
19. Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, et al. Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harvard Review of Psychiatry* 1993;1:2.
20. Magnus K, Diener E, Fujita F, Pavot WW. Extroversion and neuroticism as predictors of objective life events: a longitudinal analysis. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:1046-53.
21. Kagan J, Reznick JS, Snidman N. Biological bases of childhood shyness. *Science* 1988;240:167-71.
22. Biederman J, Rosenbaum JF, Hirshfeld DR, Faraone SV, Bolduc-Murphy EA, Gersten M, et al. Psychiatry correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatry disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:21-6.

23. Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, et al. A three-year follow-up of children with and without behavioral inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:814-21.
24. Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW. Life events and course of illness in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986b;143:1033-5.
25. Servant D, Bailly D, Allard C. Major depression in panic disorder role of recent life events. *J Affect Disord* 1991;22:79-82.
26. Petty F, Davis LL, Kabel D, Kramer GL. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry* 1996;54(suppl. 8):11-6.
27. Stein MB, Uhde TW. Panic disorder and major depression: a tale of two syndromes. *Psychiatr Clin North Am* 1988;11:441-61.
28. Nutzinger NO, Zapotoczky HG. The influence of depression on the outcome of cardiac phobia (panic disorder). *Psychopathology* 1985;18:155-62.
29. Buller R, Maier W, Benkert O. Clinical subtypes in panic disorder: their descriptive and prospective validity. *J Affect Disord* 1986;11:105-14.
30. Paykel ES, Hollyman JA. Life events and depression: a psychiatry view. *Trends Neurosci* 1983;4:478-81.
31. Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW. Life events obtained via interview: the effect of time of recall on data obtained in controls and patients with panic disorder. *J Affect Disord* 1987;12:57-62.