

Dor torácica em pacientes com cinecoronariografia normal (síndrome X): novos conceitos

J.A.F. RAMIRES, C.B. VIANNA

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Síndrome X. Angina microvascular.

KEY WORDS: Syndrome X. Microvascular angina.

INTRODUÇÃO

Nesta revisão, abordamos uma síndrome polêmica e intrigante da Cardiologia, a síndrome X, condição de dor torácica do tipo anginosa acometendo pacientes com artérias coronárias normais à cinecoronariografia. Essa possibilidade foi levantada pela primeira vez por Likoff¹ *et al.*, em 1967. A condição não é rara, haja vista que, na última década, 10% a 20% dos pacientes submetidos a cinecoronariografias para avaliação de dor torácica tinham artérias coronárias normais.

O termo síndrome X foi pela primeira vez utilizado por Kemp², em 1973, em editorial comentando o trabalho de Arbogast e Bornassa³, publicado no mesmo periódico, o qual estudou os efeitos de isquemia miocárdica *pacíng* induzida sobre a função do ventrículo esquerdo de pacientes com doença arterial coronariana (grupo C) e pacientes com cinecoronariografia normal (grupo X). Os autores destacaram, entre suas conclusões, que os pacientes do grupo X tinham performance ventricular normal, apesar de evidência eletrocardiográfica e metabólica de isquemia miocárdica. Kemp identificou, de maneira notável, aspectos importantes da síndrome, que persistem até hoje, até mesmo sua natureza heterogênea, de mecanismos patogênicos múltiplos.

A HETEROGENEIDADE DA SÍNDROME

Apesar de Kemp não ter definido objetivamente quais casos deveriam receber a denominação de síndrome X, foi a partir de seu editorial que a síndrome passou a ser genericamente definida como “presença de dor torácica e cinecoronariografia normal”. Essa definição, apesar de imprecisa, foi a única utilizada por muitos anos e ainda é usual. Nos dias atuais, é conhecida como “definição *lato sensu*” da síndrome X. Em relação à dor, a

definição dá origem a interpretações dúbias, pois não fica especificado se devem ser incluídos apenas casos com angina pectoris típica ou qualquer tipo de dor torácica. Ao longo dos anos, novos estudos foram adotando um ou outro critério em relação ao tipo de dor. Da mesma forma, o termo cinecoronariografia normal gerou alguma confusão. Enquanto alguns estudos relacionavam apenas casos com artérias coronárias absolutamente lisas à cinecoronariografia, outros incluíam, também, coronárias com irregularidades.

A maior parte dos estudos inclui pacientes com dor torácica independente da demonstração de isquemia à ergometria ou outros métodos clínicos diagnósticos de isquemia. Nos últimos anos, na tentativa de procurar formar casuísticas mais uniformes, especialmente em centros europeus, passou-se a estudar mais pacientes com “dor torácica, cinecoronariografia normal e teste ergométrico positivo”. Essa definição passou a ser conhecida como “definição *stricto sensu*” da síndrome X. Essa definição, contudo, mantém as mesmas interpretações dúbias a respeito da dor e do aspecto cinecoronariográfico.

Opherck *et al.*, em 1981, observaram pela primeira vez que a maioria dos pacientes com síndrome X tem reduzida reserva de fluxo coronariano⁴. O termo “angina microvascular” foi proposto por Canon e Epstein, em 1988⁵. A partir desse estudo, angina microvascular passou a ser definida como “pacientes com síndrome X que tenham comprovação de hiper-resistência coronariana”, por qualquer metodologia de reconhecido valor.

Os critérios de exclusão da síndrome são igualmente importantes e também heterogêneos. Classicamente, são excluídas cardiopatias que possam causar isquemia e/ou dor torácica: anginavasoespástica, valvopatias, prolapso valvar mitral, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, hipertensão pulmonar.

Pacientes com síndrome X e bloqueio de ramo esquerdo devem ser abordados de maneira diferenciada, uma vez que foi demonstrado que alguns desses pacientes podem desenvolver cardiomiopatia dilatada dentro de poucos anos de seguimen-

to^{6,7}. Da mesma forma, pacientes com diagnóstico prévio de cardiomiopatia dilatada devem, também, ser excluídos, dada a presença de hipertrofia miocárdica e pelo fato de que esses pacientes apresentam significativa diminuição da reserva coronariana vasodilatadora, de causa complexa, envolvendo mecanismos hemodinâmicos, compressivos e de disfunção endotelial⁸.

Prolapso da valva mitral deve ser visto de maneira diferenciada. Estudos que procuram comprovar isquemia miocárdica em pelo menos parte dos pacientes com prolapso mitral têm resultados controversos e, na verdade, ainda não há comprovação definitiva dessa possibilidade. A ocorrência dessa condição é muito elevada na população geral, e a maioria dos casos de prolapso é de pequena magnitude. É reconhecido que muitos pacientes com prolapso mitral sofrem de ansiedade e distúrbios de pânico, têm hiperatividade adrenérgica e podem apresentar uma variedade de sintomas inespecíficos como fadiga, palpitações, tonturas, desconforto torácico e sintomas neuropsiquiátricos, bem como sintomas de disfunção autonômica⁹⁻¹². Desconforto torácico pode ser típico de angina, mas, na maioria dos casos, o desconforto é atípico em relação à duração, correlação com exercícios e localização. Acredita-se, portanto, que pelo menos parte dos sintomas relacionados ao prolapso mitral seja decorrente da elevada associação com hiperatividade adrenérgica, ansiedade, pânico e astenia neurocirculatória (síndrome de Da Costa). Em alguns casos, contudo, o desconforto torácico pode ser secundário a tensão sobre os músculos papilares e pode estar associado a anormalidades de movimentação da parede na base desses músculos. Na prática, os estudos sobre síndrome X, normalmente, não excluem pacientes com prolapso mitral.

