

Origem Esofágica de Dor Precordial em Pacientes Chagásicos com Artérias Coronárias Subepicárdicas Normais

Marcus Vinicius Simões, Roberto Oliveira Dantas, Flávio Hayato Ejima, Ulysses Garzella Meneghelli, Benedito Carlos Maciel, José Antonio Marin-Neto
Ribeirão Preto, SP

Objetivo - Investigar as alterações orgânicas e funcionais de pacientes chagásicos (CH) e não-chagásicos (NCH), com dor precordial.

Métodos - Foram estudados 48 pacientes: 33 CH (56 anos, 50% homens) e 15 NCH (47anos, 25% homens), com dor precordial e artérias coronárias angiograficamente normais. Foram submetidos a estudo radiográfico contrastado do trato digestivo alto, endoscopia digestiva, manometria esofágica no estado basal e após testes provocativos.

Resultados - 1) **Estudo radiológico**: 14 (42%) CH e 4 (27%) NCH apresentaram dilatação esofágica ($p>0,05$). Hérnia hiatal foi documentada em 7 (21%) dos CH e 6 (40%) dos NCH ($p>0,05$). 2) **Endoscopia digestiva**: 15 (45%) CH e 6 (40%) NCH tinham esofagite distal ($p>0,05$). Os casos de esofagite nos NCH ocorreram em portadores de hérnia hiatal (HH), enquanto nos CH apenas 1/3 dos casos de esofagite tinham HH. 3) **Distúrbios motores do esôfago (DME)**: 11 (33%) CH apresentaram DME: acalásia da cárdia em 8 (73%) e espasmo difuso do esôfago em 3 (27%). Entre os NCH, 2 (13%) tinham acalásia da cárdia ($p>0,05$). 4) **Teste de Bernstein** - 5 (15%) CH e 3 (20%) NCH apresentaram positividade ($p>0,05$). Entre os CH com megaesôfago ocorreu 14% de positividade, tendo sido observada em 16% entre os que não apresentavam megaesôfago ($p>0,05$). 5) **Edrofônio endovenoso** - o aumento da amplitude das contrações após infusão da droga foi nitidamente atenuada nos CH ($6,9\pm 12,7\text{mmHg}$) em relação aos NCH ($18,8\pm 21,4\text{mmHg}$) - $p=0,01$. Positividade ao teste só pôde ser observada entre os NCH, em apenas 1 paciente.

Conclusão - Dor esofágica pôde ser provocada com frequência baixa nos CH e comparável à dos NCH.

Palavras-chave: doença de Chagas, dor esofágica, teste de Bernstein, edrofônio

Esophageal Chest Pain in Chagasic Patients with Normal Coronary Arteries

Purpose - To study the chest pain of esophageal origin in chagasic patients (CH) and non-chagasic subjects (NCH) with normal coronary arteries.

Methods - The study comprised 48 patients: 33 CH (age 56 years, 50% male) and 15 NCH (age 47 years, 25% male), with precordial chest pain and normal subepicardial coronary arteries. They were assigned to upper digestive tract radiologic and endoscopic study, esophageal manometric evaluation at baseline and after provocative tests (Bernstein and intravenous edrophonium).

Results - 1) **Radialogic study**: 14 (42%) CH and 4 (27%) NCH had esophageal dilation ($p>0.05$). Hiatal hernia was documented in 7 (21%) CH and 6 (40%) NCH ($p>0.05$). 2) **Digestive endoscopy**: In 15 (45%) CH and 6 (40%) NCH distal esophagitis were seen. In the NCH, esophagitis occurred with hiatal hernia; however only 30% of CH with esophagitis had also hiatal hernia while another 30% had esophageal dilation. 3) **Esophageal motility disorders (EMD)**: 11 (33%) CH showed EMD - 8 with inferior esophageal sphincter achalasia (IESA) and 3 with diffuse esophageal spasm. Among NCH, 2 (13%) had IESA ($p>0.05$). 4) **Bernstein test** - a positive test was seen in 5 (15%) CH and 3 (20%) NCH - $p>0.05$. CH with esophageal dilation had 14% of positive results, while CH without esophageal dilation had 16% - $p>0.05$. 5) **Intravenous edrophonium** - esophageal contraction amplitude enhancement provoked by the drug infusion was clearly attenuated in the chagasic ($6.9\pm 12.7\text{mmHg}$) when compared with the NCH group ($18.8\pm 21.4\text{mmHg}$). A positive test (i.e. chest pain) was obtained in only one patient who was NCH.

