



## ANO GLOBAL CONTRA Dor Visceral

Outubro 2012 – Outubro 2013

### Fichas informativas

#### **Dor Torácica Crônica** **Chronic Chest Pain**

##### **O Problema Clínico**

Dor torácica do tipo angina é um sintoma alarmante. É motivo comum para consultas a departamentos de emergência e consiste na maior parte da carga de trabalho dos cardiologistas. A avaliação clínica varia de investigação simples, como eletrocardiograma (ECG) em repouso e após exercício e ecocardiogramas, até investigações mais dispendiosas e invasivas, como angiografia coronária e testes farmacológicos de esforço. Em pacientes com sintomas recorrentes sem causa óbvia, outros exames excluem cardiopatias, doença microvascular e doença pericárdia. No entanto, 1-50% dos pacientes com dor torácica do tipo angina grave o suficiente para justificar exames invasivos não têm doença cardíaca [30] e são classificados como tendo dor torácica não cardíaca (DTNC).

##### **Epidemiologia e Impacto Social e Econômico**

A DTNC é frequente no mundo ocidental. Até 30% dos pacientes submetidos à angiografia coronária para dor torácica têm artérias coronárias normais [15]. Uma meta-análise recente com 14 populações diferentes e contendo 25.000 indivíduos demonstrou uma prevalência geral de DTNC de 13% (IC 95%, 9-16). A prevalência foi semelhante em homens e mulheres, mas foi

significativamente mais alta em pessoas que também informaram doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) [19]. Outros fatores de risco são obesidade, histórico familiar de DRGE, tabagismo e uso de analgésicos [13]. O prognóstico de pacientes com DTNC é favorável. Ocorre infarto do miocárdio no máximo em 1% dos casos [31,44], e a morte cardíaca ocorre apenas em 0,6% após acompanhamento de até 10 anos. Em contrapartida, pacientes com doença coronária confinada a um único vaso têm mortalidade de até 15% em 48 meses e de 35% em 11 anos [10]. O ônus econômico é importante. Em um estudo americano, os custos de saúde foram estimados em mais de US\$ 352 milhões por ano, devido a várias consultas clínicas e de emergência, internações e prescrições [36]. Na Austrália, a DTNC é responsável por pelo menos US\$ 30 milhões do orçamento anual de saúde [14].

### **Características Clínicas das Causas Cardíacas e Esofágicas da Dor Torácica.**

Nos pacientes com DTNC, são considerados distúrbios gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticos, infecciosos, induzidos por medicamentos e psicológicos. No entanto, as condições esofágicas são consideradas o fator contribuinte mais comum para dor torácica do tipo angina de origem não cardíaca [16]. Curiosamente, o histórico clínico costuma não distinguir entre causas cardíacas e esofágicas da dor torácica porque a dor de origem esofágica também pode estar localizada retroesternalmente com irradiação para os braços, pescoço, mandíbulas ou costas. A dor costuma ser descrita como em compressão ou queimação e pode ser desencadeada por deglutição, mas também por exercícios.

Em pacientes com angina, a presença de azia ou disfagia pode aumentar a probabilidade de uma condição esofágica subjacente [2]; no entanto, até 50% dos pacientes com causa cardíaca de dor torácica também podem ter azia, regurgitação ou disfagia [7]. Mais ainda, as doenças cardíacas e esofágicas podem se sobrepor; por exemplo, em pacientes com doença coronária, o refluxo gastroesofágico pode desencadear mudanças no segmento ST no ECG e dor torácica [29]. Portanto, a existência de doença cardíaca ou esofágica não pode ser pressuposta com base apenas na apresentação clínica. Apesar desses fatores confusos, pacientes com DTNC são em geral mais jovens e têm mais probabilidade de ter ECG normal em repouso do que pacientes com angina cardíaca [11].

