

Clinical evidence on visceral pain. Systematic review

Evidência clínica sobre dor visceral. Revisão sistemática

Durval Campos Kraychete¹, José Tadeu Tesseroli de Siqueira², João Batista Garcia³, Rioko Kimiko Sakata⁴, Ângela Maria Sousa⁵, Daniel Ciampi de Andrade⁶, Telma Regina Mariotto Zakka⁷, Manoel Jacobsen Teixeira⁷ e Diretoria da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor de 2015

DOI 10.5935/1806-0013.20170014

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Visceral pain is induced by abnormalities of organs such as stomach, kidneys, bladder, gallbladder, intestines and others and includes distension, ischemia, inflammation and mesenteric traction. It is responsible for physical and psychic incapacity, absenteeism and poor quality of life. This study aimed at discussing major aspects of visceral pain with regard to prevalence, etiology and diagnosis.

CONTENTS: According to Evidence-Based Medicine concepts, visceral pain etiology, diagnosis and prognosis were reviewed in LILACS, EMBASE and Pubmed databases. Therapeutic studies were not selected. The following terms were used as search strategy: (“visceral pain”[MeSH Terms] OR (“visceral”[All Fields] AND “pain”[All Fields]) OR “visceral pain”[All Fields]). Only studies published in Portuguese, English or Spanish were included. Narrative reviews with opinionated content and specific therapeutic procedures of medical specialties were excluded. Studies on visceral pain related to heart, cancer and musculoskeletal diseases and pregnancy were also excluded.

CONCLUSION: Visceral pain is a heterogeneous condition where most frequent presentation is abdominal pain in the course of irritable bowel syndrome. Other diseases induce visceral pain and adequate diagnosis is critical for effective treatment.

Keywords: Chronic pain, Systematic review, Visceral pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor visceral é causada por anormalidades de órgãos como o estômago, rim, bexiga, vesícula biliar, intestinos ou outros e inclui distensão, isquemia, inflamação e tração do mesentério. É responsável por incapacidade física e psíquica, absenteeismo do trabalho e má qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da dor visceral relacionados a prevalência, etiologia e diagnóstico.

CONTEÚDO: Foram revisados segundo os preceitos da Medicina Baseada em Evidência os enfoques etiológicos, diagnóstico e prognóstico da dor visceral nas bases de indexações biomédicas, LILACS, EMBASE e Pubmed. Não foram selecionados os estudos terapêuticos. Utilizou-se como estratégia de busca os termos: («visceral pain»[MeSH Terms] OR (“visceral”[All Fields] AND “pain”[All Fields]) OR “visceral pain”[All Fields]). Somente foram incluídos os estudos publicados em português, inglês ou espanhol. Foram excluídas as revisões narrativas de conteúdo opinativo e procedimentos terapêuticos específicos das especialidades médicas. Também foram excluídos os estudos sobre dor visceral relacionada às doenças do coração, neoplásicas, musculoesqueléticas e a gestação.

CONCLUSÃO: A dor visceral é uma condição heterogênea, cuja apresentação mais frequente é de dor abdominal no curso de síndrome do intestino irritável. Outras doenças cursam com dor visceral e o diagnóstico adequado é fundamental para o tratamento eficaz.

Descritores: Dor crônica, Dor visceral, Revisão sistemática.

INTRODUÇÃO

A *International Association for The Study of Pain* (IASP), atualizou em 2011 a taxonomia e identificação da dor visceral entre as condições crônicas de acordo com a localização anatômica nas vísceras do abdômen, tórax e pescoço¹.

A dor visceral é caracterizada por uma percepção subjetiva dolorosa localizada na região abdominal ou torácica, podendo ser referida em estruturas somáticas. Estabelecer um diagnóstico é, portanto, difícil, especialmente se a dor é de longa data, recorrente e sem uma anomalia fisiopatológica específica.

A dor visceral crônica funcional é uma das causas mais comuns de morbidade na população geral. O termo dor visceral crônica funcional (DVCF) e distúrbios gastrointestinais funcionais (DGIF) possuem definições diferentes:

- DVCF é definida como uma dor originada de órgãos internos (visceral), como estômago, rim, vesícula biliar e outros, com dura-

1. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

2. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal do Maranhão, SP, Brasil.

4. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

5. Instituto do Câncer Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil.

6. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

7. Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 01 dezembro de 2015.

Aceito para publicação em 03 de fevereiro de 2017.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Cognos - Educação em Saúde - www.cognos.med.br e Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor.

Endereço para correspondência:

Rua Rio de São Pedro, 327 – 403 – Bairro da Graça

40150-350 Salvador, BA, Brasil

E-mail: dkt@terra.com.br

ção superior a 3 meses. O termo funcional descreve um sintoma ou um complexo de sintomas na ausência de qualquer anormalidade estrutural ou tecidual.

• DGIF é definida como uma desordem do sistema digestório no qual os sintomas não podem ser explicados pela presença de alterações estruturais ou teciduais, baseado nos sintomas clínicos.

As causas de dor visceral dependem da natureza do estímulo desencadeante. As características do sintoma são: 1) início abrupto; 2) dor difusa e de difícil localização, mais frequentemente percebida ao longo da linha média do tronco; 3) dor referida em tecidos superficiais; 4) presença de hiperalgesia; 5) ativação de respostas motoras, autonômicas e afetivas². Outros autores acrescentaram mais algumas características: 1) não é evocada por todas as vísceras (órgãos sólidos como fígado, rins, parênquima pulmonar não são sensíveis à dor); 2) não está sempre associada à lesão visceral. Um estímulo de baixo limiar pode provocar ativação de aferentes sensitivos da víscera, como a pressão gasosa intraluminal; 3) é referida em outros locais, provavelmente relacionada à convergência das fibras nervosas viscerais e somáticas ao se conectarem no corno dorsal da medula espinhal³.

Baseada na importância do tema, a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), em 2013, que foi o ano internacional do combate à dor visceral, procurou reunir material de melhor qualidade científica para sensibilizar pesquisadores, clínicos e gestores dos sistemas de saúde para o impacto e as consequências da falta de diagnóstico e tratamento adequado dessa síndrome.

