

Caracterização Fisiológica de Endotipos Coronários: Possíveis Ligações com Isquemia Miocárdica

Physiological Characterization of Coronary Endotypes: Potential Links with Myocardial Ischemia

Lucía Matute-Blanco,^{1,2} Thalia Belmonte,^{3,4} Kristian Rivera,^{1,2} Marcos García-Guimaraes,⁵ Juan Casanova-Sandoval,^{1,2} Iván D. Benítez,^{3,4,6} Georgina Fuertes-Ferre,⁷ Ainhoa Pérez Guerrero,⁸ Raúl Millán Segovia,⁹ Fernando Worner,^{1,2} David De Gonzalo-Calvo,^{3,4} Diego Fernández-Rodríguez^{1,2}

Arnau de Vilanova University Hospital,¹ Lleida – Espanha

IRBLleida - Grup de Fisiologia i Patologia Cardíaca, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Fundació Dr. Pifarré,² Lleida – Espanha

IRBLleida - Translational Research in Respiratory Medicine Group, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Fundació Dr. Pifarré,³ Lleida – Espanha

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III,⁴ Madrid – Espanha

Hospital Universitario de Cabueñes,⁵ Gijón, Asturias – Espanha

Department of Basic Medical Sciences, Lleida Biomedical Research Institute (IRBLleida), University of Lleida,⁶ Lleida – Espanha

Hospital Universitario Miguel Servet - Department of Cardiology,⁷ Zaragoza – Espanha

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa - Department of Cardiology,⁸ Zaragoza – Espanha

Hospital Universitario Son Espases - Department of Cardiology,⁹ Palma – Espanha

Resumo

Fundamento: A caracterização fisiológica abrangente dos endotipos coronários permanece limitada, especialmente na disfunção epicárdica.

Objetivos: Descrever os perfis hemodinâmicos em todo o espectro de endotipos coronários e explorar possíveis ligações com a isquemia.

Métodos: Pacientes com suspeita de síndromes coronárias crônicas submetidos à avaliação fisiológica invasiva no Projeto ANFIBIO (NCT05374694) foram classificados de acordo com a reserva de fluxo fracionada [(RFF) ≤ 0,80] e o índice de resistência microcirculatória [(IRM) ≥ 25] na artéria descendente anterior esquerda em quatro grupos: índices normais, disfunção epicárdica isolada, disfunção microvascular isolada e disfunção combinada. Os índices de pressão, fluxo e resistência coronários foram comparados entre os grupos.

Resultados: Um total de 130 pacientes foram finalmente incluídos. Uma diminuição gradual no fluxo coronário hiperêmico [(Q_{cor}) em mL/min; índices normais: 387 ± 192, epicárdico isolado: 278 ± 153, microvascular isolado: 130 ± 41, combinados: 96 ± 33; p < 0,001] e um aumento progressivo na resistência coronária total [(R_{total}) em unidades Wood (WU); índices normais: 238 ± 139, epicárdico isolado: 373 ± 167, microvascular isolado: 694 ± 210, combinado: 999 ± 342; p < 0,001] foram observados à medida que mais compartimentos estavam envolvidos. Além disso, a disfunção epicárdica foi associada principalmente à redução da pressão coronária distal (Pd) e ao aumento da resistência epicárdica [(R_{epi}) em WU; índices normais: 25 ± 18, epicárdico isolado: 145 ± 113, microvascular isolado: 66 ± 34, combinados: 389 ± 282; p < 0,001], enquanto a disfunção microvascular foi caracterizada por Pd preservado, mas Q_{cor} acentuadamente diminuído e resistência microvascular aumentada [(R_{micro}) em WU; índices normais: 213 ± 124, epicárdico isolado: 228 ± 73, microvascular isolado: 628 ± 195, combinados: 610 ± 137; p < 0,001]. A disfunção combinada compartilha mecanismos de disfunção epicárdica e microvascular.

Conclusões: Os endotipos coronários exibem padrões hemodinâmicos distintos com mecanismos isquêmicos específicos relacionados à pressão e ao fluxo. A avaliação fisiológica integrada é essencial para a caracterização precisa do endotipo e para estratégias terapêuticas personalizadas.

Palavras-chave: Circulação Coronária; Doença da Artéria Coronariana; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico.

Abstract

Background: Comprehensive physiological characterization of coronary endotypes remains limited, especially in epicardial dysfunction.

Correspondência: Diego Fernández-Rodríguez •

Hospital Universitari Arnau de Vilanova – Cardiology - Rovira Roure 80, Lleida, 25198 – Espanha

E-mail: d.fernand.2@hotmail.com

Artigo recebido em 15/05/2025, revisado em 21/07/2025, aceito em 04/09/2025

Editor responsável pela revisão: Henrique Ribeiro

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250340>

Objectives: To describe hemodynamic profiles across the full spectrum of coronary endotypes and explore potential links with ischemia.

Methods: Patients with suspected chronic coronary syndromes who underwent invasive physiological assessment in the ANFIBIO Project (NCT05374694) were classified according to fractional flow reserve [$FFR \leq 0.80$] and index of microcirculatory resistance [$IMR \geq 25$] in the left anterior descending artery into four groups: normal indices, isolated epicardial, isolated microvascular, and combined dysfunction. Coronary pressure, flow, and resistance indices were compared between groups.