## **Fisiopatologia da DTNC**

As causas comuns de dor torácica de origem esofágica são DRGE, hipersensibilidade visceral e não mobilidade esofágica. Dessas, DRGE é a causa esofágica mais comum de DTNC. Exames de pH esofágico demonstraram que cerca de metade dos pacientes com DTNC têm exposição ácida esofágica anormal [9,41]. Não está claro por que a exposição ácida esofágica causa azia em alguns pacientes e dor torácica em outros. A hipersensibilidade visceral é um fenômeno em que a percepção consciente dos estímulos viscerais é aumentada. Os pacientes com DTNC, comparados a controles saudáveis, demonstram escores mais altos de sensação dolorosa quando expostos a uma série de estímulos esofágicos, inclusive distensão de balão, infusão de ácido e estímulos elétricos e térmicos [28,35].

Os mecanismos propostos como responsáveis pela hipersensibilidade esofágica em pacientes com DTNC incluem a sensibilização de nervos aferentes periféricos, a sensibilização periférica, e a sensibilização de neurônios do corno dorsal espinhal, a sensibilização central [25]. Pacientes com distúrbios de mobilidade, como espasmo esofágico difuso sintomático e acalasia, podem sentir dor retroesternal semelhante à angina, e 30% dos pacientes com DTNC têm achados manométricos anormais [8,24]. No entanto, a relação entre os achados manométricos e a dor torácica é complexa. Os pacientes costumam estar assintomáticos no momento em que as anomalias de mobilidade são identificadas. Finalmente, a farmacoterapia com medicamentos que modificam a mobilidade não se correlaciona com melhora dos sintomas [37]. Vários estudos reportam incidência maior de diagnósticos psiquiátricos, como síndrome do pânico, ansiedade generalizada, depressão e somatização, em pacientes com DTNC [6,23].

## **Avaliação Diagnóstica**

O exame gastrointestinal se destina a demonstrar refluxo gastroesofágico patológico, hipersensibilidade do esôfago ou anomalias esofágicas motoras.

### **Testes de refluxo gastrointestinal:**

(i) *Inibidores da bomba de prótons:* A terapia IBP empírica (o “teste IBP”) é recomendada antes de qualquer teste invasivo para diagnosticar DTNC relacionada à DRGE. As doses de omeprazol usadas no teste IBP variam de

40 mg a 80 mg por dia por 7 a 28 dias [17,21]. Se o escore dos sintomas melhorar em mais de 50-75% com relação aos níveis basais, o teste é considerado positivo. Em outros estudos, a sensibilidade do teste IBP para DTNC relacionada à DRGE varia de 69% a 95%, e a especificidade do teste varia de 67% a 86% [18]. O teste IBP é uma abordagem econômica que reduz significativamente o número de testes diagnósticos invasivos.

*(ii) Monitoramento do refluxo:* o monitoramento do pH esofágico demonstra DRGE patológico em até 62% dos indivíduos com DTNC [9,32]. Um grupo de pacientes pode ter exposição ácida normal, mas ainda ter importante relação temporal entre episódios de refluxo e eventos de dor torácica. Considera-se que esses pacientes têm esôfago hipersensível a ácidos [39].

*(iii) Endoscopia:* A endoscopia digestiva alta revela esofagite de refluxo em 31% dos pacientes com dor torácica não cardíaca [43]. A endoscopia deve ser reservada a pacientes com DTNC e sintomas alarmantes como disfagia, odinofagia, perda de peso ou anemia.

#### **Testes de sensibilidade esofágica:**

*(i) Testes de perfusão de ácido:* Ácido clorídrico infundido no terço médio do esôfago consegue induzir dor torácica. O teste de infusão de ácido é positivo em 10-38% dos pacientes com DTNC [3,32]. A sensibilidade e a especificidade do teste de perfusão de ácido é 57% e 62%, respectivamente [20].

*(ii) Testes de distensão de balão:* Um pequeno balão é colocado no esôfago inferior e inflado até o paciente sentir dor [35]. Richter e col. e outros pesquisadores observaram que a distensão do balão reproduz dor torácica com volumes mais baixos em pacientes com DTNC do que em controles [28,34]. A sensibilidade do teste varia entre 5% e 50% [34].