Hipertensão arterial sistêmica¹³, mesmo os casos sem hipertrofia ventricular¹⁴, diabetes melito¹⁵, tabagismo^{16,17} e hipercolesterolemia¹⁸⁻²⁰, são condições que se acompanham de disfunção microvascular coronariana e, portanto, causas potenciais de isquemia miocárdica com cinecoronariografias normais. A maioria dos estudos de síndrome X mais recente tem excluído pacientes com essas características ou analisado cada um desses subgrupos separadamente.

Reunindo-se os principais aspectos dúbios referentes a definições e critérios de exclusão, podemos indagar: a) incluir apenas dor torácica típica ou também atípica? b) incluir apenas artérias coronárias lisas ou também irregulares? c) incluir apenas casos com ergometria positiva ou também negativa? d) incluir apenas casos com hiper-resis-

tência coronariana comprovada ou sem esta comprovação? e) excluir hipertensos? f) excluir diabéticos? g) excluir dislipidêmicos? h) excluir tabagistas? Fica evidente a ampla heterogeneidade de casuísticas que se encontra na literatura médica referente à síndrome X e à forte limitação que essa heterogeneidade provoca sobre as conclusões científicas dos estudos.

Finalmente, outro tema para discussão. Até o momento, não há estudos ou conceitos clínicos a respeito de pacientes que tenham demonstração clara de isquemia miocárdica à ergometria, eletrocardiografia dinâmica ou cintilografia, com cinecoronariografia normal, e não apresentam dor torácica. Esses casos têm sido interpretados como "falsos-positivos". Contudo, vale lembrar que a ocorrência de doença arterial coronariana assintomática, isquêmica, mesmo em pacientes com aterosclerose severa, é relativamente comum. Talvez esses casos, ao menos aqueles com isquemia expressiva, deveriam ser abordados pelos cardiologistas de modo similar aos dos pacientes com síndrome X, pois podem apresentar isquemia miocárdica verdadeira, embora silente.

Em suma, a síndrome X nunca teve uma definição uniforme. Os estudos publicados desde 1973 representam grupos de pacientes muito heterogêneos, com critérios de seleção muito distintos. Deve-se manter consciência deste fato, pois, quando se analisa qualquer estudo sobre síndrome X, em primeiro lugar, é necessário observar qual a definição utilizada e qual foi o critério de seleção dos pacientes. Conforme tenha sido feita a seleção da casuística, as conclusões de determinado estudo podem ser aplicadas apenas a casuísticas semelhantes àquela.

DOR TORÁCICA NÃO-CARDIOGÊNICA

O termo "angina" teve origem na língua grega, referindo-se à condição inflamatória da região da garganta, expressando sensação de estrangulamento. O termo "angina pectoris" foi introduzido por William Heberden, em 1772²¹. Apesar da descrição original detalhada do sintoma, o autor não correlacionou "angina pectoris" com doença cardíaca.

Dores torácicas de diversas causas, não-cardiogênicas, frequentemente, se confundem com angina pectoris. As principais estão listadas no quadro 1. A maioria dos autores acredita que dores musculoesqueléticas e doenças degenerativas de coluna vertebral são as causas mais comuns de diagnóstico diferencial. Sintomas psicogênicos e distúrbios do pânico, referidos ao coração, são, também, comuns. Infelizmente, existe tendência entre cardiologistas de tacharem como "neuróti-

Quadro 1 – Principais causas de dores torácicas não-cardiogênicas

Refluxo esofágico
Espasmo esofágico
Gastrite
Úlcera péptica
Doença biliar
Osteoartrose de coluna vertebral
Dor musculoesquelética
Dor psicogênica
Síndrome de hiperventilação
Síndrome de Da Costa
Dor pulmonar

cos” pacientes com dor torácica e artérias coronárias normais. Esta visão superficial em nada contribui para o entendimento da síndrome e para amenizar a dor do paciente. Dor torácica funcional, ou psicogênica, é também conhecida como síndrome de Da Costa ou astenia neurocirculatória²²⁻²⁴. Essa condição, geralmente, se associa a emoções ou fadiga. Ocorrem, geralmente, em surtos e se acompanham de palpitação, parestesias das extremidades, torpor, tonturas, suspiros respiratórios, dispnéia, fraqueza e história de surtos de pânico ou outros sinais de instabilidade emocional ou depressão. A condição se acompanha de hiperventilação, a qual pode, por si, causar diversos sintomas desses surtos, pode provocar distúrbios de motilidade esofágica e diminuir o limiar de percepção de dor de diversas origens.

Distúrbios esofágicos podem provocar dores cujas características se assemelham à angina pectoris, pois é possível que refluxo gastroesofágico e distúrbios de motilidade do esôfago se desencadeiam após esforços físicos, decúbito horizontal e refeições. Distúrbios de motilidade e refluxo gastroesofágico são as principais anormalidades esofágicas. Um ou ambos desses distúrbios parece acometer mais de 50% dos pacientes com síndrome X²⁵. Radiografias e endoscopia do trato digestivo alto são insuficientes para pesquisa de dores esofágicas. O estudo que pode fornecer as informações diagnósticas mais precisas é a monitorização ambulatorial de 24 horas da pressão e do pH do esôfago, o que permite, ainda, correlação com a ocorrência de sintomas. Pacientes com doença arterial coronariana são, freqüentemente, inábeis para distinguir a dor de distensão do esôfago, por balão, da angina pectoris espontânea^{26,27}.