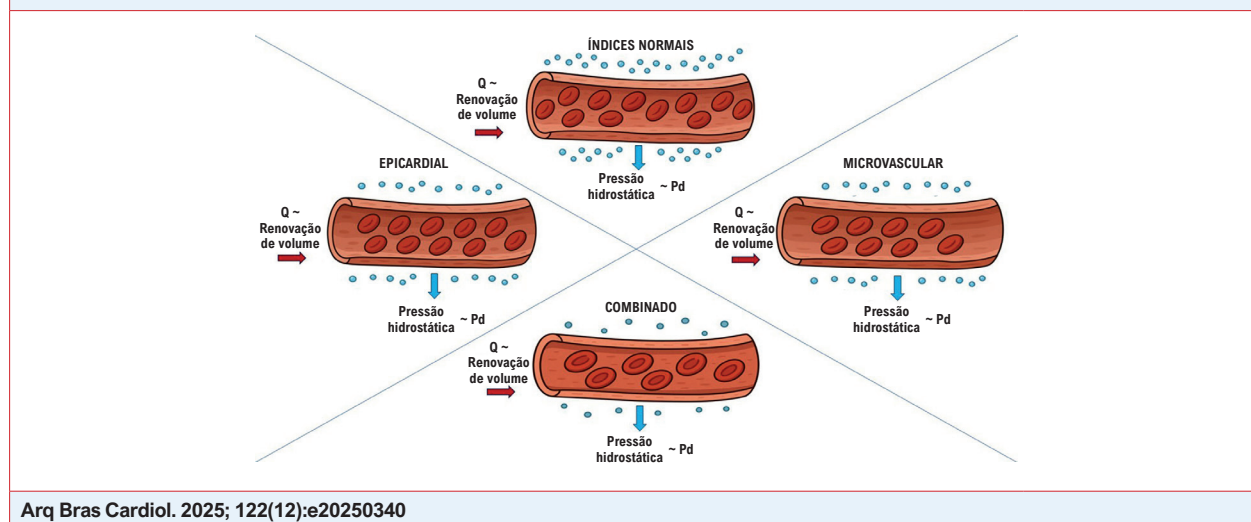
Results: A total of 130 patients were finally included. A gradual decrease in hyperemic coronary flow [(Q_{cor}) in mL/min; normal indices: 387 ± 192 , isolated epicardial: 278 ± 153 , isolated microvascular: 130 ± 41 , combined: 96 ± 33 ; $p < 0.001$] and a progressive increase in total coronary resistance [(R_{total}) in Wood units (WU); normal indices: 238 ± 139 , isolated epicardial: 373 ± 167 , isolated microvascular: 694 ± 210 , combined: 999 ± 342 ; $p < 0.001$] were observed as more compartments were involved. Also, epicardial dysfunction was primarily associated with reduced distal coronary pressure (Pd) and elevated epicardial resistance [(R_{epi}) in WU; normal indices: 25 ± 18 , isolated epicardial: 145 ± 113 , isolated microvascular: 66 ± 34 , combined: 389 ± 282 ; $p < 0.001$], whereas microvascular dysfunction was characterized by preserved Pd but markedly decreased Q_{cor} and increased microvascular resistance [(R_{micro}) in WU; normal indices: 213 ± 124 , isolated epicardial: 228 ± 73 , isolated microvascular: 628 ± 195 , combined: 610 ± 137 ; $p < 0.001$]. Combined dysfunction shares mechanisms of both epicardial and microvascular dysfunction.

Conclusions: Coronary endotypes exhibit distinct hemodynamic patterns with specific pressure- and flow-related ischemic mechanisms. Integrated physiological assessment is essential for accurate endotype characterization and personalized therapeutic strategies.

Keywords: Coronary Circulation; Coronary Artery Disease; Myocardial Fractional Flow Reserve.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Caracterização Fisiológica de Endotipos Coronários: Possíveis Ligações com Isquemia Miocárdica



Fluxo coronário, pressão distal coronária e possíveis ligações com isquemia miocárdica. Q: fluxo coronário; Pd: pressão coronária distal. Q está relacionado à renovação do volume capilar e Pd à pressão hidrostática capilar. Na disfunção epicárdica, um Pd baixo se traduz em redução da pressão hidrostática capilar, enquanto a redução em Q é apenas ligeira. Na disfunção microvascular, Pd permanece preservado apesar de uma redução significativa em Q. A disfunção combinada mostra uma redução acentuada em Pd juntamente com Q gravemente comprometido.

Introdução

Na prática clínica de rotina, um modelo bicompartimental é usado para estudar a regulação do fluxo sanguíneo coronário.^{1,2} O compartimento epicárdico, que compreende artérias $\geq 400\mu\text{m}$, cuja função é distribuir o fluxo sanguíneo para os diferentes territórios, e o compartimento microvascular, que compreende artérias $< 400\mu\text{m}$, arteríolas intermediárias e pequenas arteríolas, cuja função é regular a quantidade de fluxo sanguíneo que chega à rede capilar.^{3,4}

A avaliação fisiológica de pacientes com suspeita de síndromes coronárias crônicas (SCC) depende cada vez mais de técnicas invasivas que permitem a avaliação funcional de cada compartimento coronário individualmente ou da circulação como um todo.^{1,2} O uso combinado de índices coronários, como “reserva de fluxo fracionada” (RFF), “reserva de fluxo coronário” (RFC) e “índice de resistência microcirculatória” (IRM), juntamente com o teste de vasoespasma da artéria coronária (VAC), permite uma definição mais refinada dos endotipos coronários fisiológicos específicos do paciente.⁵⁻⁸

No entanto, a maioria dos estudos até o momento se concentrou na caracterização de endotipos associados à VAC ou disfunção microvascular em pacientes com angina e artérias coronárias não obstruídas (ANOCA).^{8,9} Em contraste, o perfil fisiológico de pacientes com isquemia relacionada à disfunção epicárdica, ou daqueles com disfunção epicárdica e microvascular combinadas, permanece amplamente inexplorado.⁸⁻¹⁰

Portanto, o presente estudo visa caracterizar sistematicamente todo o espectro de endotipos coronários fisiológicos, incluindo disfunção epicárdica isolada, disfunção microvascular isolada e disfunção combinada epicárdica e microvascular, em pacientes com suspeita de SCC, integrando índices de pressão, fluxo e resistência, e elucidar possíveis ligações mecânicas com isquemia miocárdica nos diferentes padrões de disfunção coronária.