Conclusion - Esophageal pain could be elicited at a relatively low and comparable rate in both groups of patients.

Key-words: Chagas' disease, esophageal pain, Bernstein test, edrophonium

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº2), 103-107, 1995

mente prolongado e persistente, apresentando padrões atípicos quando comparados àqueles habitualmente observados na dor anginosa de natureza isquêmica. Por outro lado, existem relatos de ocorrência, nesses pacientes, de dor precordial aguda e intensa, eventualmente associada a alterações transitórias do eletrocardiograma (ECG), e tornando a diferenciação com síndromes coronárias: obstrutivas agudas bastante difícil³. Diversas alterações anatômicas e funcionais têm sido descritas na circulação coronária de pacientes chagásicos e foram revistas recentemente⁴.

Tendo em vista o freqüente acometimento do esôfago na moléstia de Chagas, torna-se lógica a consideração deste órgão como eventual responsável pela gênese desses quadros. De fato, além da visceromegalia característica desta moléstia, alterações inflamatórias do terço distal do esôfago e distúrbios da motilidade do órgão têm sido sugeridos como substrato para aparecimento de manifestações dolorosas precordiais nessa população^{5,6}. Contudo, ainda que já se tenha evidenciado relação causal entre esofagopatia chagásica e síndrome de dor torácica, nenhum estudo clínico prospectivo avaliou a real contribuição da etiologia esofágica na gênese desses sintomas, na população chagásica.

O objetivo deste estudo foi o de investigar prospectiva e cegamente a incidência de alterações orgânicas e funcionais vinculadas à gênese de dor de origem esofágica em chagásicos com precordialgia e artérias coronárias angiograficamente normais, e em não-chagásicos com apresentação clínica semelhante.

Métodos

Foram prospectivamente incluídos 48 pacientes apresentando dor precordial suficientemente relevante para requerer a realização de cinecoronariografia, cujo resultado mostrou artérias coronárias subepicárdicas livres de processo obstrutivo aterosclerótico significativo. Foi utilizado método quantitativo computadorizado para a detecção semiautomática das bordas vasculares, sendo considerado significativo a redução luminal $\geq 50\%$. Espasmo arterial coronariano indutível por teste de hiperventilação foi também descartado em todos os casos. Foram excluídos os portadores de megaesôfago avançado (graus III e IV) e aqueles apresentando outras condições sabidamente associadas às síndromes de dor torácica (colagenoses, espondiloartrose), bem como outra cardiopatia que não a própria da moléstia de Chagas. Os pacientes eram divididos em dois grupos, conforme a presença ou ausência de evidências epidemiológicas/clínicas/sorológicas para doença de Chagas. O grupo chagásico constou de 33 pacientes, com média etária de 56 ± 10 anos (extremos de 36 a 72 anos), sendo 16 do sexo masculino e o grupo não-chagásico de 15, com média etária de 47 ± 10 anos (extremos de 32 e 63 anos), sendo 4 do sexo masculino.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comis-

são de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas - FMRPUSP, tendo sido obtido consentimento por escrito de todos os pacientes incluídos na investigação.

Os pacientes foram submetidos aos exames de avaliação do esôfago. A seriografia do esôfago, estômago e duodeno foi realizada segundo técnicas padronizadas previamente. Na análise das grafias objetivou-se obter informações sobre a dilatação luminal do esôfago e presença de contrações peristálticas anormais e presença de condições predisponentes para doença do refluxo gastro-esofágico, como hérnia do hiato esofágico. A dilatação esofágica foi classificada em 4 graus como sugerido anteriormente²⁵.