FATORES CLÍNICOS DA SÍNDROME X

Nas casuístas de pacientes com síndrome X, geralmente, predominam mulheres. Esse predo-

mínio faz supor que talvez os hormônios estrogênicos tenham influência na patogênese da síndrome, haja vista que grande proporção de mulheres com a síndrome tem deficiência estrogênica associada a histerectomia ou menopausa natural.

A síndrome de resistência à insulina, mesmo excluindo-se hipertensos, parece, também, ter correlação com a síndrome X. Vários estudos têm demonstrado que pacientes com síndrome X e hiper-resistência coronariana (angina microvascular) apresentam elevada incidência de resistência à insulina²⁸⁻³⁰, o que talvez faça parte de um distúrbio vascular generalizado envolvendo, até mesmo, as artérias coronarianas.

A dor torácica de pacientes com síndrome X, geralmente, é relacionada com esforços, semelhante à angina pectoris. Angina de repouso, entretanto, está presente em cerca da metade dos pacientes³¹. A dor, geralmente, apresenta várias outras características atípicas, como resposta a nitratos, que parecem efetivos em menos de 50% dos casos^{31,32}, e duração muito prolongada da dor.

A resposta à ergometria de pacientes com síndrome X é, freqüentemente, indistinguível dos com doença arterial coronariana, embora, em média, desenvolvam infradesnívelamento a partir de duplo produto mais elevado que aqueles com doença arterial coronariana³³. Na eletrocardiografia dinâmica, a maioria dos pacientes apresenta infradesnívelamento do segmento ST durante suas atividades diárias. A variação circadiana dos episódios são similares à dos pacientes com doença arterial coronariana e oposta à angina variante angioespástica. Os episódios de infradesnívelamento ocorrem, predominantemente, durante caminhadas e, em média, têm a mesma duração e magnitude dos pacientes com doença arterial coronariana. Depressões prolongadas de ST associadas a sintomas de angina são relativamente comuns, bem como episódios silentes e angina sem infradesnívelamento de ST são, também, freqüentes³⁴. A grande maioria dos episódios isquêmicos é relacionada à freqüência cardíaca, mas, muitas vezes, não é precedida de aumento da freqüência cardíaca.

EVIDÊNCIAS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA NOS PACIENTES COM SÍNDROME X

Produção de lactato durante infradesnívelamento do segmento ST tem sido observada na maioria dos pacientes com síndrome X, mas essa observação é muito variável, 13% a 100% dos casos³⁵⁻⁴⁰. É importante lembrar que as técnicas convencionais de pesquisa de isquemia cardíaca apre-

sentam limitações em situações em que a isquemia não se acompanha de redução importante do fluxo coronariano, ou seja, em situações de isquemia com fluxo coronariano elevado.

Estudos de cintilografia miocárdica perfusional revelam isquemia em cerca de 30% dos casos⁴¹. Os defeitos de captação, quando presentes, costumam ser de pequena magnitude e extensão. Pacientes com evidência nítida de isquemia à ergometria e à eletrocardiografia dinâmica, frequentemente, apresentam cintilografias normais, mas aqueles com angina microvascular, ou seja, hiper-resistência coronariana comprovada, mostram reduzido clareamento regional de tálio, o que, igualmente, é encontrado em pacientes com doença arterial coronariana e pacientes com cardiomiopatia dilatada^{42,43}.

Muitos pacientes com sintomatologia típica, idêntica a casos com isquemia bem demonstrada, frequentemente, não apresentam evidência de isquemia por qualquer método, o que sugere que alguns deles devem ter isquemia de magnitude muito pequena e abaixo do limiar de sensibilidade dos métodos disponíveis⁴⁴⁻⁴⁶. Como a síndrome X é extremamente heterogênea, outros mecanismos, que não a isquemia, poderiam ser responsáveis por sintomas anginosos e alterações de ST em diferentes subgrupos de pacientes.

Em suma, todas as possibilidades hipotéticas sobre o significado das alterações do segmento ST na síndrome X permanecem em aberto. Pelo menos na maioria dos casos, os episódios de infra-desnívelamento do segmento ST parecem mesmo relacionados à isquemia miocárdica. Por vezes, isquemia miocárdica pode ser detectável por um método mas não por outros. Da mesma forma, alguns pacientes, especialmente aqueles com angina típica mas sem demonstração de isquemia por qualquer método, podem apresentar isquemia miocárdica verdadeira, de pequena magnitude, não detectável por nenhum método usual.

Por outra, em boa parte dos casos, a dor anginosa e mesmo a depressão do segmento ST podem ser produzidas por mecanismos ainda não compreendidos, diferentes de isquemia miocárdica. Contudo, é recomendável que se observe cada caso com cautela, antes de concluirmos que a dor não seja realmente cardíaca ou que a depressão do segmento ST seja mais um dos denominados casos "falsos-positivos", pois as evidências atuais indicam que ao menos a maioria destes, realmente, apresenta isquemia verdadeira, mesmo que seu significado clínico seja ainda de discutível importância. Certa-

mente, nos próximos anos, devem surgir estudos mais esclarecedores sobre essa polêmica, pois os estudos realizados até então, além de limitações técnicas, perdem em muito sua precisão e valor conclusivo por analisar casuísticas completamente heterogêneas.

FUNÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA SÍNDROME X

Na maioria dos estudos em pacientes com síndrome X, raramente, é capaz de demonstrar anormalidades de função ventricular esquerda ao exercício físico^{2,47}. O estudo original de Arbogast e Bornassa³, de 1973, que fez o reconhecimento da síndrome, analisou os efeitos de isquemia induzida por *pacing* sobre a função ventricular de pacientes coronarianos e com cinecoronariografia normal (grupo X), verificando que os pertencentes a este grupo tinham função ventricular normal, apesar de demonstração eletrocardiográfica e metabólica de isquemia miocárdica. Portanto, esse próprio estudo pioneiro serve de base para a hipótese atualmente mais citada por autores, de que a maioria dos pacientes com a síndrome parece apresentar isquemia verdadeira, mas de pequena magnitude, geralmente incapaz de comprometer a função ventricular, pelo menos de modo expressivo. Contudo, Canon *et al.*³⁹, estudando pacientes com angina microvascular, ou seja, síndrome X, e comprovação de reduzida reserva dilatadora coronariana, encontraram que cerca de um terço deles com teste ergométrico negativo, metade com teste ergométrico positivo e dois terços com bloqueio do ramo esquerdo apresentaram reduzida fração de ejeção durante exercício físico³⁹.

Deterioração da função ventricular esquerda parece rara. No entanto, Opherk *et al.*⁶, num seguimento de 14 pacientes com angina microvascular e bloqueio completo do ramo esquerdo, por período médio de quatro anos, demonstraram que a maioria dos casos sofreu deterioração da função ventricular esquerda e desenvolveu cardiomiopatia dilatada. Assim, até que outros estudos venham a confirmar tal observação, parece prudente observar-se a evolução de pacientes com síndrome X e bloqueio de ramo esquerdo, dada a possibilidade de desenvolver-se miocardiopatia dilatada após alguns anos de seguimento.

POSSIBILIDADES PATOGÊNICAS DA SÍNDROME X

A síndrome X tem múltiplas causas. Para a discussão de suas causas mais prováveis, tomemos

Quadro 2 – Mecanismos patogênicos da síndrome X

1. Origem psicogênica
2. Percepção aumentada à dor
3. Distúrbios esofagianos
4. Hiperatividade simpática
5. Disfunções secundárias da microvasculatura coronariana
 - Hipertensão arterial
 - Diabetes melito
 - Resistência à insulina
 - Hipercolesterolemia
 - Tabagismo
 - Deficiência estrogênica
 - Aterosclerose incipiente
6. Disfunções primárias da microvasculatura coronariana
 - Disfunção de microvasculatura coronariana endotélio-dependente
 - Disfunção de microvasculatura coronariana endotélio-independente
 - Espasmo de microvasculatura a estímulos simpáticos

a definição mais ampla da síndrome, no seu *lato sensu*, qual seja, apenas presença de dor torácica e cinecoronariografia sem evidências de doença arterial coronariana. Os mecanismos patogênicos mais prováveis estão no quadro 2. Todas essas possibilidades são, no momento, válidas e estão em pesquisa.

Origem psicogênica

Esta foi a primeira hipótese levantada para explicar a síndrome X. De fato, deve ser o mecanismo causal da dor em considerável parcela de casos. Vários estudos confirmam incidência muito elevada de distúrbios psíquicos nos pacientes com síndrome X, isoladamente, ou quando comparados com pacientes com doença arterial coronariana⁴⁸⁻⁵². Analisando o prognóstico psicossocial de pacientes com síndrome X, em comparação com portadores de doença arterial coronariana, Juelsgaard *et al.* verificaram que os primeiros, após seguimento médio de sete anos, tiveram índices muito maiores de piora da dor ou dor inalterada, diminuição da atividade física, divórcio ou separação conjugal e abandono de trabalho⁵³.

Apesar dos conhecimentos médicos atuais desta área serem muito limitados, é inegável que distúrbios psíquicos são capazes de desencadear dores diversas, em especial os distúrbios relacionados a ansiedade, neuroses, fobias e surtos de pânico, freqüentes entre pacientes com síndrome X. Esses distúrbios, por outra, geralmente se acompanham de hiperventilação, que é um dos mecanismos que podem alterar a percepção de dor. É interessante, contudo, citar as observações do estudo de Bugiardini *et al.*⁵⁴, que, comparando pacientes normais e com doença arterial coronariana e pacientes com

síndrome X, constataram que hiperventilação promoveu discreto aumento do fluxo coronariano, nos dois primeiros grupos, e redução de 28%, no grupo com síndrome X. Esse achado abre a possibilidade de que hiperventilação seja fator causal de isquemia miocárdica nesses pacientes, especialmente em condições de elevado consumo miocárdico e estimulação simpática.

Percepção anormal de dor

São diversos os estudos que deixam bem estabelecido que pacientes com síndrome X, em média, possuem percepção anormal à dor. As principais constatações nesse sentido são: hiperalgias à estimulação elétrica e mecânica das câmaras cardíacas, à isquemia de membros, à estimulação elétrica da pele, à infusão de adenosina, à dilatação do esôfago, alterações silentes do segmento ST, menos freqüentes que na doença arterial coronariana, e boa resposta analgésica à imipramina (um antidepressivo e analgésico visceral)⁵⁵⁻⁵⁹.