Materiais e métodos

População do estudo

Este é um subestudo do Projeto ANFIBIO, um estudo multicêntrico, descritivo e iniciado por investigadores, realizado em quatro centros espanhóis e concebido principalmente para identificar perfis de microRNA relacionados com padrões de envolvimento coronário. O desenho do Projeto ANFIBIO (NCT05374694) já foi descrito em outra publicação,¹¹ e, em resumo, inclui pacientes com suspeita de angina encaminhados para angiografia coronária e eventual angioplastia, com os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Crítérios de inclusão:

1. Idade igual ou superior a 18 anos.
2. Pacientes com dor torácica sugestiva de angina são avaliados por um cardiologista e encaminhados para angiografia coronária e eventual angioplastia coronária.
3. Anormalidades ecocardiográficas que podem causar dor no peito, como doença valvar grave (por exemplo, estenose aórtica grave...), disfunção ventricular esquerda grave, hipertensão pulmonar grave, entre outras.
4. Consentimento informado.

Crítérios de exclusão:

1. Alergia ao contraste não suscetível à pré-medicação.
2. Asma brônquica grave ou intolerância à adenosina.
3. Bloqueio atrioventricular ($\geq 2^\circ$ grau) ou intolerância à acetilcolina.
4. Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.
5. Infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST.
6. Choque cardiogênico.
7. Oclusão total de qualquer artéria coronária que impossibilite medições com fios-guia de pressão-temperatura.
8. Cirurgia prévia de revascularização do miocárdio.
9. Mulheres com possibilidade de gravidez.
10. Disfunção renal com taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m².
11. Incapacidade de compreender a natureza do estudo e/ou assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

12. Qualquer outra condição médica que, na opinião do pesquisador, possa acarretar problemas de segurança para os pacientes ou alterar os resultados do estudo.

O desenho do Projeto ANFIBIO classificou os pacientes de acordo com a presença de disfunção epicárdica e/ou microvascular, com base nos valores de RFF e IRM. A disfunção epicárdica foi definida como um valor de RFF $\leq 0,80$ e a disfunção microvascular como um valor de IRM ≥ 25 . A avaliação da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE) foi obrigatória em todos os pacientes, e outros vasos (principais ou secundários) foram avaliados apenas em caso de estenose coronária $\geq 30\%$ ou isquemia induzida em testes de estresse, correspondentes aos seus territórios.¹¹

Portanto, para este subestudo, foi utilizada apenas a avaliação da DAE, disponível para todos os pacientes, reclassificando-os de acordo com os valores de RFF e IRM na DAE. Os diferentes grupos de estudo, de acordo com as possíveis combinações de valores de RFF e IRM, são apresentados na Tabela 1. O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1.

-Procedimento de diagnóstico e medições

Resumidamente, o protocolo diagnóstico foi realizado da seguinte forma.¹¹ Após a angiografia coronária diagnóstica, uma análise padronizada por angiografia coronária quantitativa (ACQ) utilizando o software CAAS 2000 foi realizada em cada centro. As medições fisiológicas invasivas foram realizadas de acordo com as recomendações.^{1,2} Um fio-guia com sensor de pressão e temperatura na ponta (Pressure Wire™ X guidewire 0.014', Abbott, IL, EUA) foi utilizado. Após a administração de 200 μ g de nitroglicerina, o sensor de pressão na ponta foi avançado até a porção médio-distal do vaso. A pressão aórtica em repouso (Pa) e a pressão coronária distal (Pd) foram obtidas, e os índices de repouso, Pd/Pa e "razão de ciclo completo em repouso" (RFR), foram determinados. Para medir a Tmn em repouso, bolus intracoronários de 3 mL de solução salina à temperatura ambiente foram injetados manualmente três vezes em sucessão (3 mL/s).

Em seguida, a hiperemia máxima foi induzida utilizando adenosina intravenosa (140 a 180 mg/kg/min) como vasodilatador, e três volumes adicionais de 3 mL de solução

Tabela 1 – Grupos de estudo de acordo com a avaliação fisiológica invasiva

FFR e IRM	
Índices Normais (n=66)	RFF > 0,8 IRM < 25
Epicárdico isolado (n=25)	RFF $\leq 0,8$ IRM < 25
Microvascular isolado (n=28)	RFF > 0,8 IRM ≥ 25
Combinação de Epicárdio e Microvascular (n=11)	RFF $\leq 0,8$ IRM ≥ 25

RFF: reserva de fluxo fracionada; IRM: índice de resistência microvascular.