O presente documento atualiza os dados das revisões sistemáticas nas bases de dados Pubmed, EMBASE e LILACS, sobre Dor Visceral realizadas pela SBED no ano de 2013. O objetivo deste estudo está restrito à publicação de artigos indexados somente como dor visceral.

CONTEÚDO

Foram revisados segundo os preceitos da Medicina Baseada em Evidência os enfoques etiológico e prognóstico da dor visceral nas duas maiores bases de referências biomédicas, Pubmed e EMBASE, e na base LILACS por ser a base de dados com maior número de publicações brasileiras. Não foram incluídos na busca os estudos originais do tipo diagnóstico ou terapêutico sobre as peculiaridades das diferentes especialidades com área de atuação relacionada ao tema, que se afastam do interesse dos aspectos informativos e educacionais em geral. Embora artigos originais sobre diagnóstico e terapia não tenham sido incluídos na busca principal dessa revisão, foi realizada busca complementar no Pubmed para recuperar revisões sistemáticas de estudos diagnósticos e terapêuticos sobre os principais e mais frequentes tipos de dor visceral. A estratégia de busca contemplou os descritores referentes à dor visceral quanto a educação em saúde, disseminação da informação, participação do paciente, educação do paciente, preferência do paciente, assistência centrada no paciente, avaliação de resultados, aspectos etiológicos e prognósticos.

Somente foram incluídos os estudos publicados em português, inglês ou espanhol. Foram excluídas as revisões narrativas de conteúdo opinativo, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos específicos das especialidades médicas, por exemplo, consequências clínicas de intervenções cirúrgicas, tratamento hormonal, antibioticoterapia, bloqueadores alfa-adrenérgicos, ablação por radiofrequência, imu-

nobiológicos, bloqueios de plexos neurais, estimulação magnética transcraniana, mielotomia, injeção de toxina botulínica, acupuntura, homeopatia e práticas alternativas. Também foram excluídos os estudos sobre dor visceral relacionados às doenças do coração, às neoplásicas, às musculoesqueléticas e à gestação.

Para a busca complementar no Pubmed foi utilizada a seguinte estratégia: (“visceral pain”[MeSH Terms] OR (“visceral”[All Fields] AND “pain”[All Fields]) OR “visceral pain”[All Fields]) AND (“2013/01/01”[PDAT]: “2015/11/30”[PDAT]). A qualidade científica das publicações foi avaliada como A (alta), B (moderada), C (baixa), D (muito baixa) pelo sistema GRADE⁴.

Para avaliar a proporção de estudos sobre dor foram considerados os termos visceral, somática, neuropática e psicogênica. Foram encontradas 16.337 citações até 2013. Adicionando o filtro que corresponde aos trabalhos mais recentes do período de 1/1/2013 até 30/11/2015 obteve-se 4.461 citações, sendo a dor visceral a segunda mais estudada entre as quatro. Na figura 1 se observa um aumento do número de publicações no período recente em comparação com a dor somática e psicogênica, embora a dor neuropática tenha sido a que mostrou maior crescimento em número de citações, provavelmente pelo interesse das indústrias produtoras de fármacos.

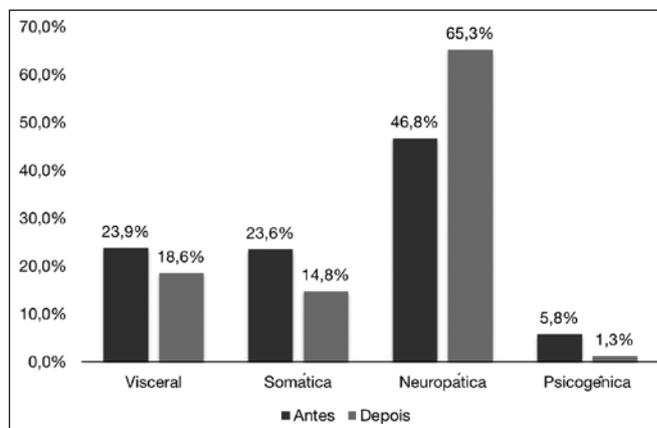


Figura 1. Citações na base de dados Pubmed, segundo o tipo de dor, antes e depois de janeiro de 2013

Na primeira busca, em 2013, foram selecionados 105 artigos científicos das 1.793 citações recuperadas. Destas, 37 citações foram selecionadas pelo grupo para dar continuidade ao processo. A síntese da evidência correspondeu à avaliação de 34 artigos em texto integral, apresentados no formato citação bibliográfica em estilo Vancouver, qualidade da publicação avaliada pelo sistema GRADE e o texto dos principais resultados no idioma originalmente utilizado no artigo ou traduzido para o português. Foram excluídos 15 artigos em crianças e latentes e nove artigos de baixa qualidade por decisão do grupo de especialistas. Foram considerados, então, 10 para descrição.

Do mesmo modo, nesses últimos três anos foram recuperadas 1.106 citações, que correspondem a 20% do total de 5.541 citações sobre dor visceral indexada desde 1956. A seguir será apresentada a síntese qualitativa e descritiva das evidências de 29 artigos que preencheram os critérios de inclusão e de mais 10 da primeira busca sistemática. A heterogeneidade dos estudos obtidos impossibilitou qualquer síntese quantitativa do tipo metanálise.

DOR ABDOMINAL CRÔNICA E SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII)

Uma revisão sistemática de 14 estudos sobre a prevalência de dor abdominal crônica observada no atendimento primário constatou que a frequência média agrupada de consultas por esse tipo de queixa é de 2,8%. Em cerca de um terço dos pacientes a causa subjacente da dor abdominal não pôde ser especificada. As etiologias mais comuns foram gastroenterite (7,0-19,2%), SII (2,6-13,2%), causa urológica (5,3%) e gastrite (5,2%). Cerca de 1 em cada 10 pacientes apresentou uma doença aguda do tipo apendicite (1,9%), diverticulite (3,0%), neoplasia (1,0%), doença biliar ou de pâncreas (4,0%) que necessitou de tratamento imediato⁵ (A).