Disfunções esofagianas

A maioria dos pacientes com síndrome X parece apresentar refluxo esofágico, distúrbios de motilidade esofágica ou ambos⁶⁰, e a dor pode ser facilmente confundida com dor cardíaca por também poder ser desencadeada por alimentação, exercícios físicos e decúbito dorsal horizontal. Na verdade, há décadas que se discutem diversas possibilidades de inter-relação entre o coração e o esôfago. Recentemente, analisando-se pacientes com síndrome X, os autores demonstraram que a infusão esofágica de ácido clorídrico foi capaz de provocar o mesmo sintoma de dor torácica dos pacientes e, mais do que isto, provocou uma redução de 40% do fluxo coronariano de base, de magnitude de 40%, em média. Em outras palavras, o resultado deixa a evidência de que distúrbios esofágicos podem, ainda, de alguma forma, provocar isquemia miocárdica, reduzindo o fluxo coronariano. Devemos aguardar confirmações e estudos adicionais antes que este estudo possa ser melhor considerado.

Hiperatividade simpática

Por meio de estudos eletrofisiológicos, eletrocardiografia dinâmica, ergometria e dosagens hormonais, está bem estabelecido que, em média, os pacientes com síndrome X têm hiperatividade simpática⁶². Alguns autores defendem a possibilidade de que um ciclo vicioso entre hiperativação simpática e hipersensibilidade cardíaca a estímulos simpáticos possa justificar parte dos casos de síndrome X^{5,63}.

Disfunções secundárias da microvasculatura coronariana

Hipertensão arterial sistêmica

Na última década, ficou bem demonstrado que pacientes hipertensos desenvolvem doença de microvasculatura coronariana, que reduz a sua reserva vasodilatadora e que é, portanto, causa potencial de isquemia miocárdica¹³. Hipertrofia ventricular, quando presente, é outro fator determinante de isquemia miocárdica, por aumento de consumo e por acentuar a hiper-resistência coronariana devido a maior compressão dos vasos intramiocárdicos, especialmente durante a diástole. Contudo, doença microvascular coronariana compromete, também, hipertensos sem hipertrofia ventricular¹⁴. O distúrbio microvascular coronariano em hipertensos é dependente de disfunção do endotélio e da musculatura lisa dos vasos de resistência. Assim, especialmente na última década, pacientes hipertensos têm sido excluídos das casuísticas de síndrome X.

Diabetes melito

A disfunção microvascular coronariana de diabéticos também é decorrente de disfunção endotelial e de musculatura lisa dos vasos, podendo levar a isquemia miocárdica em condições de elevado consumo¹⁵. Igualmente, nos últimos anos, passaram a ser excluídos da maioria das casuísticas de síndrome X.

Resistência à insulina

Não apenas diabetes melito, mas, também, seu estado precursor, a resistência à insulina, têm estreita correlação com síndrome X, pois podem desenvolver disfunção microvascular relacionada ao endotélio e à musculatura lisa²⁸⁻³⁰. Pacientes com síndrome X, especialmente aqueles com angina microvascular (hiper-resistência coronariana comprovada), apresentam hiperinsulinemias de jejum e durante teste oral de tolerância à glicose. Apresentam, também, baixa tolerância à glicose avaliada por *clamp* euglicêmico, de magnitude semelhante ao observado em pacientes hipertensos. Um campo crescente da pesquisa médica atual é o estudo das intercorrelações, cada vez mais evidentes, entre resistência à insulina, diabetes melito, hipertensão arterial e dislipidemias, todas estas entidades envolvidas em disfunções microvasculares sistêmicas e incluindo a rede coronariana, a exemplo da síndrome X⁶⁴.

Hipercolesterolemia

Isoladamente, hipercolesterolemia pode, também, determinar disfunção de microvasculatura coronariana, especialmente relacionada à função endotelial¹⁸⁻²⁰. Redução do colesterol por medicamentos específicos, estatinas, fibratos e colesteramina, após período médio de seis meses de tratamento, é capaz de reverter a disfunção endotelial coronariana⁶⁵⁻⁶⁷.

Tabagismo

O tabagismo, crônico e agudo, é um forte ativador simpático, é aterogênico e inibidor da prostaciclina. Fumantes crônicos, incluindo fumantes passivos⁶⁸, apresentam disfunção da capacidade dilatadora do endotélio da artéria braquial e da microvasculatura dos braços^{69,70}. Disfunção da microvasculatura coronariana foi, também, recentemente demonstrada^{16,17}.

Deficiência estrogênica

Na maioria das casuísticas de síndrome X há predomínio de mulheres. Esse fato faz supor alguma influência dos hormônios estrogênicos na patogênese da síndrome. De fato, considerável parte das mulheres com síndrome X apresenta deficiência estrogênica⁷¹. Guilligan *et al.* constataram melhora da reserva coronariana em pacientes com síndrome X, após infusão intracoronariana de estrógenos⁷².

Aterosclerose incipiente

Segmentos arteriais acometidos por aterosclerose sofrem de disfunção do endotélio adjacente, refletida por produção deficiente de óxido nítrico. Segmentos arteriais acometidos de aterosclerose, mesmo que em fase muito precoce, chamada de aterosclerose "subintimal", apresentam, invariavelmente, algum grau de disfunção endotelial⁷³⁻⁷⁸. Os mesmos fatores de risco determinantes de doença arterial coronariana aterosclerótica em artérias de grande e médio calibres causam, também, disfunção endotelial da microvasculatura arterial de resistência^{76,77}. Desta forma, é de se esperar que considerável parte dos casos de síndrome X seja constituída de portadores de disfunção endotelial dos vasos coronarianos de resistência, secundária à agressão endotelial por fatores de risco diversos.