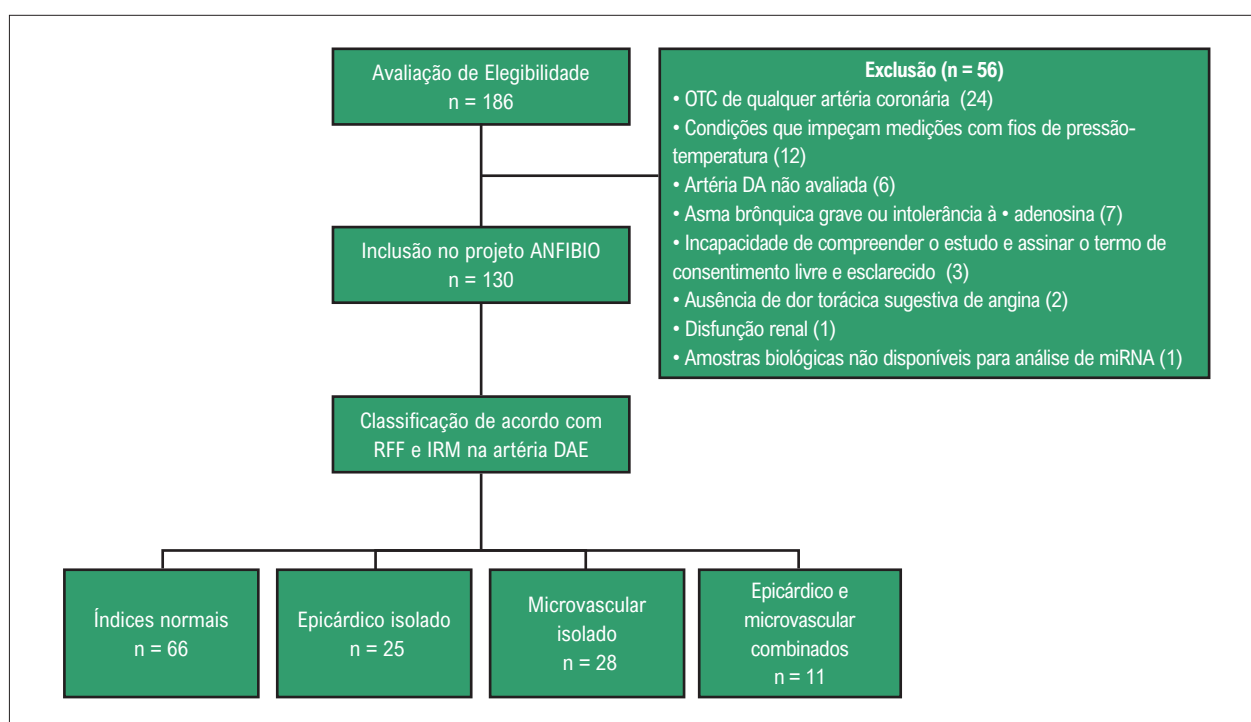


Figura 1 – Fluxograma do estudo. OTC: oclusão total crônica; DAE: artéria descendente anterior esquerda; RFF: reserva de fluxo fracionada; IRM: índice de resistência microcirculatória; miRNA: microRNA.

salina à temperatura ambiente foram administrados por via intracoronária para determinar o Tmn hiperêmico. Finalmente, o RFF, o IRM, o “IRM corrigido” (IRM_{corr}), o RFC e a “razão de reserva resistiva” (RRR) foram determinados, utilizando o software Coroventis Coroflow (Coroventis AB, Uppsala, Suécia), em todos os centros.

Além disso, o “fluxo coronário” em repouso e hiperêmico (Q_{cor}), e a “resistência coronária total” (R_{Total}), a “resistência coronária epicárdica” (R_{Epi}) e a “resistência coronária microvascular” (R_{Micro}), sob hiperemia máxima, foram calculados por fórmulas descritas no Material Suplementar.^{7,12-20}

Adicionalmente, a VAC foi avaliada em casos que apresentavam índices coronários normais ou disfunção microvascular isolada, através da administração intracoronária incremental de acetilcolina (2, 20 e 100 μ g) na artéria coronária esquerda, seguindo um protocolo padronizado previamente descrito.¹¹ O espasmo epicárdico foi definido como a presença de angina, alterações eletrocardiográficas e contração do diâmetro arterial $\geq 90\%$. O espasmo microvascular foi definido como a presença de angina, alterações eletrocardiográficas e contração do diâmetro arterial $< 90\%$.^{1,2,11}

É importante destacar que um investigador dedicado foi responsável por registrar os valores de cada variável angiográfica e fisiológica, enquanto os operadores permaneceram alheios à atribuição desses valores.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em contagens (percentagens). A distribuição normal das variáveis

contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana com IIQ (intervalo interquartil), de acordo com sua distribuição. Independentemente da distribuição, Tmn e Q_{cor} foram expressos como média $\pm$ DP e mediana (IIQ). Para comparar variáveis categóricas, foram utilizados testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher, conforme apropriado. Para comparar variáveis contínuas entre os grupos de estudo, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de uma via. Quando efeitos significativos foram identificados, testes post-hoc com correção de Bonferroni foram aplicados para ajustar o nível de significância em comparações entre múltiplos grupos e reduzir o risco de erros do Tipo I. Além disso, para controlar possíveis variáveis de confusão na alocação aos grupos de estudo, foram empregados modelos lineares generalizados, incluindo sexo e presença de diabetes mellitus como covariáveis.

O nível de significância bicaudal foi definido como $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

De um total de 186 pacientes avaliados para elegibilidade, cento e trinta pacientes foram recrutados para este subestudo do Projeto ANFIBIO. Após a reclassificação dos pacientes de acordo com os valores de RFF e IRM na DAE, a distribuição dos pacientes finalmente avaliados para esta subanálise foi a seguinte: a) índices normais ($n=66$);

b) disfunção epicárdica isolada (n=25); c) disfunção microvascular isolada (n=28); e d) disfunção epicárdica e microvascular combinada (n=11) (Figura 1).

Características basais

As características basais estão descritas na Tabela 2. A proporção de pacientes do sexo feminino foi maior no grupo com índices normais ($p=0,002$) em comparação com os outros grupos, e o hábito de fumar variou entre os grupos ($p=0,022$). Destaca-se a presença de uma prevalência diferente de diabetes entre os grupos, mostrando menor prevalência em pacientes com índices normais e disfunção microvascular, e maior prevalência em pacientes com disfunção epicárdica isolada e disfunção epicárdica combinada ($p=0,021$). Os modelos lineares generalizados não mostraram interações significativas em relação ao sexo ($p=0,080$) ou diabetes mellitus ($p=0,106$) na alocação aos grupos de estudo. Nenhuma outra diferença foi observada.

