



Dor Crônica Torácica

O Problema Clínico

A dor torácica semelhante à dor da angina, é um sintoma alarmante. É um motivo comum para deslocação à urgência hospitalar e um enorme volume de trabalho para os cardiologistas. A avaliação clínica varia entre investigações simples, tal como eletrocardiogramas (ECG) (tanto em repouso como após exercício) e ecocardiogramas e investigações mais dispendiosas e invasivas, como a angiografia coronária e testes farmacológicos de stress. Em doentes com sintomas recorrentes sem causa óbvia, a avaliação posterior exclui cardiomiopatias, doença microvascular e doenças do pericárdio. No entanto, 10-50% dos doentes com dor torácica semelhante à dor da angina suficientemente grave para justificar investigações cardíacas invasivas, não têm doença cardíaca [30] e são classificados como tendo dor torácica de origem não cardíaca (DTNC).

Epidemiologia e Impacto Económico e Social

A DTNC é frequente no mundo ocidental. Até 30% dos doentes submetidos a angiografia coronária devido a dores torácicas têm artérias coronárias normais [15]. Uma recente meta-análise de 14 tipos de populações, envolvendo 25.000 indivíduos, mostrou uma prevalência combinada de DTNC de 13% (95% CI, 9-16). A prevalência foi idêntica em mulheres versus homens, mas foi significativamente maior em indivíduos que também relataram doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) [19]. Outros fatores de risco incluem obesidade, histórico familiar de DRGE, tabagismo e uso de analgésicos [13]. O prognóstico de doentes com DTNC é favorável. O enfarte do miocárdio ocorre em aproximadamente 1% dos casos [31,44], e a morte por doença cardíaca ocorre em apenas 0,6% após o seguimento de até 10 anos. Pelo contrário, os doentes com doença coronária confinados a um único vaso têm uma taxa de mortalidade de 15% aos 48 meses e 35% em 11 anos [10]. O encargo económico é significativo. Num estudo americano, os custos dos cuidados de saúde foram estimados em mais de EUA \$ 315.000.000 ano, devido a múltiplas consultas, atendimentos de urgência, internamentos e prescrições [36]. Na Austrália, a DTNC é responsável pelo menos por US \$ 30 milhões do orçamento anual da saúde [14].

Características Clínicas de Causas Cardíacas e Esofágicas da Dor Torácica

Em doentes com DTNC, os problemas gastrointestinais, pulmonares, músculo-esqueléticos, infecciosos, relacionados com droga, e psicológicos são consideráveis. No entanto, os problemas esofágicos são considerados como sendo o fator contribuinte mais comum para a dor torácica semelhante à dor da angina de origem não cardíaca [16].

Curiosamente, a história clínica muitas vezes não distingue entre causas cardíacas e esofágicas de dor torácica porque a dor de origem esofágica também pode ser retrosternal, irradiando para os membros superiores, pescoço, maxilares ou região dorsal.

A dor é geralmente descrita como opressiva ou ardor e pode ser desencadeada por deglutição, mas também pelo exercício. Em doentes com angina, a presença de azia ou disfagia pode aumentar a probabilidade de uma condição esofágica subjacente [2], no entanto, aproximadamente 50% dos doentes com dor torácica de causa cardíaca também podem ter azia, regurgitação ou disfagia [7]. Além disso, a doença cardíaca e esofágica podem sobrepor-se; por exemplo, em doentes com doença arterial coronária, o refluxo gastroesofágico pode provocar alterações do segmento ST no eletrocardiograma e dor torácica [29]. Por consequência, a existência de doença cardíaca ou esofágica não pode ser assumida somente a partir do quadro clínico. Apesar destes fatores, os doentes com DTNC são geralmente mais jovens e mais propensos a ter um ECG normal em repouso comparativamente aos doentes com angina cardíaca [11].

Fisiopatologia da DTNC

As causas mais comuns de dor torácica de origem esofágica são DRGE, hipersensibilidade visceral, e dismotilidade esofágica. Destes, a DRGE é a causa mais comum de DTNC esofágica. Testes de pH esofágico demonstraram que cerca de metade dos doentes DTNC tem exposição ácida esofágica anormal [9,41]. A razão devido à qual a exposição ácida esofágica provoca azia nalguns doentes e dor torácica noutros, não está clara. A hipersensibilidade visceral é um fenómeno em que a percepção consciente de estímulos viscerais é reforçada. Doentes com DTNC, comparativamente com os indivíduos de controlo saudáveis, demonstram maiores pontuações em sensação de dor por exposição a uma variedade de estímulos esofágicos, incluindo distensão do balão, infusão de ácido, e estimulação elétrica e térmica [28,35].

Mecanismos propostos por serem responsáveis pela hipersensibilidade do esófago em doentes com DTNC, incluem a sensibilização dos nervos periféricos aferentes (sensibilização periférica) e sensibilização dos neurónios do corno dorsal da coluna vertebral (sensibilização central [25]).

Doentes com distúrbios de motilidade, tais como espasmos sintomáticos difuso-esofágicos e acalásia, podem sentir dor de angina retrosternal, e 30% dos doentes com DTNC apresentam achados manométricos anormais do esófago [8,24]. No entanto, a relação entre os achados manométricos e a dor torácica é complexa. Os doentes são geralmente assintomáticos até ao momento em que as anomalias de motilidade são identificadas. Por fim, a farmacoterapia com fármacos modificadores da motilidade não se correlaciona com melhoria dos sintomas [37]. Vários estudos relatam uma alta incidência de diagnósticos psiquiátricos, tais como distúrbios de pânico, distúrbio de ansiedade generalizada, depressão e distúrbio de somatização, em doentes com DTNC [6,23].