Precedendo em até muitos anos o desenvolvimento de aterosclerose obstrutiva, que é uma etapa avançada da aterosclerose humana e que ocorre apenas nas artérias de condutância, os vasos de

resistência podem exibir disfunção endotelial, que pode limitar a reserva dilatadora. Na circulação coronariana, essa redução da reserva dilatadora é causa potencial de isquemia miocárdica, com artérias epicárdicas aparentemente normais à cinecoronariografia. Wiedermann *et al.*, estudando 30 pacientes com síndrome X, excluídos hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos, realizando ultra-sonografia intracoronariana, observaram 12 deles com artérias consideradas normais, enquanto dez demonstraram placas ateroscleróticas incipientes, não identificáveis à cinecoronariografia, e oito com espessamento evidente da região "subintimal"⁷⁸.

Disfunções primárias da microvasculatura coronariana

Disfunção de microvasculatura coronariana endotélio-dependente

Mesmo excluindo-se pacientes com hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e dislipidemias, a maioria dos pacientes com síndrome X ainda apresenta baixa reserva coronariana. Entre estes, a disfunção microvascular mais comumente observada é a relacionada ao endotélio, ou seja, baixa reserva vasodilatadora à infusão intra-arterial de acetilcolina, substância P e outros fármacos⁷⁹. Parece possível, ou mesmo provável, que futuros estudos de ultra-sonografia, nesses pacientes, revelem grau de aterosclerose incipiente em parte deles, como acima comentado.

Disfunção de microvasculatura coronariana endotélio-independente

Excluídos hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos, utilizando-se infusão de dipiridamol, papaverina ou adenosina, ou seja, técnicas que avaliam a função microvascular independente do endotélio (basicamente, a musculatura lisa dos vasos), a maioria dos estudos não tem encontrado diferenças significantes de seus controles^{79,80}, ou tem encontrado diferenças pequenas, em poucos casos^{5,81}.

Espasmo de microvasculatura a estímulos simpáticos

Há estudos demonstrando que pacientes com síndrome X têm hipersensibilidade à ação vasopressora da ergonovina, ao nível de microvasculatura coronariana, o que vem ao encontro da hipótese defendida por alguns autores, em que a síndrome X poderia ser explicada, ao menos em parte, por um ciclo vicioso entre hiperatividade simpática e hipersensibilidade dos vasos coronarianos de resistência à estimulação simpática,

com conseqüente diminuição da reserva coronariana mediante sobrecargas de consumo acompanhadas de hiperativação simpática, como estresses físicos e emocionais^{5,61,82}.

PROGNÓSTICO

Vários estudos têm confirmado, de maneira clara, que pacientes com síndrome X têm prognóstico muito bom, praticamente igual à população geral, pelo menos a curto e médio prazos, no que diz respeito à sobrevida e à incidência de acidentes coronarianos agudos^{6,83,84}. Contudo, é importante salientar que a maioria desses estudos utiliza a definição mais genérica da síndrome, que requer apenas dor torácica e cinecoronariografia normal, e os seguimentos são relativamente curtos, geralmente entre quatro e nove anos. O maior tempo de seguimento de que temos notícia é de 12 anos⁸⁴. Pelas evidências patogênicas atuais, fatores psicogênicos e disfunções microvasculares são as possibilidades patogênicas mais prováveis, ou seja, que parece explicar a maior parte dos casos de síndrome X. Adotando-se a definição *lato sensu* da síndrome X, o número de casos decorrentes de alterações psíquicas será, certamente, grande. Como discutido anteriormente, disfunção microvascular está intimamente correlacionada com fatores de risco para aterosclerose ou mesmo à presença de aterosclerose incipiente já estabelecida. Como, por definição, pacientes com síndrome X têm, todos, artérias coronárias lisas à cinecoronariografia, é evidente que essa população deve requerer muitos anos até que aterosclerose obstrutiva possa se desenvolver, bastando lembrar que estrias de gorduras podem ser encontradas em humanos desde idades muito precoces, até mesmo em fetos. Em outras palavras, como, por definição, se estuda em seguimento indivíduos selecionados com aterosclerose no máximo incipiente, muitos anos serão necessários para que se possa observar diferenças prognósticas.

CONCLUSÕES

Não será possível compreendermos a síndrome X sem definirmos subgrupos mais específicos. Cada subgrupo requer estudo à parte. As constatações mais importantes até o momento indicam que, havendo seleção criteriosa de casos, em grande parte das vezes, os pacientes apresentam, realmente, isquemia miocárdica, mesmo que de pequena magnitude. A maioria dos pacientes parece apresentar hiper-resistência coronariana, cujo mecanismo patogênico básico parece, também, ser

múltiplo e complexo, mas, na maior parte das vezes, relacionado à disfunção endotelial e/ou da musculatura lisa dos vasos coronarianos de resistência. A disfunção de endotélio pode ser fator que precede a aterosclerose avançada, ou seja, pode ser decorrência de agressões à parede arterial coronariana através dos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana futura. Apesar de a aterosclerose coronariana obstrutiva desenvolver-se basicamente ao nível das artérias coronárias epicárdicas, na sua forma incipiente, parece acometer a função endotelial de toda a rede coronariana, determinando, inicialmente, disfunção dos vasos de resistência que, por vezes, pode manifestar-se com síndrome X. Em outras palavras, a síndrome X deve ser, em considerável parte dos casos, expressão clínica de aterosclerose coronariana incipiente. Como os pacientes com síndrome X, por definição, têm artérias coronárias normais à cineangiografia, os casos com aterosclerose incipiente, certamente, devem requerer muitos anos para que doença arterial coronariana obstrutiva se desenvolva.