Características angiográficas e medidas fisiológicas

As características angiográficas e as medidas fisiológicas são descritas na Tabela 3. A distribuição da localização das estenoses coronárias foi diferente entre os grupos, destacando-se uma prevalência superior de ausência de estenoses coronárias em pacientes com índices normais e disfunção microvascular isolada, em comparação com pacientes com disfunção epicárdica isolada e disfunção combinada ($p<0,001$). Em relação às medidas fisiológicas, sob hiperemia máxima, a Pd foi menor nos casos de disfunção epicárdica isolada e disfunção combinada (índices normais: 68 ± 16 mmHg vs. epicárdica isolada: 55 ± 15 mmHg vs. microvascular isolada: 75 ± 14 mmHg vs. combinada: 56 ± 15 mmHg; $p<0,001$) e a Tmn foi maior nos casos de disfunção microvascular isolada e disfunção combinada (índices normais: $0,20 \pm 0,15$ s vs. epicárdica isolada: $0,27 \pm 0,12$ s vs. microvascular isolada: $0,52 \pm 0,20$ s vs. combinada: $0,71 \pm 0,32$ s; $p<0,001$). Não houve diferenças em relação ao espasmo microvascular ou epicárdico.

Índices coronários

Na Tabela 4, são apresentados os índices coronários. Em relação aos índices coronários, observaram-se diferenças não apenas no RFF e no IRM, utilizados para constituir os grupos, mas também em todos os demais índices coronários. Na Figura 2, observa-se uma relação inversa entre o valor médio do Q_{cor} hiperêmico e do RFC com o valor médio do R_{Total} . Além disso, observa-se que o R_{Epi} e o R_{Micro} aumentam nos casos de disfunção epicárdica e microvascular, respectivamente.

Discussão

Este subestudo fisiológico sugere a existência de padrões hemodinâmicos coronários distintos, ou endotipos coronários, com base na localização anatômica da disfunção coronária. Os principais achados podem ser resumidos da seguinte forma: a) houve um aumento progressivo no R_{Total}

e uma diminuição correspondente no Q_{cor} hiperêmico e no RFC, à medida que o número de compartimentos afetados aumentava; b) a contribuição relativa do R_{Epi} e do R_{Micro} para o R_{Total} variou de acordo com o endotipo específico; e c) a disfunção epicárdica foi caracterizada principalmente pelo aumento do R_{Epi} e pela redução do Pd, enquanto a disfunção microvascular foi definida pelo aumento do R_{Micro} e pela redução do Q_{cor} .

Caracterização fisiológica em diferentes endotipos coronários

Nossos resultados demonstram uma redução gradual no Q_{cor} hiperêmico e na RFC de pacientes com fisiologia normal para aqueles com disfunção combinada, sugerindo um comprometimento progressivo da perfusão coronária à medida que mais compartimentos são afetados. Esse fenômeno, consistente com relatos anteriores sobre disfunção coronária multinível, tem sido associado a piores desfechos clínicos.^{10,21-23}

Em paralelo, o R_{Total} apresentou um aumento progressivo entre os endotipos, corroborando ainda mais o conceito de restrição cumulativa do fluxo. Curiosamente, esse aumento no R_{Total} não teve origem uniforme, pois as respectivas contribuições do R_{Epi} e do R_{Micro} variaram dependendo do local da disfunção. Em pacientes com disfunção epicárdica isolada, o aumento no R_{Total} foi impulsionado predominantemente pela elevação do R_{Epi} . Por outro lado, naqueles com disfunção microvascular isolada, o R_{Total} estava elevado devido a um aumento acentuado no R_{Micro} , consistente com informações anteriores que descrevem o aumento do R_{Micro} como uma característica da disfunção microvascular coronária.^{1,2,7} Notavelmente, os pacientes no grupo de endotipos combinados apresentaram elevações em ambos os componentes de resistência (R_{Epi} e R_{Micro}).

Esses achados ressaltam a importância de uma análise compartimental abrangente. Embora medidas globais, como a RFC ou o R_{Total} , forneçam uma impressão geral da fisiologia coronária, elas podem obscurecer a etiologia subjacente se índices específicos de cada compartimento, como RFF, IRM, R_{Epi} ou R_{Micro} , não forem considerados.^{1,5-7} Isso é relevante não apenas em pacientes com angina e achados angiográficos inconclusivos,²⁴ que podem apresentar disfunção microvascular, mas também naqueles com disfunção epicárdica, nos quais a falha em identificar estenoses hemodinamicamente significativas pode resultar na retenção de uma revascularização potencialmente benéfica. Portanto, a identificação correta do local da disfunção permite que os médicos adaptem a terapia de forma mais eficaz, abordando a fisiopatologia subjacente específica, seja visando o tônus microvascular com vasodilatadores, revascularizando e otimizando a terapia medicamentosa para estenoses epicárdicas ou combinando ambas as abordagens em casos de disfunção mista.^{1,2}

É importante ressaltar que a prevalência de VAC epicárdica e microvascular não diferiu significativamente entre os grupos, sugerindo que a isquemia miocárdica foi predominantemente impulsionada por anormalidades estruturais ou funcionais fixas, e não por reatividade dinâmica transitória,^{8,25} em nossa população.