Avaliação Diagnóstica

A investigação gastrointestinal destina-se a demonstrar refluxo gastroesofágico patológico, hipersensibilidade do esófago ou anomalias motoras do esófago.

Testes de refluxo gastroesofágico: (i) *Inibidores da bomba de prótons:* A terapêutica IBP empírica (o "teste com IBP") é recomendada antes de quaisquer testes invasivos para diagnosticar DRGE relacionada com DTNC. As doses de omeprazol usadas no teste de IBP variam de 40 mg a 80 mg por dia durante um período de 7 a 28 dias [17,21]. Se a valorização do sintoma melhora acima de 50-75% em relação à linha de base, o teste é considerado positivo. Em diversos estudos, a sensibilidade do teste para as gamas IBP DRGE relacionados com DTNC variam de 69% a 95%, e a especificidade do ensaio varia de 67% a 86% [18]. O teste com IBP é uma abordagem economizadora de custos que reduz significativamente o número de testes de diagnóstico invasivos. (ii) *Monitorização do refluxo:* monitorização do pH esofágico mostra DRGE patológico em até 62% dos doentes com DTNC [9,32]. Um grupo de doentes pode ter exposição ácida normal, mas assim mesmo tem uma relação temporal significativa entre os episódios de refluxo e eventos de dor torácica.

Estes doentes são considerados como tendo um esôfago ácido-hipersensível [39]. (iii) *Endoscopia:* a endoscopia gastrointestinal revela esofagite de refluxo em até 31% dos doentes com dor torácica não cardíaca [43]. A endoscopia deve ser reservada para doentes com DTNC e sintomas de alarme, incluindo disfagia, odinofagia, perda de peso ou anemia.

Testes de sensibilidade esofágica: (i) *Testes de perfusão de ácido:* infusão de ácido hidrocloreídrico, no terço médio do esôfago, é capaz de induzir dor no peito. O teste de infusão de ácido é positivo em 10-38% dos doentes com DTNC [3,32]. A sensibilidade e especificidade do teste de perfusão ácida é de 57% e 62%, respectivamente [20]. (ii) *Testes de distensão de balão:* um pequeno balão é colocado na parte inferior do esôfago e insuflado até os doentes relatarem dor [35]. Richter et al. e outros cientistas observaram que a distensão do balão reproduz com volumes mais baixos de dor no peito em doentes com DTNC do que nos controlos [28,34]. A sensibilidade do teste varia entre 5% e 50% [34].

Testes de motilidade esofágica: (i) *Manometria de alta resolução (MEAR)* é a melhor referência para o reconhecimento e classificação dos distúrbios da motilidade esofágica. Uma percentagem significativa (48-64%) de doentes com acalásia refere dor torácica [12]. Um estudo recente usando MEAR mostrou que doentes com DTNC sensíveis a ácidos têm um padrão de hipermotilidade distinto, na porção de músculo liso do esôfago [26]. (ii) *Testes farmacológicos provocativos:* testes provocativos com edrofônio, ergonovina, betanecol e pentagastrina foram desenvolvidos para identificar doentes com DTNC de origem esofágica [38]. No geral, os testes farmacológicos provocativos são invasivos, estão associados a eventos adversos, não são padronizados, têm baixa sensibilidade diagnóstica para DTNC, e falham a previsão do resultado terapêutico.

Tratamento da DTNC

O tratamento da dor torácica de origem não cardíaca é um desafio devido à natureza heterogênea da doença.

(i) *Supressão de ácido:* Vários estudos abertos demonstraram eficácia da supressão de ácido com IBP ou antagonistas H₂ dos recetores da histamina, seguindo a descrição inicial de De Meester et al. em 1982 [9]. Desde o primeiro estudo, duplamente-cego, controlado por placebo, de supressão de ácido em DTNC, por Achem et al. [1,5], outros estudos controlados têm demonstrado de forma consistente a eficácia do IBP no tratamento da DTNC. (ii) *Relaxantes musculares:* nitratos, inibidores da fosfodiesterase-5, fármacos anticolinérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio têm sido usados no tratamento da DTNC com dismotilidade. A maioria dos estudos incluíram pequenos números, e poucos foram controlados por placebo, o que impede qualquer conclusão sobre a eficácia desses agentes. (iii) *Antidepressivos tricíclicos (ADTs):* alguns ensaios clínicos avaliaram o efeito dos ADTs na DTNC. Num estudo duplamente-cego, controlado por placebo [4] em 60 doentes, a imipramina (50 mg) reduziu significativamente episódios de dor torácica em 52% dos doentes. Prakash e Clouse [33] demonstraram que 75%

dos doentes com DTNC sentiram alívio sintomático durante o uso prolongado dos ADTs durante 3 anos. (Iv) *Inibidores seletivos da recaptção da serotonina*: Num estudo duplamente-cego, controlado por sertralina versus placebo em 30 doentes com DTNC durante 8 semanas, a sertralina demonstrou uma redução significativa na pontuação da dor comparativamente com o placebo [42]. No entanto, noutro estudo [40] não foram encontradas diferenças entre a paroxetina e o placebo. (V) *Inibidores da Recaptção da serotonina -noradrenalina (IRSNs)*: Recentemente, Lee et al. avaliaram a venlafaxina vs placebo num estudo controlado, duplamente-cego, em doentes com DTNC, relatando que 52% dos doentes apresentaram melhoria dos sintomas, em comparação com 4% dos que tomaram placebo [27]. (Vi) *Tratamentos diversos*: têm sido relatadas melhorias sintomáticas em doentes com DTNC tratados com adenosina por via intravenosa, bem como por via oral. Estudos têm mostrado melhorias 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.
- [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 Psycho 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.