Por outra, nem sempre disfunção de endotélio se acompanha de aterosclerose incipiente. Ainda, disfunção de endotélio não é o único tipo de disfunção microvascular, a exemplo de alterações de musculatura lisa e de hipersensibilidade a estímulos simpáticos. Disfunção de microvasculatura coronariana não guarda correlação obrigatória com aterosclerose.

Essas evidências relacionadas à microvasculatura não podem ser generalizadas para toda a síndrome. Em muitos casos, certamente, os pacientes não apresentam isquemia verdadeira e têm função normal da microvasculatura coronariana. As propostas mais iniciais para explicar a síndrome, como fatores psicogênicos, hiperatividade simpática, hipersensibilidade à dor, distúrbios esofagianos ou outras causas de dor extracardíaca, são, ainda, plenamente válidas e suas linhas de pesquisas devem prosseguir. Doravante, contudo, há necessidade de definições mais claras sobre seleção das casuísticas, como tipo de dor torácica, ergometria positiva ou não (ou outros métodos capazes de revelar isquemia), identificação precisa de fatores de risco, presença ou não de hiper-resistência coronariana e ultra-sonografia intracoronariana normal ou não.

Do ponto de vista de conduta clínica, criam-se novas tendências. Como o prognóstico, a curto e médio prazo, é nitidamente benigno, a tendência atual é utilizar drogas antiisquêmicas somente nos casos muito sintomáticos. Todas as classes de drogas podem, a princípio, ser úteis, embora ni-

tratos orais tenham revelado resultados muito decepcionantes^{31,32,85}.

Há necessidade premente de que os cardiologistas se aprimorem no reconhecimento de distúrbios psíquicos e esofagianos para que possam fazer encaminhamento adequado a tais casos, que são, indiscutivelmente, freqüentes e pouco reconhecidos, portanto, abordados inadequadamente.

Os pacientes devem ser observados por muitos anos, dada a possibilidade de desenvolverem doença arterial coronariana. É clara a tendência de investigar-se em profundidade fatores de risco para doença arterial coronariana e de tratar-se os fatores identificados com rigor muito maior do que até então tem sido realizado. Uma vez tratados os fatores de risco, é importante observarmos criteriosamente possíveis melhoras dos sintomas e de testes diagnósticos de isquemia miocárdica. Como exemplo, podemos citar um estudo recentemente realizado em nosso serviço, quando selecionamos 43 pacientes com teste ergométrico positivo (depressão de ponto *J* maior que 1mm) e cinecoronariografia normal⁸⁶. Cerca de metade dos pacientes foram tratados apenas com dieta, e a outra metade com dieta e estatinas. Após 16 semanas de tratamento, 25% dos pacientes tratados apenas com dieta e 87% dos tratados também com estatinas negataram o teste ergométrico, benefício atribuído, provavelmente, à melhora da reserva microvascular coronariana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Likoff W, Segal BI, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Engl J Med* 1967; 276: 1.063-6.
2. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-7.
3. Arbogast R, Bornassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 257-63.
4. Opherk D, Zebe H, Wiehe E. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25.
5. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1.338-43.
6. Opherk D, Schuler G, Weiteraer K et al. Four years follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989; 80: 1.610-6.
7. Opherk D, Schwarz F, Mall G et al. Coronary dilator capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1.657-62.
8. Cannon RO, Cunnion RE, Parillo UE. Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1.190-200.