Tabela 2 – Características basais

	Índices Normais (n=66)	Epicárdico isolado (n=25)	Microvascular isolado (n=28)	Combinação de Epicárdio e Microvascular (n=11)	valor p
Idade, (anos), média (DP)	65,8 (10,7)	61,2 (13,9)	67,9 (8,2)	70,7 (7,0)	0,050
Sexo feminino, n (%)	33 (50,0%)	3 (12,0%)	6 (21,4%)	4 (36,4%)	0,002
IMC, (Kg/m ²), média (DP)	28,5 (5,8)	28,7 (3,6)	27,2 (4,0)	28,9 (6,6)	0,650
Hábito de fumar					0,022
- Não fumante, n (%)	32 (48,5%)	10 (40,0%)	9 (33,3%)	9 (81,8%)	
- Ex-fumante, n (%)	24 (36,4%)	11 (44,0%)	17 (63,0%)	0 (0%)	
- Fumante atual, n (%)	10 (15,2%)	4 (16,0%)	1 (3,7%)	2 (18,2%)	
Alcoolismo ativo, n (%)	2 (3,1%)	2 (8,0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0,373
Hipertensão, n (%)	44 (66,7%)	18 (72,0%)	22 (81,5%)	7 (63,6%)	0,514
Dislipidemia, n (%)	38 (57,6%)	17 (68,0%)	18 (66,7%)	7 (63,6%)	0,755
Diabetes mellitus, n (%)	13 (19,7%)	11 (44,0%)	6 (22,2%)	6 (54,5%)	0,021
Histórico familiar de doença isquêmica do coração, n (%)	5 (7,6%)	2 (8,0%)	2 (7,4%)	1 (9,1%)	0,998
SCA anterior, n (%)	15 (22,7%)	12 (48,0%)	7 (25,9%)	2 (18,2%)	0,068
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	5 (7,6%)	0 (0%)	1 (3,7%)	2 (18,2%)	0,181
Fibrilação atrial, n (%)	10 (15,2%)	2 (8,0%)	2 (7,4%)	2 (18,2%)	0,601
Doença cerebrovascular, n (%)	4 (6,1%)	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,513
Anamnese por intervenção coronária percutânea, n (%)	15 (22,7%)	10 (40,0%)	8 (29,6%)	2 (18,2%)	0,351
Doença vascular periférica, n (%)	1 (1,5%)	2 (8,0%)	3 (11,1%)	0 (0%)	0,166
DPOC, n (%)	1 (1,5%)	1 (4,0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,804
SAOS, n (%)	4 (6,1%)	4 (16,0%)	3 (11,1%)	0 (0%)	0,313
Histórico de sangramento grave, n (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,810
TFG, (mL/min/1,73m ²), média (DP)	79,2 (15,1)	75,9 (16,8)	73,8 (17,3)	75,1 (12,5)	0,453
Hematócrito, (%), média (DP)	41,9 (3,5)	43,5 (4,3)	43,3 (4,3)	42,3 (4,8)	0,262
FEVE, (%), média (DP)	62,4 (7,7)	62,9 (7,0)	64,8 (6,3)	60,8 (11,4)	0,475

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença cardíaca isquêmica; SCA: síndrome coronariana aguda; ICP: intervenção coronária percutânea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SAOS: apneia obstrutiva do sono; TFG: taxa de filtração glomerular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Papel da pressão distal e do fluxo nos endotipos coronários: possíveis ligações com a isquemia

A pressão de perfusão (Pd) fornece informações essenciais sobre a Pd que impulsiona o sangue através da microcirculação e é diretamente influenciada pela gravidade das estenoses epicárdicas a montante.^{6,13,14} Em nosso estudo, pacientes com disfunção epicárdica apresentaram uma redução significativa na Pd, indicando uma queda substancial de pressão no segmento estenótico, consistente com seus valores mais baixos de RFF. Essa redução na Pd leva à diminuição da pressão hidrostática capilar, o que pode comprometer a troca transcapilar de oxigênio e nutrientes do lúmen para o interstício e, em última instância, para os cardiomiócitos. Tal comprometimento da oferta de oxigênio ao miocárdio dependente da pressão pode desempenhar um papel

central na gênese da isquemia nesse endotipo.²⁶ Notavelmente, isso ocorre apesar de apenas uma modesta redução no Q_{cor} hiperêmico, sugerindo que a Pd, em vez do volume de fluxo, é o principal fator limitante para o suprimento metabólico neste contexto.

Em contraste, a disfunção microvascular é caracterizada por valores de Pd preservados, mas uma redução acentuada no Q_{cor} hiperêmico. Essa redução reflete uma renovação prejudicada do volume sanguíneo capilar, limitando a renovação do fornecimento de oxigênio e substratos, apesar da Pd adequada.²⁷ Assim, um mecanismo dependente do fluxo emerge como o principal contribuinte para a isquemia neste contexto, onde a troca volumétrica é insuficiente para atender às demandas metabólicas do miocárdio.

Tabela 3 – Características angiográficas e medidas fisiológicas

	Índices Normais (n=66)	Epicárdico isolado (n=25)	Microvascular isolado (n=28)	Combinação de epicárdio e microvascular (n=11)	valor p
Características angiográficas					
Dominância coronária					0,897
- Direita, n (%)	50 (75,8%)	21 (84,0%)	23 (82,1%)	9 (81,8%)	
- Esquerda, n (%)	9 (13,6%)	3 (12,0%)	4 (14,3%)	1 (9,1%)	
- Codominância, n (%)	7 (10,6%)	1 (4,0%)	1 (3,6%)	1 (9,1%)	
Localização da estenose principal					<0,001
- Artéria coronária principal esquerda, n (%)	0 (0%)	1 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
- DAE proximal, n (%)	5 (7,6%)	7 (28,0%)	2 (7,1%)	4 (36,4%)	
- DAE Meia, n (%)	16 (24,2%)	15 (60,0%)	10 (35,7%)	6 (54,5%)	
- DAE distal, n (%)	1 (1,5%)	2 (8,0%)	3 (10,7%)	1 (9,1%)	
- Ausência de estenose, n (%)	44 (66,7%)	0 (0%)	13 (46,4%)	0 (0%)	
Percentagem de estenose, (QCA %) média (DP)	28 (13)†, ‡, §	55 (14) *, ‡	42 (13) *, †, §	65 (15) *, ‡	<0,001
Comprimento da lesão, (mm), média (DP)	9 (4) †, §	18 (10) *	12 (8)	19 (5) *	0,001
Diâmetro do vaso, (mm), média (DP)	2,6 (1,0)	2,9 (0,6)	2,6 (0,6)	2,9 (0,7)	0,339
Medidas fisiológicas					
Pa em repouso, (mm Hg), média (DP)	87 (18)	93 (15)	89 (18)	89 (7)	0,608
Pd em repouso, (mm Hg), média (DP)	83 (18)	73 (16)	83 (18)	69 (17)	0,017
Tmn em repouso, (s), média (DP) mediana (IIQ)	0,60 (0,28) †, § 0,56 (0,41-0,78)	0,64 (0,30) †, § 0,53 (0,48-0,87)	1,05 (0,37) *, † 1,06 (0,70-1,40)	1,06 (0,33) *, † 1,12 (0,72-1,23)	<0,001
Pa hiperêmico, (mm Hg), média (DP)	75 (17)	84 (15)	83 (15)	86 (10)	0,017
Pd hiperêmico, (mm Hg), média (DP)	68 (16) †	55 (15) *, ‡	75 (14) †, §	56 (15) ‡	<0,001
Hiperemia Tmn, (s), média (DP) mediana (IIQ)	0,20 (0,15) †, § 0,17 (0,13-0,23)	0,27 (0,12) †, § 0,28 (0,18-0,36)	0,52 (0,20) *, †, § 0,49 (0,36-0,59)	0,71 (0,32) *, †, ‡ 0,69 (0,49-0,84)	<0,001
Vasoespasma da artéria coronária					0,644
- Espasmo microvascular, n (%)	4 (6,1%)	-	2 (7,1%)	-	
- Espasmo epicárdico, n (%)	21 (31,8%)	-	7 (25,0%)	-	