A endoscopia digestiva alta foi executada após jejum de 12h, usando-se rotineiramente pré-medicação endovenosa com midazolam 5 a 15mg e a meperidina 5mg com a técnica clássica, sendo todos os exames realizados por um mesmo observador experiente. Atenção especial voltava-se para detecção de alterações estruturais do esôfago associáveis com a presença de dor torácica. Alterações do epitélio do terço distal do esôfago eram especialmente anotadas. O exame era considerado positivo pela verificação de esofagite acompanhada ou não de erosões.

A manometria esofágica foi realizada após jejum de 12h, em posição supina. Utilizou-se uma sonda de polivinil especialmente construída, com 4 lúmens perfundidos por água destilada a fluxo de 0,5ml/min, através de sistema de infusão contínua de baixa complacência. Os canais eram conectados a um transdutor externo de pressão, sendo os registros manométricos feitos em fisiógrafo de 4 canais modelo MK IV - Narco Bio Systems, Narco Scientific. O cateter era introduzido par via nasogástrica até o estômago, procedendo-se a sua retirada de 1 em 1cm, com registros da atividade motora à deglutição de 5ml de água. Desse modo obtinha-se o registro da atividade motora do esfíncter inferior do esôfago (EIE) e do corpo do esôfago. As normalidades da atividade motora, eventualmente encontradas, associáveis à dor precordial esofágica, foram classificadas segundo as condições listadas no quadro I.

Testes provocativos para dor esofágica - Edrofônio - Na mesma sessão do estudo manométrico o cateter era reposicionado com a abertura do canal distal a 1cm acima do EIE. Procedia-se a registro por 5min da atividade motora basal (deglutições a seco, ou espontâneas), seguido por administração de edrofônio. Usou-se a dose de 80mg/kg de Tensylon (Roche), infundido endovenosamente no intervalo de 15s, com registro manométrico contínuo da atividade motora espontânea do esôfago durante os 10min subsequentes. O aparecimento de dor precordial semelhante à que o paciente espontaneamente sentia em situações cotidianas, era considerado como resultado positivo. Foi realizada análise da amplitude das contrações no estado basal e após edrofônio para comparações entre os grupos. Este teste

provocativo foi realizado em apenas 25 chagásicos e 10 não-chagásicos, consecutivamente, devido à limitada disponibilidade do fármaco-teste.

Perfusão ácida no terço distal do esôfago - teste de Bernstein - Após o teste do edrofônio, o canal situado 5cm mais proximalmente à extremidade distal da sonda era usado como via para infusão de solução de ácido clorídrico 0,1 N, com fluxo de 6ml/min durante 15min. A perfusão era iniciada após 5min de registro basal da atividade motora espontânea do órgão. Qualquer sintoma experimentado nessa fase era anotado. Caso o paciente referisse sintoma de dor precordial superponível ao espontaneamente sofrido em ambiente domiciliar, realizava-se infusão de água destilada (como efeito placebo), por 10min. Caso a dor apresentasse regressão, a perfusão com ácido era repetida. Nesse ponto, a reexacerbação da dor conferia positividade ao teste, sendo que sua ausência tornava o teste inconclusivo. A incapacidade de provocar dor durante a 1ª fase de infusão ácida tornava o resultado negativo. Todos os sintomas apresentados pelos pacientes durante o teste eram registrado para correlações posteriores.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste "t" de Student para comparação entre médias, o teste exato de Fischer para teste de homogeneidade de distribuição de freqüências. Foi assumido como significante $p < 0,05$.

Resultados

Dentre os 33 pacientes chagásicos, 14 (42%) apresentavam megaesôfago, 7 deles com grau I e os demais com grau II. Hernia do hiato esofágico foi identificada em 7 (21%) desse grupo. Entre os 15 não-chagásicos, 4 (27%) apresentaram dilatação esofágica, sendo 2 com grau I e os restantes com grau II. Hernia hiatal esofágica foi evidenciada nesse grupo em 6 (40%) pacientes. As diferenças entre as proporções observadas não foram significativas ($p > 0,05$).

