

Mecanismos Prováveis da Isquemia Miocárdica Silenciosa

Michel Batlouni

São Paulo, SP

Embora a isquemia miocárdica silenciosa (IMS) ou indolor tenha sido reconhecida há várias décadas e intensamente investigada nos últimos anos, permanecem por elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na não-percepção do fenômeno isquêmico. Várias hipóteses têm sido postuladas, abrangendo desde as características do episódio isquêmico até os diversos mecanismos de geração, transmissão e percepção dos estímulos nociceptivos, periféricos e centrais^{1,2}. Alguns aspectos desse intrigante fenômeno foram parcialmente esclarecidos, porém as pesquisas têm conduzido a resultados freqüentemente controversos.

A IMS envolve a mesma seqüência de eventos bioquímicos, hemodinâmicos e eletrofisiológicos documentados durante a isquemia sintomática, exceto quanto à ausência da dor. Tem sido descrita em todas as síndromes coronárias, incluindo angina estável, angina instável e vasoespástica, síndrome X e infarto do miocárdio e, portanto, não está relacionada à causa da isquemia miocárdica². Ademais, pacientes com doença arterial coronária (DAC) e episódios isquêmicos predominantemente dolorosos ou silenciosos, ou totalmente assintomáticos, mostraram-se semelhantes quanto ao sexo, idade, fatores de risco, presença de infarto do miocárdio prévio e extensão da coronariopatia^{3,4}.

Em 1980, Cohn⁵ sugeriu que pacientes com IMS poderiam apresentar defeitos no sistema da percepção da dor. A angina funcionaria como um sistema de alerta ou alarme, sinalizando o momento do paciente interromper a atividade que desencadeou a isquemia e, conseqüentemente, preservando o miocárdio de dano maior. Esse sistema estaria totalmente comprometido nos indivíduos com isquemia miocárdica exclusivamente silenciosa e parcialmente deficiente naqueles com eventos isquêmicos mistos, dolorosos e silenciosos. Essa teoria, aparentemente simples, não explica os mecanismos envolvidos na percepção da dor.

A geração e transmissão dos impulsos nociceptivos miocárdicos é complexa. Certamente, a conexão entre a isquemia miocárdica transitória e a dor reflete a interação de múltiplos fatores, envolvendo o sistema nervoso central e periférico, o órgão-alvo e os fatores psicológicos e culturais que influenciam a percepção da dor⁶.

Duração e Intensidade da Isquemia Miocárdica - Alterações Hemodinâmicas

A dor cardíaca isquêmica ocorre habitualmente após o início das alterações metabólicas, hemodinâmicas (contráteis) e eletrocardiográficas, especialmente em pacientes com angina em repouso⁷. O mesmo se verifica na maioria dos casos de angina de esforço, embora durante a isquemia induzida pelo exercício, alguns pacientes possam apresentar dor anginosa antes das alterações do segmento ST.

Estudando 14 pacientes com angina instável, submetidos a monitorização eletrocardiográfica e hemodinâmica contínua, Chierchia e col⁸ observaram que: 1) episódios isquêmicos transitórios com duração menor do que três minutos e associados a elevação da pressão ventricular esquerda menor do que 7mmHg foram sempre indolores; 2) acima desses valores, o aparecimento da dor foi imprevisível, ou seja, episódios mais prolongados e/ou mais intensos podem ser sintomáticos ou não; 3) episódios isquêmicos mais leves têm maior probabilidade de ser silenciosos do que os mais acentuados, porém, episódios intensos, causadores de grave comprometimento da perfusão miocárdica regional e até mesmo infarto do miocárdio, podem ser completamente indolores. Esses resultados sugerem que um certo limiar de duração e intensidade da isquemia é necessário, porém não suficiente, para o desencadeamento da dor.