DAE: artéria coronária descendente anterior esquerda; DP: desvio padrão; Pa: pressão aórtica; Pd: pressão coronária distal; Tmn: tempo médio de trânsito; IIQ: intervalo interquartil. *p<0:05 em comparação com o grupo "Índices Normais". † p<0:05 em comparação com o grupo "Epicárdico Isolado". ‡ p<0:05 em comparação com o grupo "Microvascular Isolado". § p<0:05 em comparação com o grupo "Epicárdico e Microvascular Combinados".

Em pacientes com disfunção epicárdica e microvascular combinadas, tanto a Pd quanto o Q_{cor} estão gravemente reduzidos, o que implica a coexistência de limitações relacionadas à pressão e ao fluxo. Esse comprometimento duplo provavelmente resulta em uma carga isquêmica agravada, impulsionada por ambos os mecanismos.

Em geral, esses achados reforçam a necessidade de uma avaliação fisiológica integrada que avalie simultaneamente os parâmetros de pressão e fluxo coronários (Ilustração Central).

Essa abordagem permite a distinção de mecanismos isquêmicos específicos de cada endotipo, dependentes da pressão na disfunção epicárdica e dependentes do fluxo na disfunção microvascular.^{1,2}

Limitações

Primeiro, esta é uma análise post-hoc de um estudo descritivo,¹¹ que não foi especificamente concebido para

Tabela 4 – Índices coronários

	Índices Normais (n=66)	Epicárdico isolado (n=25)	Microvascular isolado (n=28)	Combinação de Epicárdio e Microvascular (n=11)	valor p
RFF, média (DP)	0,90 (0,04) †, §	0,66 (0,13) *, ‡	0,90 (0,05) †, §	0,65 (0,14) *, ‡	<0,001
IRM, média (DP)	12 (5) †, §	14 (4) †, §	36 (10) *, †	37 (8) *, †	<0,001
RFC, média (DP)	3,6 (1,4) †, ‡, §	2,6 (1,3) *	2,2 (0,8) *	1,6 (0,5) *	<0,001
Pd/Pa, média (DP)	0,94 (0,04) †, §	0,79 (0,12) *, ‡	0,93 (0,03) †, §	0,80 (0,13) *, ‡	<0,001
RFR, média (DP)	0,93 (0,02) †, §	0,76 (0,17) *, ‡	0,92 (0,04) †, §	0,70 (0,19) *, ‡	<0,001
IRMcorr, média (DP)	12 (5) †, §	11 (4) †, §	36 (11) *, †	31 (7) *, †	<0,001
IRMcorr ≥23, n (%)	2 (3,0%)	0 (0%)	28 (100%)	11 (100%)	<0,001
RRR, média (DP)	4,5 (2,0) †, §	4,0 (2,2) †, §	2,3 (0,9) *, †	2,2 (0,8) *, †	<0,001
R _{Total} ¹ (WU), média (DP) mediana (IIQ)	238 (139) †, ‡, § 217 (152-269)	373 (167) *, ‡, § 360 (237-484)	694 (210) *, †, § 621 (530-773)	999 (342) *, †, ‡ 936 (800-1173)	<0,001
R _{Epi} ¹ (WU), média (DP) mediana (IIQ)	25 (18) †, § 22 (11-33)	145 (113) *, ‡, § 111 (56-200)	66 (34) †, § 58 (40-97)	389 (282) *, †, ‡ 270 (204-532)	<0,001
R _{Micro} ¹ (WU), média (DP) mediana (IIQ)	213 (124) †, § 193 (140-241)	228 (73) †, § 210 (177-276)	628 (195) *, † 571 (486-670)	610 (137) *, † 590 (466-732)	<0,001
Q _{cor} em repouso, (mL/min), média (DP) mediana (IIQ)	126 (71) †, § 108 (77-148)	117 (59) † 113 (69-126)	66 (27) *, † 57 (43-86)	62 (21) * 54 (49-83)	<0,001
Q _{cor} hiperêmico, (mL/min), média (DP) mediana (IIQ)	387 (192) †, ‡, § 353 (261-471)	278 (153) *, ‡, § 214 (169-333)	130 (41) *, † 124 (102-166)	96 (33) *, † 87 (71-122)	<0,001