Outro estudo realizado no Canadá com 2.382 pacientes que apresentavam dor crônica mostrou que a dor visceral correspondeu a 5,4% da amostra. Entre os 128 pacientes com dor visceral, os diagnósticos etiológicos foram endometriose, SII, pancreatite crônica, angina refratária, vulvodínia, síndrome pós-colecistectomia e dor pós-herniorrafia⁶. A dor visceral acometeu indivíduos com média de idade de 44 anos e esteve associada com frequência a sintomas depressivos. Por outro lado, uma revisão de 58 estudos epidemiológicos, envolvendo 196.472 crianças entre 4 e 8 anos sugere uma prevalência global da ordem de 13% (IC^{95%} 12-15%) de dor abdominal. A SII foi a relatada com maior frequência, com cerca de 9% (IC^{95%} 6-12%). As taxas mais elevadas foram relatadas na América do Sul e Ásia, com o valor aproximado de 16%, em comparação com 10% na Europa. A dor visceral do abdômen acometeu mais o sexo feminino e esteve associada com a presença de ansiedade, transtornos depressivos, estresse e eventos traumáticos⁷ (A).

Também, a SII foi de ocorrência comum entre 120 estudantes da Universidade de Varsóvia, do sexo feminino, com idades entre 19 e 27 anos. Dor ou desconforto abdominal ocorreu com maior frequência no grupo de estudantes que consideraram como baixa a sua prática de atividade física e foi razão de absenteísmo na escola ou no trabalho⁸ (B).

É importante lembrar que a prevalência da SII depende da população estudada. Uma metanálise de estudos epidemiológicos estima prevalência global de 11,2%, sendo menor no sudeste asiático e Índia. Os fatores de risco são múltiplos, tais como ser do sexo feminino e a presença de depressão, estresse pós-traumático, estresse da vida cotidiana, história familiar e epidemias de gastroenterite bacteriana⁹ (B). Também, a manifestação precoce de sintomas gastrintestinais, nível socioeconômico na infância, pré-natal, trauma na infância, bem como de reforço e modelagem do comportamento de doença (comportamental) são potenciais fatores de risco¹⁰ (A).

SII é um distúrbio funcional do trato gastrintestinal caracterizado por desconforto no abdômen, dor e mudança do hábito intestinal, muitas vezes associado com distúrbios psicológicos ou psiquiátricos. O desenvolvimento da síndrome pode estar relacionado com a resposta do organismo ao estresse e à interação entre a percepção visceral e a motilidade do intestino. Além disso, pode haver alteração dos receptores da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)¹¹ (C) e reduções regionais na substância cinzenta do córtex cingulado anterior e insular. Ao lado disso, as alterações neuroplásticas em pacientes do sexo feminino foram relacionadas com a gravidade dos sintomas¹² (A), favorecendo a hipótese de que pessoas do sexo feminino apresentam conectividade mais

forte das redes cerebrais relacionadas com as regiões pré-frontais moduladoras do córtex medial e dorsolateral¹³ (A). Do mesmo modo, em um modelo de medo com diferentes estímulos visuais condicionantes e com dor retal como estímulo não condicionante, foram comparados, com apoio da ressonância nuclear funcional, homens e mulheres saudáveis com relação a respostas neurais durante a aprendizagem visceral aversiva, na extinção e com a reativação ou restabelecimento da memória do medo. A resposta positiva ao estímulo condicionante provocou maior reativação do hipocampo, tálamo e cerebelo em mulheres. Esse fato sugere diferenças entre os sexos quanto aos processos neurais mediadores da aprendizagem visceral aversiva, sendo que o reforço de reativação do traço anterior de memória do medo nas mulheres poderia justificar a predominância do sexo feminino entre os portadores de dor visceral crônica no abdômen¹⁴ (A).

Por outro lado, na SII podem ocorrer anormalidades específicas no funcionamento do teste da rede de atenção, ansiedade, hipervigilância, e hipersensibilidade visceral¹⁵ (B). Desse modo, o transtorno de ansiedade pode provocar hipersensibilidade visceral¹⁶ (D) e fatores psicológicos aumentaram a percepção de sensações dolorosas apenas nos pacientes hipersensíveis em testes de insuflação intestinal¹⁷ (B).

Dor crônica, dor abdominal crônica e SII estão associadas a um aumento na comorbidade psiquiátrica. Em populações com dor crônica, há um aumento significativo do risco de depressão e ansiedade, independentemente da localização da dor. Em relação à SII, há mais de 20 estudos que medem a sobreposição entre SII e transtornos psiquiátricos. Os autores concluíram que cerca de metade dos pacientes com SII satisfazem os critérios para um ou mais transtornos psiquiátricos. Além disso, a prevalência de transtornos psiquiátricos comórbidos é maior entre pacientes que buscam atenção em hospitais, onde até 90% sofrem de transtornos psiquiátricos. Os dados indicam que nenhuma desordem psiquiátrica está unicamente associada com a SII, mas que as condições comórbidas mais comuns são a depressão, seguida pelo distúrbio de ansiedade generalizada. A SII é marcada, então, por uma alta carga de comorbidade psiquiátrica. Vários dos estudos analisados descobriram que as taxas de comportamento suicida em dor abdominal crônica foram aumentadas mesmo após o controle de comorbidade psiquiátrica. A depressão é, talvez, o previsor mais poderoso do comportamento suicida através de uma variedade de populações, incluindo grupos com dor crônica; no entanto, ele não é o único previsor psicossocial significativo. A dor abdominal crônica e a SII são conhecidas por afetar significativamente uma ampla gama de variáveis de qualidade de vida, incluindo sintomas extraintestinais de estresse crônico e «exaustão vital», por isso é provável que isso também esteja ligado ao aumento do comportamento suicida¹⁸ (C).