Cecchi e col⁹ submeteram 32 pacientes com angina de esforço à monitorização Holter durante 24h. Em 15 pacientes que apresentavam episódios isquêmicos sintomáticos e assintomáticos, a duração e a magnitude da depressão do segmento ST foram maiores nos sintomáticos. Em 9 indivíduos totalmente assintomáticos, as características dos episódios isquêmicos silenciosos não diferiram das características dos episódios anginosos registrados em outros oito pacientes, sempre sintomáticos. Esses comportamentos distintos não puderam ser explicados. Correlação positiva entre a ocorrência de angina e a maior duração e intensidade da depressão do segmento ST foi relatada também em outro estudo¹⁰. De outra parte, pesquisas diversas mostraram que os episódios isquêmicos dolorosos e silenciosos não se distinguem pela duração, alterações eletrocardiográficas, defeitos de perfusão e disfunção ventricular a eles associados¹¹.

Hipossensibilidade à Dor - Papel dos Opióides

Estudos clínicos evidenciaram que pacientes com DAC e isquemia miocárdica predominantemente silenci-

osa apresentam diferenças nítidas na sensibilidade aos estímulos nociceptivos, quando comparados a pacientes com isquemia predominantemente dolorosa.

Droste e Roskamm⁴ demonstraram inicialmente que pacientes com isquemia miocárdica assintomática apresentavam limiar de percepção à dor em resposta à estimulação elétrica da pele, significativamente maior do que pacientes com isquemia sintomática e indivíduos normais, bem como maior tolerância à isquemia do antebraço e ao teste do gelo. As características clínicas e angiográficas eram semelhantes nos dois grupos com DAC. Posteriormente, esses autores relataram que a injeção de naloxona, um antagonista opióide, reduziu o limiar de percepção e tolerância à dor a valores normais, em alguns pacientes assintomáticos, implicando o sistema opióide como causa dessas diferenças. Entretanto, os níveis plasmáticos de opióides não foram determinados nesse estudo.

Experimentos similares foram realizados por Glazier e col¹⁴, obtendo resultados concordantes em relação ao limiar de percepção e tolerância à dor, significativamente mais elevados nos pacientes com isquemia predominantemente silenciosa. Contudo, não observaram diferenças relacionadas aos níveis plasmáticos de β -endorfinas e meta-enkefalinas entre os pacientes com isquemia predominantemente indolor ou predominantemente sintomática. Resultados semelhantes foram verificados nos trabalhos de Weidenger e col¹⁵ e Heller e col¹⁶. Deve ser assinalado, porém, que nessas investigações não foram dosados os níveis de opióides durante isquemia espontânea ou induzida por exercício.

De outra parte, Sheps e col¹⁷ demonstraram que pacientes com IMS, durante teste ergométrico, apresentaram níveis plasmáticos de β -endorfinas significativamente maiores do que os pacientes com angina ao esforço, após o exercício. Ademais, os aumentos dos níveis de β -endorfina, dos valores basais aos valores pós-exercício, foram menores nos pacientes que tiveram angina durante o teste ergométrico, do que os observados nos pacientes com isquemia silenciosa.

Outros estudos documentaram, também, níveis plasmáticos de β -endorfinas significativamente maiores em pacientes com IMS comparados com os obtidos em pacientes com isquemia sintomática, além de maiores aumentos dos níveis plasmáticos desses opióides durante o teste ergométrico, em comparação com os valores basais^{18,19}.

Droste e col¹⁸ observaram, ainda, que após dose alta de naloxona (6mg), pacientes sintomáticos referiram angina durante o teste ergométrico com menor período de latência e que dois de nove pacientes previamente assintomáticos apresentaram angina. Esses autores postularam a hipótese de que a resposta diminuída dos pacientes sintomáticos poderia resultar de uma "síndrome de dor crônica". A dor crônica prolongada associa-se à redução dos níveis de β -endorfinas no fluido cérebro-espinhal²⁰. Assim, a dor crônica poderia causar fadiga do sistema endorfinico, reduzindo a velocidade de liberação, aumentando o meta-

bolismo, ou, ainda, alterando a regulação dos receptores de β -endorfinas¹.