Quinze (45%) pacientes chagásicos apresentaram

esofagite distal detectável pela endoscopia digestiva. O mesmo diagnóstico evidenciando-se em 6 (40%) pacientes do grupo não-chagásicos não ocorreu diferença estatística entre essas freqüências. Contudo, as condições clínicas associadas com a esofagite diferiram nos dois grupos (tab. I). Todos os não-chagásicos exibindo esofagite eram portadores de hérnia do hiato esofágico, o refluxo sendo considerado como responsável pelo processo inflamatório. Em contraposição, apenas 1/3 dos chagásicos portadores de esofagite apresentava hérnia de hiato, enquanto igual proporção destes doentes exibia dilatação esofágica associada à doença inflamatória do esôfago, e nos restantes não se conseguiu identificar a causa subjacente.

Entre os pacientes chagásicos, 11 (33%) exibiam anormalidades da atividade motora do esôfago classicamente associadas com o desenvolvimento de dor precordial (quadro I). Assim, espasmo difuso do esôfago isolado em 3 (27%) e acalasia da cárdia isolada em 6 (54%) pacientes e associação dos dois distúrbios foram observados em 2 (19%) pacientes. No grupo dos não-chagásicos encontrou-se apenas 2 portadores de acalasia da cárdia (13%).

Cinco (15%) pacientes chagásicos e 3 (20%) não-chagásicos apresentaram positividade ao teste de Bernstein, diferença não-significante estatisticamente. Adicionalmente, os pacientes chagásicos foram subdivi-

dados conforme a presença de megaesôfago (14-42%), com 14% de positividade ao referido teste; naqueles chagásicos sem dilatação esofágica o teste foi positivo em 16% dos casos, também não ocorrendo diferença estatisticamente significativa.

Entre os chagásicos não se observou positividade ao edofrônio endovenoso, enquanto nos não-chagásicos, 1 (6%) apresentou dor durante o efeito deste fármaco. A diferença entre os dois grupos não obteve significância estatística.

A amplitude média da pressão intraluminal desenvolvida pelas contrações esofágicas em situação basal (previamente ao edrofônio), mostrou-se semelhante entre os chagásicos ($38,4 \pm 19,8$ mmHg) e os não-chagásicos ($44,0 \pm 18,0$ mmHg) - $p=0,45$. O efeito máximo do edrofônio, causando aumento da amplitude das contrações, foi observado nos primeiros 5min após sua administração em ambos os grupos. Registrou-se incremento médio significativo ($p=0,006$) na amplitude, de $6,9 \pm 12,7$ mmHg, entre os chagásicos. O valor médio do incremento na amplitude das contrações verificado no grupo de não-chagásicos foi de $18,8 \pm 21,4$ mmHg, também com significância estatística ($p=0,01$). A diferença entre os valores médios para os dois grupos mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,023$) (tab. II).

Discussão

Seria lógico esperar que, devida à vigência de condições próprias para a estase, os chagásicos fossem mais acometidos do que os controles, por doença inflamatória esofágica. Entretanto, essa experiência não se confirmou nesta pesquisa, os resultados revelando graus muito semelhantes de morbidade nos dois grupos, em torno de 40%, quanto à esofagite. Este aspecto decorreu, muito provavelmente, de dois fatores sinergicamente atuantes: 1°) pela incidência de esofagite de refluxo notadamente elevada no grupo não-chagásico; 2°) pelo aspecto documentado anteriormente em outras investigações, do efeito protetor contra o refluxo gastroesofágico desempenhado pela acalasia da cárdia. O distúrbio na abertura do esfíncter inferior do esôfago, ao mesmo tempo que impõe dificuldade à progressão do bolo alimentar, tendendo à esofagite de estase, diminui a possibilidade de ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico^{7,8}. Como se poderia prever, os distúrbios motores do esôfago apresentaram uma tendência nítida para maior incidência no grupo chagásico, que não alcançou significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de não-chagásicos estudados. Ainda que a análise comparativa com o grupo não-chagásico fosse parcialmente prejudicada pela casuística escassa, foram notadas adicionalmente diferenças na incidência dos diversos padrões de disfunção motora, relativamente ao grupo de chagásicos, em estudos relatados na literatura médica^{9,12}. Assim, Katz e col⁹ relataram 28% de incidência de distúrbios da motilidade esofágica (DME) entre 910 pacientes estuda-