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E DOENÇAS ASSOCIADAS

Em relação às condições específicas de comorbidades somáticas da SII tem-se:

Fibromialgia: a associação entre SII e fibromialgia (FM) tem sido estudada mais do que qualquer outra comorbidade. A FM ocorre em aproximadamente 32,5% (intervalo de 28-65%) de pacientes com SII, e a SII ocorre em um valor estimado de 48% (intervalo 32-77%) de pacientes com FM.

Síndrome da fadiga crônica (SFC): a prevalência da SFC na população em geral tem sido estimada em 0,4 %. Seis estudos examinaram a presença de SII em pacientes com fadiga crônica e relataram um elevado grau de sobreposição, variando de 35 a 92% (média de 51%). O único estudo até hoje para informar sobre a prevalência de SFC em pacientes com SII concluiu que 14% relataram diagnóstico de SFC.

Dor pélvica crônica: a SII é uma comorbidade comum, afetando 29-79% (média 49,9%) das mulheres com dor pélvica crônica.

Disfunção da articulação temporomandibular: SII esteve presente em 64% das 25 pacientes da dor na articulação temporomandibular (ATM) e dor na ATM ocorreu em 16% dos 270 pacientes com SII.

Outros distúrbios: A SII foi relatada por 30,2 % dos 2.045 entrevistados com cistite intersticial, em comparação com a prevalência da SII na população de 9,4%. Constatou-se que 38% de pacientes com SII relataram dor nas costas, 18% síndrome pré-menstrual, e 10% dismenorrea; todas essas taxas de incidência são significativamente mais elevadas do que as de outros pacientes com distúrbios gastrointestinais. A SII foi comum entre as referências ginecológicas, em pacientes com dispareunia (52,4%), dismenorrea (50%), sintomas urinários (44,4%), e hemorragia não menstrual (40%). A taxa global de pacientes com SII na amostra de 798 pacientes de ginecologia foi de 37,3 %, significativamente mais elevada do que a observada em pacientes com doença de pele, orelha, nariz ou garganta. A SII ocorreu em 22,7% dos indivíduos que tinham hiperresponsividade brônquica.

Sintomas de comorbidade não gastrointestinal: os sintomas urinários compatíveis com hiperreflexia do detrusor (ou seja, aumento da frequência de micção, urgência urinária, noctúria) ou disfunção de saída da bexiga (isto é, esvaziamento incompleto da bexiga) também são comuns em pacientes com SII.

As condições descritas e que estão fortemente associadas com SII compartilham algumas características clínicas: 1) são todas substancialmente mais comuns nas mulheres; 2) podem ser desencadeadas ou agravadas pelo estresse e; 3) estão associadas com fadiga, dificuldades de dormir, ansiedade e depressão. Pareceria provável que os transtornos com tantas semelhanças e sobreposições compartilhassem uma etiologia comum, no entanto, a evidência é pouco convincente.

Os mecanismos fisiopatológicos que se acredita para os sintomas da SII incluem:

1. Hipersensibilidade visceral;
2. Desregulação do sistema nervoso autônomo;
3. Hiperreatividade do músculo liso;
4. Anormalidades nos níveis de neurotransmissores, tais como a serotonina ou os receptores de neurotransmissores;
5. Ativação sustentada do sistema imunitário após infecção, estresse ou outros fatores psicológicos;
6. História de trauma sexual.

A comorbidade de SII com outro distúrbio gastrointestinal funcional é ainda mais impressionante do que sua sobreposição com as condições somáticas não gastrointestinais e é tão marcante a sobreposição entre os distúrbios gastrointestinais funcionais que alguns propuseram que um termo, tal como “do intestino irritável,” deveria ser utilizado para todos eles, e que os fármacos que são eficazes para uma dessas desordens podem ser eficazes para as outras também¹⁹ (B).

Por outro lado, é possível que pacientes com cálculo renal apresentem maior risco de desenvolver SII²⁰ (C).

Diagnóstico da síndrome do intestino irritável

Revisão sistemática da literatura incluindo 110 publicações encontrou número muito grande de instrumentos padronizados para avaliar a dor abdominal crônica em pacientes com SII. Os métodos de domínio único, como a escala validada de 10 pontos (NRS), e os questionários de gravidade dos sintomas gastrointestinais, focam principalmente na avaliação da intensidade da dor abdominal. Entre os questionários validados, a ferramenta conhecida como *Symptom Severity Scale* (IBS) apresentou aspectos mais amplos relacionados à dor. Questionários gerais de dor e ferramentas eletrônicas de avaliação dos sintomas atuais ainda aguardam validação. São fracas as evidências para utilização dos testes de provocação, como a distensão por balão, pela baixa correlação com questionários retrospectivos²¹ (A).

Em relação aos exames complementares, os pacientes com SII queixam-se frequentemente de agravamento dos sintomas após a ingestão da refeição. O teste padronizado de provocação do quadro clínico pela ingestão de refeição observou diferenças na comparação com controles saudáveis quanto aos sintomas de dor abdominal, distensão, desconforto, gases e sensação de plenitude. O teste foi realizado com a ingestão no café da manhã de alimentos com 540 kcal, sendo 8g de fibra, 36% de gordura, 15% de proteínas e 49% de carboidratos. Os autores concluíram que o teste é útil para definir a conduta e acompanhar o efeito de intervenções²² (A).

A cápsula endoscópica para avaliar o intestino delgado (SBCE) é um exame considerado não invasivo de auxílio para o diagnóstico de pacientes com dor abdominal crônica não explicada. Revisão sistemática de 1.520 pacientes participantes de 21 estudos mostrou baixo rendimento diagnóstico agrupado (20%; IC^{95%} 16-26%). Entre os pacientes com resultados positivos, lesões inflamatórias são as mais comuns (78%), seguidas por tumores (9%). A grande heterogeneidade observada entre os estudos pode ser explicada pela duração variável da dor, e por diferentes exames prévios realizados antes do SBCE²³ (A).