9. Boudolas H, Kolibash Jr A J, Baker P. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J* 1989; 118: 796-803.
10. Davies AO, Mares A, Pool JL, Taylor AA. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. Beta₂-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure. *Am J Med* 1987; 82: 193-9.
11. Gaffney FA, Bastian BC, Lane LB. Abnormal cardiovascular regulation in the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 316-20.
12. Pudu PE, Pasternac A, Tubau JF. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983; 105: 422-7.
13. Treasure CB, Klein JL, Vita JA *et al.* Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87: 86-93.
14. Brush, JE Jr, Cannon RO, Schenke WH *et al.* Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *New Engl J Med* 1988; 319: 1.302-7.
15. Nasher PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; 91: 635-40.
16. Czernin J, Sun K, Brunken R *et al.* Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 91: 2.891-7.
17. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1.094-100.
18. Casino PR, Kilcoyne CM, Cannon RO, Quyyumi AA, Panza JA. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor. *Am J Cardiol* 1995; 75: 40-4.
19. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 844-50.
20. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA *et al.* Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 90: 35-41.
21. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans Coll Phys Lond* 1772; 2: 59-67.
22. Bass C, Chambers JB, Kiff P. Panic anxiety and hyperventilation in patients with chest pain: a controlled study. *QJ Med* 1988; 69: 949-59.
23. Beitman BD, Basha I, Flaker G. Atypical or nonanginal chest pain. Panic disorder or coronary artery disease? *Arch Intern Med* 1987; 147: 1.548-55.
24. Kane Jr FJ, Harper RG, Wittels E. Angina as a symptom of a psychiatric illness. *South Med J* 1988; 81: 1.412-8.
25. Demeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G. Oesophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982; 196: 488-98.
26. Morrison LM, Swalm WA. Role of the gastrointestinal tract in production of cardiac symptoms: experimental and clinical observations. *JAMA* 1940; 114: 217-23.
27. Kramer P, Hollander W. Comparison of experimental oesophageal pain with clinical pain of angina pectoris and oesophageal disease. *Gastroenterology* 1955; 29: 719-43.
28. Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM. Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 364-8.
29. Ley CJ, Swan J, Godsland IF *et al.* Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in nonobese men with angina and a normal or abnormal coronary angiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 377-83.
30. Botker HE, Moller N, Ovesen P *et al.* Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342: 136-40.
31. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol* 1995; 76(suppl-D): 35D-42D.
32. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
33. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR *et al.* Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 848-54.
34. Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A. Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1.242-7.
35. Hutchison SJ, Poole-Wilson PA, Henderson AH. Angina with normal coronary arteries: a review. *QJ Med* 1989; 72: 677-88.
36. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; 54: 501-5.
37. Mammohansingh P, Parker JO. Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 1975; 90: 555-61.
38. Greenberg MA, Grose RM, Neuburger N *et al.* Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing-induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1985; 9: 743-51.
39. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71: 218-26.
40. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1.359-73.
41. Cannon RO, Camici P, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-92.
42. Tillmanns H, Knapp WH, Opherck D *et al.* Myocardial N-13-glutamate and thallium - 201 kinetics in patients with syndrome X. *Circulation* 1982; 66: 352-8.
43. Tillmanns H, Knapp HW, Zimmermann R, Rauch B, Moller P, Neumann FJ. Myokardiale N-13-Glutamat und thallium-201 kinetik bei patienten mit schwerer Drei-Gefa-Berkrankung. *Z Kardiol* 1984; 73: 74-9.
44. Levy Rd, Shapiro LM, Wright C, Mockus L, Fox KM. Diurnal variation in left ventricular function: a study of patients with myocardial ischemia, syndrome X, and of normal controls. *Br Heart J* 1987; 57: 148-53.
45. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA. Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. *Br Heart J* 1988; 59: 31-8.
46. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1.461-70.
47. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1.463-70.
48. Waxler EB, Kimbiris D, Dreifus LS. The fate of women with normal coronary arteriograms and chest pain resembling angina pectoris. *Am J Cardiol* 1971; 28: 25-32.
49. Bass C, Wade C. Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984; 14: 51-61.

50. Katon W, Hall MI, Russo J. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988; 84: 1-9.
51. Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW. Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1.399-403.
52. Carney RM, Freedland KE, Ludbrook PA, Saunders RD, Jaffe AS. Major depression, panic disorder, and mitral valve prolapse in patients who complain of chest pain. *Am J Med* 1990; 89: 757-61.
53. Juelsgaard P, Sand NPR. Somatic and social prognosis of patients with angina pectoris and normal coronary arteriography: a follow-up study. *Int J Cardiol* 1993; 39: 49-57.
54. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Moragagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 417-25.
55. Cannon RO, Quyyumi AA, Schenke WH et al. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1.359-66.
56. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with Syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60: 503-8.
57. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemyer R et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *New Engl J Med* 1994; 330: 1.411-7.
58. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI et al. Abnormal cardiac pain perception in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 329-35.
59. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with Syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
60. Demeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G. Oesophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982; 196: 488-98.
61. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Effect of oesophageal acid instillation on coronary blood flow. *Lancet* 1993; 341: 1.309-10.
62. Rosano GMC, Ponikowski P, Adamopoulos S et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1.174-9.
63. Eriksson B, Svedenhag J, Martinsson A, Sylven C. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1995; 75: 241-5.
64. Vianna CB, Ramires JAF, Liberman B. Correlações entre hiperinsulinemia e hipertensão arterial. Situação atual. *Arg Bras Cardiol* 1995; 64: 137-9
65. Seiler C, Suter TM, Hess OM. Exercise-induced vasomotion of angiographically normal and stenotic coronary arteries improves after cholesterol-lowering drug therapy with bezafibrate. *Am J Coll Cardiol* 1995; 26: 1.615-22.
66. Egashira K, Hirooka Y, Kai H et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2.519-24.
67. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1.496-500.
68. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *New Engl J Med* 1996; 334: 150-4.
69. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9.
70. Heitzer T, Ylä-Herttua S, Luoma J et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1.346-53.
71. Rosano G, Lindsay D, Kaski JC, Sarel P, Poole-Wilson P. Syndrome X in women: the importance of ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992; 23: 2.255-9.
72. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO, Johnson GB, Schenke, WH. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2.545-51.
73. Navab M, Fogeiman AM, Berliner JA et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 76(suppl-C): 18C-23C.
74. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
75. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2.488-96.
76. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1.984-92.
77. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.479-85.
78. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with Syndrome X: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.310-7.
79. Egashira K, Inou T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *New Engl J Med* 1993; 328: 1.659-64.
80. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2.345-52.
81. Chauhan A, Mullins PA, Petch MC, Schofield PM. Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X? *Circulation* 1994; 89: 1.998-2.004.
82. Chauhan A. Syndrome X - angina and normal coronary angiography. *Postgrad Med J* 1995; 71: 341-5.
83. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1973; 47: 36-43.
84. Radice M, Giudici V, Marinelli G. Long-term follow-up in patients with positive exercise test and angiographically normal coronary arteries (Syndrome X). *Am J Cardiol* 1995; 75: 620-1.
85. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with Syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90: 2.695-700.
86. Ramires JAF, Mansur AP, Solimene MC et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on positive exercise testing in patients with hypercholesterolaemia and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1996; 17 (abstr suppl): 193.