dos consecutivamente para avaliação de dor precordial não-cardíaca. Nesta série e em outras análogas, o esôfago em quebra-nozes foi o DME mais comum, ocorrendo em 48% dos casos, espasmo difuso do esôfago em 10% e acalásia da cárdia em apenas 2% dos casos. Na presente casuística de chagásicos, o esôfago em quebra-nozes não foi identificado em qualquer oportunidade, enquanto a acalásia da cárdia foi encontrada em 73% dos casos com disfunção motora do esôfago, tendo o espasmo difuso do esôfago contribuído com 27% desses. Tais resultados contrastam nitidamente com os estudos citados acima. A predominância da acalásia da cárdia e de contrações aperistálticas no corpo do esôfago, entre os padrões de DME nos chagásicos, já foi salientada previamente^{13,14}. Tais resultados refletem, provavelmente, a forma particular de acometimento motor do órgão na doença de Chagas, conseqüente à de população neuronal. Contudo, é relevante salientar ainda a comprovação, obtida na presente investigação, de que chagásicos com dor precordial não-cardíaca não diferem quanto aos padrões dos DME, quando comparados com a população chagásica em geral.

É importante ressaltar que, na abordagem diagnóstica diferencial da dor precordial, a documentação de esofagite ou de distúrbios motores esofágicos, indigita fortemente este órgão como provável sítio de origem deste sintoma. Os resultados de diferentes testes provocativos, ou de monitorização de 24h, alcançam graus variados de positividade nos pacientes assim selecionados, estabelecendo-se a definição etiopatogênica mediante a comprovação da relação causal com o sintoma^{15,28}. Nesta investigação, observou-se tendência para que a morbidade geral do esôfago fosse maior nos chagásicos. Paradoxalmente, os resultados do teste de Bernstein não corresponderam às expectativas lógicas de uma maior positividade neste grupo, observando-se mesmo uma tendência a predomínio entre os não-chagásicos. A explicação de tal resultado pode residir em uma das hipóteses abaixo.

O teste de Bernstein provoca dor mediante a ação ácida sobre químio-receptores da mucosa esofágica, estímulo de mecano-receptores pela distensão da luz do órgão, e isquemia da parede do esôfago pela compressão dos vasos intramurais. Esses mecanismos são bastante adequados para portadores de sintomas devidos à doença do refluxo gastroesofágico. Contudo, o mesmo pode não se aplicar para moléstia de Chagas. Uma vez que este relato de uso do teste de Bernstein em chagásicos com dor precordial é inédito, não podendo ser referendado por qualquer padrão-ouro, é plausível considerar-se que os efeitos pelos quais este teste atuaria possam ser inadequados para provocação de dor nesta população.

O teste de Bernstein seria adequado como provocativo de dor esofágica em pacientes chagásicos, mas os resultados indicariam que o acometimento esofágico próprio da moléstia de Chagas, não constitua uma muito relevante causa de dor precordial originada neste órgão.

Essa assertiva baseia-se na superposição dos resultados do teste de Bernstein chagásicos e não-chagásicos, bem como no índice comparável de positividade do teste de Bernstein verificado nos chagásicos com e sem megaesôfago. Para melhor apreciação desse resultado é necessário considerar-se os eventuais efeitos da desnervação esofágica sobre a sensibilidade dolorosa desta viscera. Ainda que estudos detalhados da alteração da nocicepção visceral na doença de Chagas não tenham sido realizados, relato preliminar de Ejima e col²⁹, usando distensão esofágica gradual par balão^{30,31} mostraram diferenças significativas quanta à ocorrência de provocação de dor precordial. Enquanto apenas 48% dos pacientes chagásicos desenvolvem dor, este sintoma foi avocado em 93% dos controles. Além disso, o volume provocador de dor nos chagásicos foi significativamente maior do que nos controles, 15±4 e 10±3ml respectivamente. Os autores concluíram pela perda da sensibilidade esofágica como fator provavelmente implicado na gênese dos resultados encontrados. Desse modo é possível que os baixos índices de provocação de dor pelo teste de Bernstein constatados na presente investigação, apesar da elevada morbidade esofágica, reflitam a presença desta alteração nociceptiva.