Modelo preditivo foi derivado do estudo com 160 mulheres saudáveis e portadoras de SII, que tiveram volume, curvatura média, área de superfície e espessura cortical calculados para cada região cerebral. Os resultados mostraram que os algoritmos desenvolvidos a partir da morfometria cerebral regional não apresentaram capacidade preditiva para o diagnóstico da síndrome. No entanto, foi possível identificar marcadores neurobiológicos relevantes para serem usados em conjunto com outras manifestações clínicas em critérios diagnósticos mais amplos a serem estudados futuramente²⁴ (B).

Apesar do grande número de testes diagnósticos, não existem métodos convenientes para diferenciar os pacientes com predominância de disfunção motora gástrica ou hipersensibilidade visceral. Um total de 120 pacientes com dispepsia funcional e 30 voluntários saudáveis foram incluídos num estudo transversal para avaliar a ultrassonografia combinada com a ingestão de até 1 litro de água. O teste foi útil para diferenciar os pacientes com queixa predominante de empachamento pós-prandial daqueles onde a epigastralgia prevalece, auxiliando na tomada de decisão terapêutica²⁵ (B).

O desenvolvimento de novos biomarcadores e o reconhecimento de padrões psicológicos específicos têm auxiliado o diagnóstico diferencial da dor visceral comum à SII, síndrome inflamatória intestinal e outras doenças gastrointestinais funcionais. Os marcadores biológicos e os padrões psicológicos têm sido associados com informações

clínicas e demográficas na geração de algoritmos informatizados que possibilitam o diagnóstico diferencial da dor visceral associada às doenças intestinais²⁶ (B).

Revisão sistemática da literatura para identificar estudos diagnósticos para a SII em populações adultas encontrou 22 artigos que totalizaram 7.106 pacientes. A metanálise da razão de verossimilhança positiva e negativa do critério de Roma III, atual padrão ouro, mostrou valores de 3,35 (IC^{95%} 2,97-3,79) e 0,39 (IC^{95%} 0,34-0,46), semelhantes a outros critérios baseados em sintomas. Onze biomarcadores avaliados individualmente não apresentaram resultados melhores do que os critérios baseados em sintomas. Padrões psicológicos tiveram bom desempenho somente em um estudo. Cinco diferentes combinações de critérios foram avaliadas, a melhor em termos de razão de verossimilhança positiva foi a calprotectina fecal associada à permeabilidade intestinal e ao critério Roma I com LR+ de 26,4 (IC^{95%} 11,4-61,9). De outra forma, em termos de razão de verossimilhança negativa, a associação de biomarcadores séricos e padrões psicológicos com LR- de 0,18 (IC^{95%} 0,12-0,25). Os autores concluíram que critérios combinados de sintomas, marcadores biológicos e padrão psicológico têm melhor desempenho diagnóstico do que quando considerados em separado²⁷ (A).

A estimulação eletromagnética repetida e não invasiva modulou a sensibilidade visceral em estudo com voluntários saudáveis e pacientes com SII, aumentando limites saudáveis da dor retal por até uma hora após a intervenção. O estudo ajuda a fundamentar o uso da neuroestimulação no controle de distúrbios gastrointestinais funcionais²⁸ (B).

Dor torácica

A dor está emergindo como complicação clínica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A revisão de 358 estudos identificados na literatura selecionou cinco deles que foram considerados de boa qualidade, nos quais a prevalência combinada de dor de moderada a muito intensa na DPOC foi de 66% (IC^{95%} 44-85%). A intensidade de dor mais acentuada esteve associada com aumento da dispnéia, fadiga, pior qualidade de vida e maior quantidade de comorbidades específicas²⁹ (A).

Em sentido oposto, a dor visceral predomina entre as causas de dor torácica identificadas na revisão de 11 estudos envolvendo 3.900 pacientes. Por ordem decrescente de prevalência foi relatada na doença cardiovascular (14 a 16%), na respiratória (10 a 18%), nos distúrbios gastrointestinais (6 a 10%) e nas doenças do esôfago (6 a 7%). Outros tipos de dor foram a costovertebra (25 a 50%) e a dor psicogênica (10 a 18%). Os autores chamam a atenção que esses percentuais devem estimar bem a probabilidade pré-teste para orientar os procedimentos indicados no processo diagnóstico³⁰ (A).

A dor torácica não cardiogênica (DTNC), também denominada dor torácica não cardíaca, é a dor retroesternal do tipo anginoso cuja origem não é cardiogênica. Apresenta elevada prevalência; nos Estados Unidos, por exemplo, até um quarto da população adulta refere a queixa. Por outro lado, dentre os pacientes que se submetem a coronariografia para investigação de dor torácica, 10 a 30% apresentam laudos normais. O Consenso Roma III considerou a aplicação do termo “dor torácica funcional de presumível origem esofágica” para aqueles pacientes com episódios de dor torácica retroesternal de qualidade visceral sem explicação aparente, tendo sido previamente afastadas a origem cardíaca e as hipóteses diag-

nósticas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e distúrbios da motilidade esofágica. A prevalência da DTNC não é conhecida na maioria dos países latino-americanos, mas, pelo fato da DTNC estar frequentemente associada à DRGE, convém analisar a prevalência dessa última. Na América Latina, a prevalência de DRGE varia de 12 a 25%. A fisiopatologia da DTNC não está completamente elucidada. Os fatores etiopatogênicos propostos incluem a DRGE, distúrbios motores esofágicos, propriedades mecânicas e físicas do esôfago, hipersensibilidade visceral, processamento central do estímulo esofágico alterado, atividade autonômica alterada e comorbidades psicológicas.