Três grupos principais de episódios endógenos, derivados de três diferentes moléculas precursoras, foram identificadas: β -endorfinas, secretadas predominantemente pela pituitária; encefalinas, secretadas principalmente pela supra-renal; e dinorfinas, cuja origem não está esclarecida. Diversas observações comprovaram relação direta entre os níveis circulantes de opióides e sensibilidade à dor (analgesia), tanto em animais²¹, como em humanos²². As respostas aos opióides são moduladas por diversos fatores, entre os quais características da personalidade, estresse psicológico ou ambiental, grau de condicionamento físico, magnitude do exercício e momento do dia. A secreção de endorfinas pela pituitária apresenta variação circadiana, com nível máximo entre 6 e 8h²³. Como o padrão circadiano do limiar à dor é similar, é provável que esteja relacionado às variações dos níveis de endorfinas²⁴.

Regulação Cardiovascular e Modulação da Dor - Estimulação Baro-receptora

Há mais de 25 anos demonstrou-se que a estimulação elétrica dos nervos do seio carotídeo no homem alivia a dor anginosa²⁵. Esse fato foi inicialmente atribuído à redução de fatores determinantes do consumo de oxigênio miocárdico: frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica. Entretanto, estudos posteriores evidenciaram conexões entre o arco reflexo baro-receptor cardiovascular e os sistemas reguladores da dor, sugerindo efeito direto da estimulação nervosa do seio carotídeo na modulação da sensibilidade dolorosa²⁶. Experimentalmente, a administração periférica de agentes vasoativos, que estimulam o arco reflexo baro-receptor, produz hipotalgesia generalizada em ratos^{26,27}. Os reflexos nociceptivos podem ser inibidos por outros agentes, como nicotina e alcalóides do *veratrum*, que estimulam também o arco reflexo baro-receptor^{1,26}.

A interação dos sistemas de regulação cardiovascular e da dor foi evidenciada em estudos eletrofisiológicos. Assim, a estimulação vagal atenua as descargas aferentes simpáticas do coração que transmitem a informação dolorosa²⁸. A estimulação dos aferentes vagais cardiopulmonares pode suprimir a dor cardíaca. Ratos com hipertensão arterial de diferentes causas apresentam sensibilidade diminuída a estímulos nociceptivos; essa hipotalgesia é abolida pela administração prévia de naloxona²⁹.

Observações clínicas sugerem também a relação entre a regulação cardiovascular e a modulação da dor. Estudos de Framingham relacionaram a ocorrência de infartos silenciosos à hipertensão arterial³⁰. Pacientes com hipertensão essencial apresentam limiar à dor mais elevado do que normotensos com idade comparável³¹. Evidências indicam correlação positiva entre o limiar de percepção da dor isquêmica ao esforço e os níveis da pressão arterial sistólica em repouso³².

Mais recentemente, Droste e col, citados por Maseri², observaram que pacientes com isquemia miocárdica totalmente assintomática apresentaram prevalência significativamente maior de estenose da artéria coronária direita. Como a quantidade de fibras aferentes vagais é maior na parede ventricular inferior³³, esses investigadores propuseram que os impulsos aferentes vagais gerados no miocárdio isquêmico podem exercer efeitos analgésicos mais do que algogênicos. Entretanto a coexistência de uma relação causa-efeito entre função autonômica e sensibilidade à dor está por ser estabelecida.

Fatores Psico-sociais, Estado Emocional e Personalidade

Fatores psico-sociais, étnicos e culturais, estado emocional e características da personalidade, podem influir na percepção da dor, através de mecanismos ainda não bem compreendidos. Pacientes com IMS, submetidos a teste de personalidade (Freiberg Personality Inventory) apresentaram escores significativamente mais baixos nas escalas de "nervosismos" e "excitabilidade" e escores mais altos na escala de "masculinidade", do que os pacientes anginosos⁴.