O edrofônio é um agente anticolinesterásico estimulante da atividade motora esofágica por aumento da concentração de acetilcolina na place mioneural. Acredita-se que o aumento da atividade motora esofágica promovido pelo edrofônio cause sensação dolorosa nos indivíduos susceptíveis, ainda que estes não possam ser discriminados dos não-responsivos com base na análise do padrão da resposta motora. Esse teste tem sido usado rotineiramente na avaliação da dor possivelmente de origem esofágica, tendo sido relatada positividade em torno de 20% dos casos^{16,17,21}. Na presente investigação a frequência de positividade observada nos pacientes não-chagásicos foi nitidamente inferior a esses índices. Tal fato pode ser explicado considerando-se o número reduzido de indivíduos estudados nesse grupo. Além disso, recentemente foram identificados fatores vinculados ao modo de aplicação do teste, potencialmente responsáveis por intensa variabilidade nos resultados obtidos³². Estes fatores são imponderáveis, e tornam inviável a comparação dos resultados obtidos em diferentes laboratórios.

Por outro lado, a complete ausência de positividade deste teste nos chagásicos deve ser avaliada à luz da resposta motora provocada pelo fármaco. Observa-se que o efeito sobre a atividade motora dos pacientes chagásicos foi marcadamente reduzido quando comparado ao avocado nos não-chagásicos. Isso decorre provavelmente da depopulação neuronal, própria do processo lesivo da esofagopatia chagásica, que reduz a quantidade de acetilcolina disponível na placa mioneural e, conseqüentemente, atenuaria o efeito pleno da droga sobre a musculatura esofágica.

Em síntese, os pacientes chagásicos exibiram graus semelhantes de morbidade esofágica, comparativamente

aos não-chagásicos. Ainda assim, a dilatação do órgão e a elevada incidência de distúrbios motores esofágicos apontavam no sentido da comprovação da origem esofágica da dor precordial em grande número desses doentes. Tais expectativas não se consubstanciaram sob a perspectiva da aplicação do teste de Bernstein. Este aparente paradoxo provavelmente reflete alteração da nocicepção visceral secundária à desnervação aferente do órgão. Também, o teste do edrofônio mostrou-se ineficaz na provocação de dor precordial em chagásicos, não devendo ser incluído na retina investigacional destes doentes.