A DTNC pode afetar de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. É interessante observar que apesar de a doença cardíaca já ter sido excluída por exames anteriores, ainda assim os pacientes frequentemente apresentam modificações e limitações de seu estilo de vida. Isso muitas vezes agrava o quadro, pela persistência da crença de que têm doença cardíaca. A DTNC implica considerável custo devido ao absenteísmo do trabalho, uso crônico de fármacos cardiovasculares, repetidas internações hospitalares para investigações e substancial ansiedade. É importante destacar que a avaliação do esôfago de pacientes com DTNC está indicada somente após a investigação cardiológica ter efetivamente excluído a possibilidade de doença cardíaca como causa do sintoma. Esta se impõe porque a análise isolada da apresentação clínica frequentemente não possibilita a perfeita distinção entre dor torácica de origem esofágica e a de origem cardíaca, e a morbidade e mortalidade das duas entidades são totalmente diferentes. As opções para auxílio diagnóstico são: 1. Teste terapêutico com inibidor da bomba prótonica (IBP); 2. Manometria esofágica; 3. pHmetria prolongada, pHmetria por telemetria e impedância esofágica; 4. Endoscopia digestiva alta; 5. Testes provocativos; 6. Avaliação psicológica³¹ (D).

Revisão sistemática dos testes diagnósticos usados na dor torácica de origem não cardiovascular incluiu 28 estudos, sendo que em 20 foi investigado o distúrbio de refluxo gastroesofágico (DRGE), em 3 a dor torácica musculoesquelética, e em 5 sobre condições psiquiátricas. A qualidade dos estudos foi boa em 15 e moderada em 13. O diagnóstico da DRGE foi mais provável com sintomas típicos da doença ou quando do uso vigente de inibidor de bomba de próton. A sensibilidade e especificidade agrupadas de seis estudos foram 89 e 88%, respectivamente. O encontro de resultados clínicos de dor musculoesquelética teve baixo rendimento. Distúrbios de pânico e ansiedade não foram diagnosticados com frequência e devem sempre ser considerados no diagnóstico diferencial de dor torácica. Os questionários para rastreamento da síndrome do pânico e distúrbio de ansiedade identificaram bem os indivíduos que necessitaram de mais testes para fechar o diagnóstico³² (A).

Deve-se ressaltar que protrusão discal da coluna torácica pode mimetizar síndrome dolorosa visceral, e deve ser levada em conta em situações de sintomas com características de acometimento digestivo ou urológico que não são confirmados pelos testes diagnósticos específicos. Essa observação foi obtida em estudo caso-controle envolvendo 200 pessoas³³ (C).

Outras dores crônicas

A síndrome da dor abdominal funcional (SDAF) é um distúrbio debilitante com dor abdominal constante ou quase constante, presente

durante pelo menos 6 meses. As estimativas da prevalência são de 0,5 a 1,7% e tendem a mostrar predominância do sexo feminino. Poucos estudos patofisiológicos foram realizados especificamente em pacientes com SDAF e, portanto, há poucos dados disponíveis. A fisiopatologia da SDAF parece ser a única em que a dor é causada principalmente pela percepção sensorial central amplificada de entrada sensorial visceral normal. O diagnóstico de SDAF está de acordo com os critérios diagnósticos de Roma III baseado em sintomas. Esses critérios são orientados para identificar pacientes com sintomas graves e como eles representam dor abdominal constante ou quase constante, com a perda da função diária (afastamento do trabalho/escola, limitações na família e atividades sociais) e são diferenciados de SII com base em sua não associação com as mudanças no hábito intestinal ou outros eventos relacionados com o intestino. O médico deve obter características específicas da dor, especialmente se há associações com os movimentos intestinais, alimentar-se e com o ciclo menstrual. Se a dor abdominal está associada com movimentos intestinais (mudanças na frequência ou consistência, e de alívio após a defecação), a SII deve ser considerada. Em pacientes com dor no quadrante superior direito ou epigástrica, a síndrome de dor epigástrica deve ser considerada e o diagnóstico diferencial deve incluir síndrome da vesícula biliar funcional. Se a dor está associada com a alimentação, particularmente em casos de dor de início recente em pacientes idosos com história de doença vascular, isquemia mesentérica crônica deve ser avaliada. Finalmente, se a dor está associada à menstruação, doenças ginecológicas como a endometriose ou sangramento uterino disfuncional, devem ser avaliadas por referência a um ginecologista. Pacientes com SDAF podem manifestar sintomas relatados por comportamentos típicos, que podem fornecer pistas importantes para o diagnóstico. Além de sua contribuição para o diagnóstico, reconhecer e abordar esses comportamentos pode desempenhar um papel fundamental no estabelecimento de uma relação terapêutica médico-paciente, bem como na delimitação do plano de tratamento³⁴ (D).

A dor de natureza visceral referida pode justificar a maior intensidade dos sintomas associados à lombalgia. Estudo ambulatorial com 2.974 portadores de lombalgia mostrou que 19,6% deles também relataram dor no peito, abdômen ou virilha. Esses pacientes comparados com portadores de lombalgia isolada tinham níveis maiores de dor e incapacidade funcional que, no entanto, não prejudicaram o curso clínico e a recuperação da dor lombar³⁵ (A).

Dor abdominal por angioedema visceral é uma complicação pouco frequente e muitas vezes não reconhecida no tratamento anti-hipertensivo com fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina, que mais habitualmente provoca tosse e angioedema respiratório. Além da hipersensibilidade abdominal difusa, a tomografia computadorizada pode mostrar espessamento difuso da parede do intestino. A melhora dos sintomas ocorre em 48 a 72h após a interrupção do fármaco³⁶ (C).