Sheps e col³⁴ avaliaram 32 coronariopatas com teste de esforço positivo, submetidos a teste de personalidade (Minnesota Multiphasic Personality Inventory). Os pacientes foram classificados como deprimidos, intermediários ou normais, conforme critérios pré-estabelecidos. Embora a duração do exercício tivesse sido igual entre os grupos, os catalogados como deprimidos apresentaram dor anginosa significativamente mais freqüente e aumento médio dos níveis plasmáticos de β -endorfinas após o esforço significativamente menor do que os indivíduos normais.

Pacientes com padrão de comportamento tipo A parecem exibir maior tendência a IMS do que pacientes com padrão de comportamento tipo B³⁵. Esses dados sugerem a possibilidade de que fatores psico-sociais, estado emocional e características da personalidade possam influenciar o componente afetivo da dor ou a magnitude da liberação de endorfina induzida pelo estresse. Todavia, as relações entre hipersensibilidade à dor em geral, inclusive à dor cardíaca isquêmica e fatores neurológicos e psicológicos, constituem campo aberto à futuras investigações.

Diabetes Mellitus

Observações clínicas indicam que pacientes diabéticos apresentam maior tendência a IMS do que pacientes não-diabéticos, com as mesmas características clínicas e angiográficas.

Há cerca de 30 anos já havia sido verificado que proporção significativa (43%) de pacientes diabéticos que faleceram de infarto agudo do miocárdio tinham evidência de infarto prévio cicatrizado, não referido na história clínica do paciente³⁶. Comparando os resultados dos testes ergométricos em pacientes diabéticos e não-diabéticos,

Nesto e col³⁷ relataram ocorrência de angina em 28% dos diabéticos versus 68% dos não-diabéticos, para grau similar de depressão do segmento ST. Através de monitorização Holter, os mesmos investigadores observaram que somente 5% dos episódios transitórios acompanhavam-se de angina em pacientes diabéticos. Em outro estudo, a proporção de episódios indolores de depressão do segmento ST em pacientes diabéticos, durante monitorização Holter, foi significativamente maior do que em diabéticos³⁸.

A maior propensão dos diabéticos em apresentar IMS pode estar relacionada à disfunção autonômica, envolvendo os nervos cardíacos aferentes^{39,40}. Pacientes diabéticos e não-diabéticos, equiparáveis em relação a caracteres clínicos básicos e com DAC, foram submetidos a teste de esforços e de função autonômica. O limiar à dor anginosa foi significativamente maior nos diabéticos em relação aos não-diabéticos. Naqueles, porém não nestes, houve correlação positiva entre sensibilidade à dor anginosa e à dor somática e resposta atenuada da freqüência cardíaca à manobra de Valsava (teste de integridade da função baro-receptora)^{39,40}. Em cinco pacientes diabéticos que faleceram de infarto do miocárdio sem dor, foram observadas alterações dos nervos simpáticos e parassimpáticos intramiocárdicos características da neuropatia diabética, além de redução do número de neurônios⁴¹. Em 73 pacientes diabéticos com neuropatia periférica, observaram-se evidências eletrocardiográficas de infarto miocárdico silencioso em 20% dos casos com evidência de disfunção do sistema nervoso autonômico, e em somente 4% dos casos sem essa disfunção⁴². Permanece sem explicação plausível a IMS em diabéticos sem disfunção autonômica.

Idade

Há evidências de que o processo de envelhecimento se acompanha de comprometimento da função autonômica e sensorial, com alterações da percepção aos estímulos nociceptivos em geral^{43,44}. A prática clínica mostra que os idosos tendem a apresentar maior proporção de episódios isquêmicos silenciosos, reconhecer mal os sintomas e exibir formas atípicas de angina e infarto, e mesmo dificuldade em expressar a sensação dolorosa.