Referências

1. Amarin DS, Manço JC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA - Clínica: forma crônica cardíaca. In: Brener Z, Andrade Z - Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1979.
2. Hagar JM, Rahintoola SH - Chagas' heart disease in the United States. N Engl J Med 1991; 3225: 763-8.
3. Feit A, El-Sherif N, Korostoff S - Chagas' disease masquerading as coronary artery disease. Arch Intern Med 1983;143: 144-5.
4. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM et al - A circulação coronária na cardiopatia chagásica crônica. Rev Soc Cardiol Est SP 1994; 4: 156-62.
5. Rezende JM - Clínica: manifestações digestivas. In: Brener Z, Andrade Z - Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1979; 313-61.
6. Raia AA - Megaesôfago. In: Manifestações Digestivas da Moléstia de Chagas. São Paulo, Savier 1983; 109-17.
7. Holloway RH, Wyman JB, Dent J - Failure of transiente lower oesophageal sphincter relaxation in response to gastric distension in patients with achalasia: evidence for neural mediation of transient lower oesophageal sphincter relaxations. Gut 1989; 30: 762-7.
8. Matsuda NM - Refluxo gastroesofágico avaliado por método cintilográfico no período pós-prandial imediato em indivíduos normais e chagásicos crônicos sob o efeito do dinitrato de isossorbitol. Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1991.
9. Katz PO, Dalton CB, Richter JE et al - Esophageal testing of patients with non-cardiac chest pain and/or dysphagia. A'm Intern Med 1987; 106: 594.
10. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochowski GE, O'Drobinak J - Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. Ann Surg 1982; 196: 488-97.
11. Lee CA, Reynolds JC, Ouyang A, Baker L, Cohen S - Esophageal chest pain. Dig Dis Sci 1987; 32: 682-8.
12. Van Dorpe A, Piessens J, Willems JL, De Geost H - Unexplained chest pain with normal coronary arteriograms. A follow-up study. Cardiology 1987; 74: 436-43.
13. Dantas RO, Modena JLP, Bellucci AD - Correlação entre resultados de endoscopia, mamometria e radiologia em pacientes com doença de Chagas. Gastroenterol Endosc Digest 1986; 5: 71 -6.
14. Dantas RO, Godoy RA, Padovan W, Meneghelli UG, Oliveira RB - A contratilidade do esôfago na esofagopatia chagásica. Gastroenterol Endosc Digest 1983; 2: 26-8.
15. Richter JE - Abordagem prática do diagnóstico da dor torácica inexplicável. In: Clínicas Médicas da América do Norte, Interlivros 1991; 5:1233-8.
16. Meneghelli UG, Martinelli ALC - Dor torácica de origem esofágica: seqüência propedêutica. In: Controvérsia em Gastroenterologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1990.
17. De Caestecker JS, Blackwell JN, Brown J, Heading RC - The oesophagus as a cause of recurrent chest pain: Which patients should be investigated and which test should be used? Lancet 1985;11: 43-6.
18. Little AG - The esophagus: The neglected chest organ? Chest 1987; 92: 774-5.
19. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Wu WC, Castell DO, Richter JE - Acid perfusion test: Does it have a role in the assessment of non cardiac chest pain? Gut 1989; 30: 305-10.
20. Mellow MH, Simpson AG, Watt L, Schoolmeester L, Haye OL - Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Gastroenterology 1983; 85: 306-12.
21. De Caestecker JS, Pryde A, Heading RC - Comparison of intravenous edrophonium and oesophageal acid perfusion during oesophageal manometry in patients with non-cardiac chest pain. Gut 1988; 29: 1029-34.
22. Bernstein LM, Baker LA - A clinical test for esophagitis. Gastroenterology 1958; 34: 760-81.

-
23. Koch KL, Davdson Jr WR, Day FP, Spears PF, Voss SR - Esophageal dysfunction and chest pain in patients with mitral valve prolapse. A prospective study utilizing provocative testing during esophageal manometry. *Am J Med* 1989; 86: 32-8.
 24. Richter JE, Castell DO - 24 hour ambulatory oesophageal motility monitoring: How should motility data be analysed? *Gut* 1989; 1040-7.
 25. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO - The symptom index: A clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroent* 1988; 83: 358-61.
 26. Michelson NH, Nassiff M, Tacla M, Santos LF, Pontes JF - Holter de pH esofágico: novo exame auxiliar no diagnóstico diferencial da dor precordial. *Arq Bras Cardiol* 1987; 48: 379-81.
 27. Janssens J, Vantrappen G, Ghillebert G - 24-hour recording of esophageal pressure and pH in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterol* 1986; 90: 1978-84.
 28. Smout AJPM, Breumelhof R - Combined 24-hour recording of esophageal pH and pressure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 98S-103S.
 29. Ejima FH, Dantas RO, Simões MV, Marin-Neto JA, Meneghelli UG - Intraesophageal balloon distension test in Chagas' disease patients with noncardiac chest pain. *Annals*, 4th International Congress of International Organization for Statistical Studies on Disease of the Esophagus. Paris 1993.
 30. Barish CF, Castell DA, Richter JE - Graded esophageal balloon distension: A new provocative test for noncardiac chest pain. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1292-8.
 31. Clouse RE, McCord GS, Lustman PJ, Edmundowicz SA - Clinical correlates of abnormal sensitivity to intraesophageal balloon distension. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1040-5.
 32. Rose S, Achar E, Fal GW, Flesher B, Revta R - Interaction between patient and test administrator may influence the results of edrophonium provocative testing in patients with noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 204.
-