Há um consenso geral de que os cálculos biliares sintomáticos devem ser tratados. O diagnóstico da presença de cálculos biliares é relativamente fácil quando avaliado por ultrassonografia. Em contraste, a determinação dos sintomas de um paciente que podem ser atribuídos aos cálculos biliares representa um desafio importante para diagnóstico de cuidados primários. Sete sintomas abdominais sugestivos de cálculos biliares foram avaliados em uma metanálise de 24 estudos sobre a precisão do diagnóstico de sintomas abdominais para cálcu-

los biliares. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi baixa. Apenas em oito estudos os avaliadores foram encobertos para o padrão de referência para os sintomas abdominais dos pacientes, apenas oito estudos foram ajustados por idade e sexo, e nos estudos hospitalares, a extensão da doença do cálculo biliar nos pacientes incluídos foi mal descrita. Essa falta de qualidade metodológica, no entanto, não explica a heterogeneidade da precisão do diagnóstico relatado dos sintomas abdominais. A cólica biliar, definida como “uma dor no quadrante superior direito abdominal constante com duração de mais de meia hora”, “irradiação da dor” e “analgésicos utilizados” foram os únicos três sintomas consistentemente relacionados com cálculos biliares, embora as estimativas não ajustadas de precisão diagnóstica tenham se mantido baixas. Esses três sintomas tiveram uma melhor precisão diagnóstica em pacientes referenciados, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística para irradiação da dor, o que pode ser explicado pelo pequeno número de estudos incluídos na análise desse sintoma. A cólica biliar descrita como “uma dor constante grave e episódica, durando mais de 15 minutos” é considerada um sintoma diagnóstico. Embora a presente análise afirme essa relação, a capacidade discriminativa da cólica biliar foi baixa. A cólica biliar ocorreu em 20% dos pacientes com cálculos biliares e 6% dos pacientes sem cálculos. Oitenta por cento dos pacientes com cálculos biliares foram encaminhados com outros sintomas abdominais. A discussão é se os pacientes possuem os cálculos biliares assintomáticos ou se seus cálculos biliares provocam outros sintomas que não a cólica biliar³⁷ (A).

A síndrome de Cyriax consiste em uma subluxação da parte distal das 8ª, 9ª e 10ª costelas geralmente secundária a trauma. Manifesta-se predominantemente por dor abdominal alta, com possibilidade de confusão com dor visceral. O diagnóstico é clínico e deve ser presente como diagnóstico diferencial, evitando assim inúmeras investigações contribuindo para o sofrimento do paciente. Sua etiologia é geralmente um traumatismo cuja intensidade é variável, podendo ser: 1) traumatismo direto único (queda, acidente automobilístico, esportes marciais, uso de separadores cirúrgicos); 2) traumatismo direto repetido (tórax de sapateiro, carga de peso sobre o tórax, carteiro); 3) traumatismo indireto (tração súbita, exemplo: prática de tênis, golfe, levantar cargas pesadas). A dor é geralmente violenta e pode durar de minutos a algumas horas e se relaciona com os movimentos³⁸ (D).

A cistite intersticial (CI) é uma síndrome de dor visceral com um impacto profundo na qualidade de vida; é uma condição devastadora da bexiga urinária caracterizada por dor pélvica, frequência e urgência urinária e noctúria. Recentemente, os pesquisadores começaram a usar o termo “síndrome da bexiga dolorosa” para descrever os casos com sintomas de micção dolorosa que podem não se enquadrar na definição mais estrita de CI.

A taxa de prevalência real da CI é desconhecida, e as estimativas variam amplamente de 67 por 100.000 a 575 por 100.000 casos, com base nos critérios diagnósticos e métodos utilizados para estimar a taxa. CI é diagnosticada, principalmente, entre as mulheres brancas, com uma média de idade no momento do diagnóstico de 42-46 anos de idade. Apesar de a CI ser conhecida desde 1836, sua etiologia e patogenia ainda não estão claras. Portanto, não é de estranhar que os pacientes sofram de CI de 5 a 7 anos, em média, e muitas vezes visitem até oito médicos antes que o diagnóstico correto seja feito.

O sintoma debilitante da CI deixa muitos pacientes incapazes de lidar com a função diária básica. Em casos graves, os pacientes muitas vezes

precisam esvaziar a bexiga mais de 60 vezes por dia e experimentar a dor pélvica grave e dispareunia, o que pode impactar vários domínios da qualidade de vida, da vida social e resultar em depressão grave³⁹ (C). Sujeitos com CI demonstram hipersensibilidade generalizada à estimulação profunda do tecido com limiares mais baixos, em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, existem evidências de que indivíduos com CI têm uma percepção de diminuição da saúde, aumento das queixas somáticas e uma vigilância acrescida às sensações⁴⁰ (B).

A história de abuso sexual é estimada em aproximadamente 40% de todos os pacientes adultos com dor abdominal crônica ou queixas gastrointestinais. Os dados sobre a prevalência de abuso sexual em crianças com dor abdominal crônica, no entanto, são escassos. Revisão sistemática de estudos que investigaram a prevalência em crianças resultou em 269 artigos, dos quais apenas dois preencheram os critérios de inclusão. A condição do abuso foi encontrada em 2,1 e 8,0% dos pacientes dor visceral crônica do abdômen na faixa etária entre 4 e 21 anos. A principal limitação dos estudos foi o tamanho das amostras (48 e 50) e a ausência de grupo controle⁴¹ (B).

A dor visceral associada com síndromes funcionais está entre as diferentes manifestações clínicas que podem também ser atribuídas à histeria. Segundo o manual norte-americano para o diagnóstico de transtornos mentais, a nova abordagem se deve à ausência de substrato patológico e à natureza fisiológica e expressional dessa condição⁴² (C).

CONCLUSÃO

A dor visceral é uma condição heterogênea, cuja apresentação mais frequente é de dor abdominal no curso de SII. A SII é uma doença complexa que envolve mecanismos fisiopatológicos ainda não esclarecidos. A estratégia para diagnóstico ainda necessita de consenso da literatura. A dor visceral exige propedêutica bem elaborada para evitar diagnóstico etiológico e tratamento inadequados.