Em estudo retrospectivo abrangendo 1744 pacientes, Callahan e col⁴⁵ observaram que a prevalência de IMS relacionou-se diretamente com a idade. Miller e col⁴⁶ propuseram um índice de percepção da dor cardíaca isquêmica (PPI), calculada pelo tempo de início da angina menos o tempo de início da depressão do segmento ST (1mm), durante o exercício. Verificaram que o valor do PPI correlacionou significativamente com a idade. Através de ventriculografia com radionuclídeos observaram, ainda, que a magnitude da isquemia, expressa por alterações da fração de ejeção em repouso em relação ao pico do exercício, não influenciou a correlação entre o PPI e a idade. Segundo esses autores, a idade é um fator de risco independente para a menor percepção da dor cardíaca isquêmica e, con-

seqüentemente, para maior proporção de IMS.

Alterações cardiovasculares fisiológicas associadas ao envelhecimento, especialmente o aumento da pressão arterial sistólica, poderiam explicar a relação complexa entre idade e IMS. Já foi mencionado que indivíduos com hipertensão arterial essencial apresentam limiar à dor mais elevado que normotensos da mesma faixa etária³¹ e que existe correlação entre o limiar de percepção à dor isquêmica e os níveis da pressão arterial sistólica em repouso³². Pesquisas recentes sugerem complexa relação entre a regulação central da pressão arterial e os opióides endógenos. Receptores opióides foram identificados em áreas centrais, com o núcleo do trato solitário, sabidamente importante na regulação da pressão arterial⁴⁶. Embora reconhecendo a associação entre hipoalgesia e hipertensão, devem existir outros mecanismos para explicar a menor sensibilidade à dor em idosos.

Conclusões

Os mecanismos envolvidos na percepção à dor cardíaca isquêmica são complexas e diversas hipóteses foram formuladas para explicar a IMS. A magnitude e a duração do episódio isquêmico podem desempenhar algum papel. Alterações dos nervos cardíacos aferentes, comprometendo a transmissão dos estímulos aos neurônios espinais, certamente são importantes. As evidências mais consistentes relacionam a IMS à hipossensibilidade aos estímulos nociceptivos. Os mecanismos subjacentes não foram ainda completamente elucidados, porém os achados de diversos estudos apóiam o papel-chave dos opióides endógenos, bem como o envolvimento do arco reflexo baro-receptor. Fatores psico-sociais, estado emocional, características da personalidade, hipertensão, diabetes e idade parecem também associados à menor capacidade de percepção dolorosa. Entretanto, investigações adicionais são necessários para desvendar o enigma da isquemia miocárdica silenciosa.