#### **Testes de mobilidade esofágica:**

*(i) Manometria de alta resolução (MAR)* é o padrão de ouro para o reconhecimento e a classificação de distúrbios de mobilidade esofágica. Uma grande porcentagem (48-64%) de pacientes com acalasia tem dor torácica [12]. Um estudo recente usando MAR demonstrou que pacientes com DTNC e sensíveis a ácidos têm um padrão diferente de hipermobilidade na porção de músculo liso do esôfago [26].

*(ii) Testes farmacológicos provocativos:* Os testes provocativos com edrofônio, ergonovina, betanecol e pentagastrina foram desenvolvidos para identificar pacientes com DTNC de origem esofágica [38]. Em geral, os testes

farmacológicos provocativos são invasivos, associados a eventos adversos, não são padronizados, têm baixa sensibilidade diagnóstica para DTNC e não conseguem prever o desfecho terapêutico.

### **Tratamento da DTNC**

O tratamento da dor torácica não cardíaca é difícil devido à natureza heterogênea do distúrbio.

(i) *Supressão de ácidos*: Vários estudos abertos demonstraram a eficácia da supressão de ácidos com PPIs ou antagonistas dos receptores de histamina H2 após a primeira descrição por DeMeester e col. em 1982 [9]. Desde o primeiro estudo duplo cego controlado por placebo sobre a supressão de ácidos em DTNC por Achem e col. [1,5], estudos controlados semelhantes demonstraram consistentemente a eficácia do tratamento PPI da DTNC.

(ii) *Relaxantes de músculo liso*: Os nitratos, os inibidores da fosfodiesterase-5, os medicamentos anticolinérgicos e os bloqueadores de canais de cálcio têm sido usados no tratamento de DTNC com falta de mobilidade. A maioria dos estudos incluiu pequenos números e poucos foram controlados por placebo, o que impede de obter alguma conclusão sólida sobre a eficácia desses agentes.

(iii) *Antidepressivos tricíclicos (ADTs)*: Alguns estudos clínicos avaliaram o efeito de ADTs na DTNC. Em estudo duplo cego controlado por placebo [4] com 60 pacientes, a imipramina (50 mg) reduziu significativamente os episódios de dor torácica em 52% dos pacientes. Prakash e Clouse [33] demonstraram que 75% dos pacientes com DTNC têm alívio sintomático durante o uso de longo prazo de ADTs por até 3 anos.

(iv) *Inibidores seletivos da recaptação de serotonina*: Em estudo controlado duplo cego de sertralina versus placebo em 30 pacientes com DTNC por 8 semanas, a sertralina reduziu significativamente o escore de dor se comparada ao placebo [42]. No entanto, outro estudo [40] não encontrou diferença entre paroxetina e placebo.

(v) *Inibidores da recaptação de serotonina-adrenalina (IRSA)*: Recentemente, Lee e col. avaliaram velafaxina versus placebo em um estudo duplo cego controlado de DTNC e relataram que 52% dos pacientes tiveram melhora dos sintomas comparado a 4% dos que receberam placebo [27].

(vi) *Outros tratamentos*: Melhora sintomática foi relatada em pacientes com DTNC recebendo adenosina intravenosa e oral. Estudos com amostra pequena demonstraram melhora com injeção endoscópica de toxina botulínica, terapia cognitivo-comportamental e hipnoterapia [22].