REFERÊNCIAS

- Merskey H, Bogduk N. International association for the study of pain (IASP) classification of chronic pain. [Internet]. Seattle, Washington; 1994. Available from: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>.
- Austin PD, Henderson SE. Biopsychosocial assessment criteria for functional chronic visceral pain: a pilot review of concept and practice. *Pain Med*. 2011;12(4):552-64.
- Kraychete DC, Guimarães AC. [Visceral hyperalgesia and chronic abdominal pain: diagnostic and therapeutic approach]. *Rev Bras Anestesiol*. 2003;53(6):833-53. Portuguese.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
- Viniol A, Keunecke C, Biroga T, Stadje R, Dornieden K, Bösner S, et al. Studies of the symptom abdominal pain—a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014;31(5):517-29.
- Giladi H, Scott W, Shir Y, Sullivan MJ. Rates and correlates of unemployment across four common chronic pain diagnostic categories. *J Occup Rehabil*. 2015;25(3):648-57.
- Kortnerink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982.
- Niemyska S, Ukleja A, Ławiński M. Evaluation of irritable bowel syndrome symptoms amongst Warsaw University students. *Pol Przegl Chir*. 2015;87(5):252-9.
- Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential causes and present pharmacotherapy of irritable bowel syndrome: an overview. *Pharmacology*. 2015;96(1-2):76-85.
- Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N, Whitehead WE. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):765-74.
- Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol*. 2014;18(7):613-21.
- Jiang Z, Dinov ID, Labus J, Shi Y, Zamanyan A, Gupta A, et al. Sex-related differences of cortical thickness in patients with chronic abdominal pain. *PLoS One*. 2013;8(9):e73932.
- Labus JS, Gupta A, Coveleskie K, Tillisch K, Kilpatrick L, Jarcho J, et al. Sex differences in emotion-related cognitive processes in irritable bowel syndrome and healthy control subjects. *Pain*. 2015;154(10):2088-99.
- Benson S, Kattoor J, Kullmann JS, Hofmann S, Engler H, Forsting M, et al. Towards understanding sex differences in visceral pain: enhanced reactivation of classically-conditioned fear in healthy women. *Neurobiol Learn Mem*. 2014;109:113-21.
- Hubbard CS, Hong J, Jiang Z, Ebrat B, Suyenobu B, Smith S, et al. Increased attentional network functioning related to symptom severity measures in females with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1282-94.
- Chen ZL, Zhang XC, Pan GR, Sun Y, Xu M, Li XQ. Clinical features and therapeutic options for isolated visceral artery dissection. *Ann Vasc Surg*. 2015;30:227-35.
- Grinsvall C, Törnblom H, Tack J, Van Oudenhove L, Simrén M. Psychological factors selectively upregulate rectal pain perception in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1772-82.
- Spiegel B, Schoenfeld P, Naliboff B. Systematic review: the prevalence of suicidal behaviour in patients with chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):183-93.
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122(4):1140-56.
- Erdem E, Akbay E, Sezgin O, Doruk E, Canpolat B, Cayan S. Is there a relation between irritable bowel syndrome and urinary stone disease? *Dig Dis Sci*. 2005;50(3):605-8.
- Mujagic Z, Keszthelyi D, Aziz Q, Reinisch W, Quetglas EG, De Leonardi F, et al. Systematic review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1064-81.
- Posserud I, Strid H, Störsrud S, Törnblom H, Svensson U, Tack J, et al. Symptom pattern following a meal challenge test in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *United Eur Gastroenterol J*. 2013;1(5):358-67.
- Xue M, Chen X, Shi L, Si J, Wang L, Chen S. Small-bowel capsule endoscopy in patients with unexplained chronic abdominal pain: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):186-93.
- Labus JS, Van Horn JD, Gupta A, Alaverdyan M, Torgerson C, Ashe-McNalley C, et al. Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain*. 2015;156(8):1545-54.
- Kugler T. The usefulness of water-drinking ultrasonography combined test for evaluating patients with functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol*. 2015;66(2):92-7.
- Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or “psychomarkers”? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):683-91.
- Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):491-503.
- Algladi T, Harris M, Whorwell PJ, Paine P, Hamdy S. Modulation of human visceral sensitivity by noninvasive magneto-electrical neural stimulation in health and irritable bowel syndrome. *Pain*. 2015;156(7):1348-56.
- Lee AL, Harrison SL, Goldstein RS, Brooks D. Pain and its clinical associations in individuals with COPD: a systematic review. *Chest*. 2015;147(5):1246-58.
- Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C, Becker A, Donner-Banzhoff N, Dornieden K, et al. Causes of chest pain in primary care - a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2015;56(5):422-30.
- Domingues GR, Moraes-Filho JP. Dor torácica não-cardiogênica. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(3):233-40.
- Wertli MM, Ruchti KB, Steurer J, Held U. Diagnostic indicators of non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:239.
- Lara FJ, Quesada JQ, Ramiro JA, Toledo RB, Del Rey Moreno A, Muñoz HO. Chronic abdominal syndrome due to nervous compression. Study of 100 cases and proposed diagnostic-therapeutic algorithm. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(6):1059-71.
- Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):514-24.
- Panagopoulos J, Hancock MJ, Kongsted A, Hush J, Kent P. Does anterior trunk pain predict a different course of recovery in chronic low back pain? *Pain*. 2014;155(5):977-82.
- Mutnuri S, Khan A, Variyam EP. Visceral angioedema: an under-recognized complication of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Postgrad Med*. 2015;127(2):215-7.
- Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(1):70-6.
- Pinto Devia J, Michel H. Síndrome de Cyriax. 54 casos y revisión de la literatura. *Rev Med Surg*. 1990;15(2):102-5.
- El Khoudary SR, Talbott EO, Bromberger JT, Chang CC, Songer TJ, Davis EL. Severity of interstitial cystitis symptoms and quality of life in female patients. *J Womens Health*. 2009;18(9):1361-8.
- Ness TJ, Powell-Boone T, Cannon R, Lloyd LK, Fillingim RB. Psychophysical evidence of hypersensitivity in subjects with interstitial cystitis. *J Urol*. 2005;173(6):1983-7.
- Sonneveld LP, Brilleslijper-Kater SN, Benninga MA, Hoytema van Konijnenburg EM, Sieswerda-Hoogendoorn T, Teeuw AH. Prevalence of child sexual abuse in pediatric patients with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):475-80.
- Medeiros De Bustos E, Galli S, Haffen E, Moulin T. Clinical manifestations of hysteria: an epistemological perspective or how historical dynamics illuminate current practice. *Front Neurol Neurosci*. 2014;35:28-43.