Referências

- Sehps DS, Maixner W, Hinderliter AL - Mechanism of pain perception in patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1990; 119: 983-7.
- Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G - Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 35: 1-18.
- Lindsey HE, Cohn PF - Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1978; 95: 441-7.
- Droste C, Roskamm H - Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 940-5.
- Cohn PF - Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 1980; 45: 697-702.
- Malliani A - The link between transient myocardial ischemia and pain. In: Sing BN ed - *Silent Myocardial Ischemia and Angina*. New York, Pergamon Press 1988; 34-47.
- Maseri A, Mimmo R, Chierchia S et al - Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 1975; 68: 625-33.
- Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A - Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 924-30.
- Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini PF - Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 934-9.
- Carboni GP, Lahiri A, Cashman PMM, Ralfery ER - Ambulatory heart rate and ST-segment depression during painful and silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1029-34.
- Solimene MC, Oliveira SF - O enigma da isquemia sem dor. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 139-41.
- Davies EJ, Bencivelli W, Fragasso G et al - Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia. *Circulation* 1988; 78: 310-9.
- Droste C, Roskamm H - Pain measurement and pain modification by naloxone in patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H, eds - *Silent Myocardial Ischemia*. Berlin, Springer-Verlag 1984; 14: 23.
- Glazier JJ, Chierchia S, Brown MJ, Maseri A - The importance of generalized defective perception on painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 667-72.
- Weindenger F, Hammerle A, Sochor H et al - Role of beta-endorphins in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1986; 58: 428-30.
- Heller GV, Ewing GC, Garber CE et al - Plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia induced by exercise. *Am J Cardiol* 1987; 59: 735-9.
- Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A et al - Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 523-7.
- Droste C, Myer-Blankenburg H, Greenlee ME - Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent symptomatic myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 1988; 9(suppl N): 25-33.
- Opasich C, Cobelli F, Farilla C et al - Silent ischemia in post-myocardial infarction patients submitted to physical training. *Eur Heart J* 1988; 9(suppl N): 22-7.
- Terenius L - Endorphins and modulation of pain. *Adv Neurol* 1982; 33: 59-64.
- Lewis JW, Tordoff MG, Sherman JE, Liebeskind JC - Adrenal medullary enkephalin-like peptides may mediate opioid stress analgesia. *Science* 1982; 217: 557-9.
- Hargreaves KM, Schmidt EA, Mueller GP, Dionne RA - Dexamethasone alters plasma levels of β -endorphin and postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 601-7.
- Dent RRM, Guilleminault C, Albert LH, Posner BI, Cox BM, Goldstein A - Diurnal rhythm of plasma immunoreactive β -endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 942-7.
- Fredrickson RCA, Burgis V, Edwards JD - Hyperalgia produced by naloxone follows diurnal rhythm in responsively to painful stimuli. *Science* 1977; 198: 756-8.
- Braunwald E, Epstein SE, Glick G, Wechsler AS, Braunwald NS - Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med* 1967; 277: 1278-83.
- Randich A, Maixner W - The role of sinoaortic and cardiopulmonary baro-receptor reflex arcs in nociception and stress-induced analgesia. *Ann NY Acad Sci* 1986; 467: 385-401.
- Colville KT, Chaplin E - Sympathomimetics as analgesics: effects of methoxamine, methamphetamine, metamamol, and norepinephrine. *Life Sci* 1964; 3: 315-22.
- Ammons WS, Blair RW, Foreman RD - Vagal afferent inhibition of spinothalamic cell responses to sympathetic afferents and bradykinin in the monkey. *Circ Res* 1983; 503: 603-12.
- Zamir N, Simantov R, Segal M - Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Res* 1980; 184: 299-310.
- Kannel WB, Abbot RD - Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-7.
- Ghione S, Rosa C, Mezzasalma L, Pannatoni E - Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans. *Hypertension* 1989; 12: 491-7.
- Sheps DS, Maixner W, Hinderliter AL et al - The relationship between systolic blood pressure, ventricular volume and ischemic pain perception in patients with angina pectoris: A potential role for baroreceptors. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 482-7.
- Ness TJ, Gebhart GF - Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41: 167-234.
- Sheps DS, Light KC, Bragdon EE, Herbst MC, Hinderliter AL - Relationship between chest pain, exercise endorphine response and depression. *Circulation* 1989; 80(suppl II): 225.
- Siegel W, Mark D, Hlatky M, Pryor DB, Barefoot J, Williams R - Exercise-induced silent ischemia: effect of type A behavior on frequency and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 237A.
- Bradley RF, Partanian JO - Coronary heart disease in the diabetic patients. *Med Clin North Am* 1963; 78: 1093-1104.
- Nesto RW, Phillips RT, Kett KG et al - Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 170-5.
- Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia M et al - Asymptomatic transient ST changes

- during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985; 110: 529-34.
39. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD - Exertional myocardial ischemia in diabetes: A quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 72-7.
40. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD - The perception of angina in diabetes: relation to somatic pain threshold and autonomic function. *Am Heart J* 1991; 121: 1649-54.
41. Fearman I, Faccio E, Melei J et al - Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977; 26: 1147-58.
42. Niakan E, Harati Y, Rolak et al - Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2220-30.
43. Harkins SW, Price DP, Martelli M - Effects of pain perception: thermociception. *J Gerontol* 1986; 41: 58-63.
44. Collins KJ, Exton-Sith AK, James MH, Oliver DJ - Functional changes in autonomic response with ageing. *Age Ageing* 1980; 9: 17-24.
45. Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, Risch M, Dubach P, Friis R - Exercise-induced silent ischemia: Age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1175-80.
46. Miller PF, Sheps DS, Bragdon EE et al - Ageing and pain perception in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 120:22-30.
-