## Referências

- [1] Achem SR, Kolts BE, MacMath T, Richter J, Mohr D, Burton L, Castell DO. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42:2138–45.
- [2] Bak YT, Lorang M, Evans PR, Kellow JE, Jones MP, Smith RC. Predictive value of symptom profiles in patients with suspected oesophageal dysmotility. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:392–7.
- [3] Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, Smout AJ. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990;99:1257–64.
- [4] Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411–7.
- [5] Chambers J, Cooke R, Anggiansah A, Owen W. Effect of omeprazole in patients with chest pain and normal coronary anatomy: initial experience. *Int J Cardiol* 1998;65:51–5.
- [6] Cormier LE, Katon W, Russo J, Hollifield M, Hall ML, Vitaliano PP. Chest pain with negative cardiac diagnostic studies. Relationship to psychiatric illness. *J Nerv Mental Dis* 1988;176:351–8.
- [7] Davies HA, Page Z, Rush EM, Brown AL, Lewis MJ, Petch MC. Oesophageal stimulation lowers exertional angina threshold. *Lancet* 1985;1:1011–4.
- [8] Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain: the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083–9.
- [9] DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196:488–98.
- [10] Detre KM, Peduzzi P, Hammermeister KE, Murphy ML, Hultgren HN, Takaro T. Five-year effect of medical and surgical therapy on resting left ventricular function in stable angina: Veterans Administration Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1984;53:444–50.
- [11] Dumville JC, MacPherson H, Griffith K, Miles JN, Lewin RJ. Non-cardiac chest pain: a retrospective cohort study of patients who attended a Rapid Access Chest Pain Clinic. *Fam Pract* 2007;24:152–7.
- [12] Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999;116:1300–4.
- [13] Eslick GD. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:1–23.
- [14] Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: squeezing the life out of the Australian healthcare system? *Med J Aust* 2000;173:233–4.
- [15] Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110–23.
- [16] Fass R, Malagon I, Schmulson M. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:376–80.
- [17] Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161–8.
- [18] Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:389–96.
- [19] Ford AC, Suares NC, Talley NJ. Meta-analysis: the epidemiology of noncardiac chest pain in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:172–80.
- [20] Ghillebert G, Janssens J. Provocation tests versus 24-h pH and pressure measurements. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1141–6.
- [21] Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15–20.
- [22] Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ. Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut* 2006;55:1403–8.
- [23] Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP, Beitman BD. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988;84:1–9.
- [24] Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987;106:593–7.
- [25] Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;57:674–83.
- [26] Kushnir VM, Prakash Gyawali C. High resolution manometry patterns distinguish acid sensitivity in non-cardiac chest pain. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1066–72.
- [27] Lee H, Kim JH, Min BH, Lee JH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Suh YJ, Kim S, Rhee PL. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1504–12.
- [28] Mehta AJ, De Caestecker JS, Camm AJ, Northfield TC. Sensitization to painful distention and abnormal sensory perception in the esophagus. *Gastroenterology* 1995;108:311–9.
- [29] Mellow MH, Simpson AG, Watt L, Schoolmeester L, Haye OL. Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Induction of myocardial ischemia. *Gastroenterology* 1983;85:306–12.
- [30] Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen JE. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms: a follow-up study of functional status. *N Engl J Med* 1980;303:1249–52.
- [31] Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter AM, Jr. Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980;68:813–7.

- [32] Peters L, Maas L, Petty D, Dalton C, Penner D, Wu W, Castell D, Richter J. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988;94:878–86.
- [33] Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999;44:2373–9.
- [34] Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med* 1996;124:950–8.
- [35] Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986;91:845–52.
- [36] Richter JE, Bradley LA, Castell DO. Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1989;110:66–78.
- [37] Richter JE, Dalton CB, Bradley LA, Castell DO. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1987;93:21–8.
- [38] Richter JE, Hackshaw BT, Wu WC, Castell DO. Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985;103:14–21.
- [39] Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457–64.
- [40] Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res* 2010;69:227–35.
- [41] Stahl WG, Beton RR, Johnson CS, Brown CL, Waring JP. Diagnosis and treatment of patients with gastroesophageal reflux and noncardiac chest pain. *South Med J* 1994;87:739–42.
- [42] Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000;140:367–72.
- [43] Voskuil JH, Cramer MJ, Breumelhof R, Timmer R, Smout AJ. Prevalence of esophageal disorders in patients with chest pain newly referred to the cardiologist. *Chest* 1996;109:1210–4.
- [44] Wielgosz AT, Fletcher RH, McCants CB, McKinnis RA, Haney TL, Williams RB. Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: a behavioral phenomenon. *Am Heart J* 1984;108:67–72.

Tradução: Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor-SBED

---