RFF: reserva de fluxo fracionada; DP: desvio padrão; IRM: índice de resistência microcirculatória; RFC: reserva de fluxo coronário; Pd: pressão coronária distal; Pa: pressão aórtica; RFR: razão de ciclo completo em repouso; IRMcorr: índice corrigido de resistência microcirculatória; RRR: razão de reserva resistiva; R_{Total}¹: resistência coronária total; WU: unidades Wood; IIQ: intervalo interquartil; REpi: resistência coronária epicárdica; R_{Micro}¹: resistência coronária microvascular; Q_{cor}: fluxo coronário. *p<0:05 em comparação com o grupo "Índices Normais". † p<0:05 em comparação com o grupo "Epicárdico Isolado". ‡ p<0:05 em comparação com o grupo "Microvascular Isolado". § p<0:05 em comparação com o grupo "Epicárdico e Microvascular Combinados".

o objetivo atual. Segundo, o pequeno tamanho da amostra de alguns grupos, particularmente o grupo com endotipo combinado, pode limitar a robustez de nossas conclusões. Portanto, os achados devem ser interpretados como geradores de hipóteses e necessitam de confirmação em estudos maiores. Terceiro, a classificação dos pacientes em diferentes grupos foi realizada de acordo com os critérios do desenho inicial do estudo, com base nos valores de RFF e IRM.¹¹ No entanto, existem preocupações quanto à utilidade do uso do IRM para determinar o comprometimento da microcirculação em casos de disfunção epicárdica.¹⁵ Contudo, em nosso estudo, a classificação dos pacientes não foi afetada pelo uso do IRM em pacientes com valores de RFF ≤0,80, visto que nenhum dos pacientes teria sido reclassificado utilizando o IRM_{corr}.¹⁹ em caso de doença funcional epicárdica. Quarto, os resultados se aplicam apenas à DAE, sendo necessários estudos adicionais avaliando as artérias circunflexa esquerda e coronária direita.

Conclusões

Os endotipos coronários definidos por disfunção epicárdica e/ou microvascular exibem diversos padrões

hemodinâmicos. À medida que mais compartimentos são afetados, observa-se um aumento progressivo no R_{Total} com uma redução correspondente no Q_{cor} e no RFC. A disfunção epicárdica é caracterizada principalmente por uma redução significativa no Pd, enquanto a disfunção microvascular está associada principalmente a uma diminuição acentuada no Q_{cor}. Esses achados destacam a importância de uma caracterização fisiológica integrada para identificar com precisão o local predominante da disfunção e orientar estratégias terapêuticas personalizadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Matute-Blanco L, Belmonte T, Fernández-Rodríguez D; Obtenção de dados: Matute-Blanco L, Belmonte T, Rivera K, García-Guimaraes M, Casanova-Sandoval J, Fuertes-Ferre G, Guerrero AP, Segovia RM; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Matute-Blanco L, Belmonte T, Benítez ID; Obtenção de financiamento: Matute-Blanco L; Redação do manuscrito: Matute-Blanco L, Belmonte T, Fernández-Rodríguez D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao

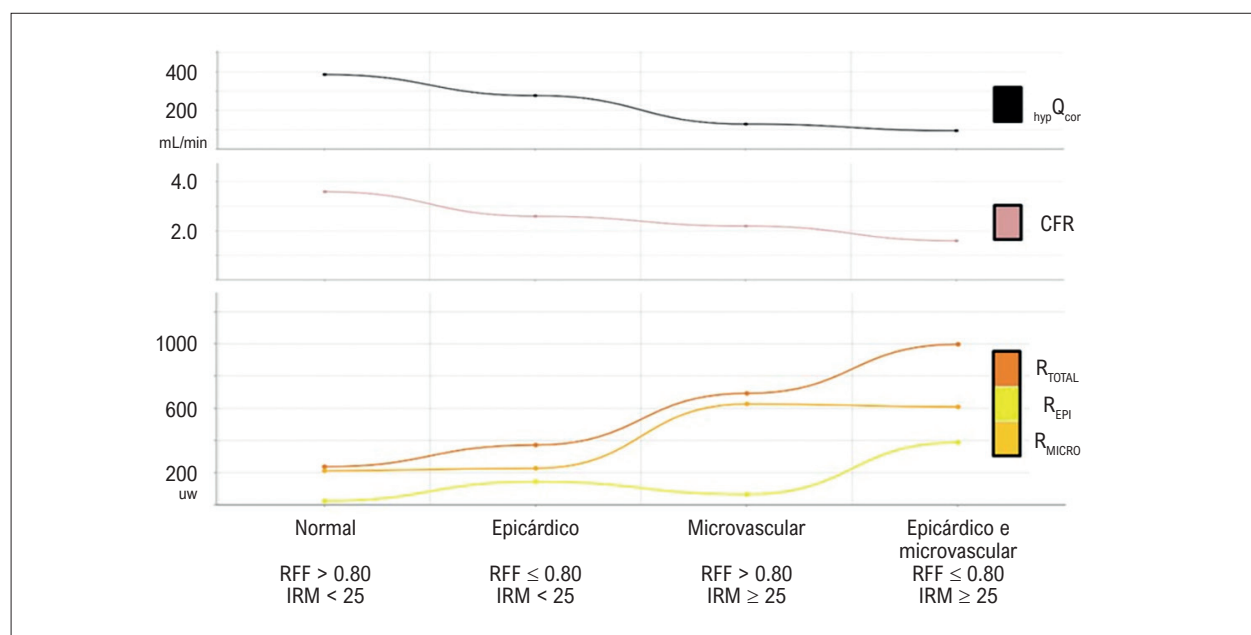


Figura 2 – Relações entre os valores médios do fluxo coronário, da reserva de fluxo coronário e das resistências coronárias. Q_{hyp} : fluxo coronário hiperêmico; CFR: reserva de fluxo coronário; R_{TOTAL} : resistência coronária total; R_{EPI} : resistência coronária epicárdica; R_{MICRO} : resistência coronária microvascular; RFF: reserva de fluxo fracionada; IRM: índice de resistência microcirculatória.

conteúdo: Matute-Blanco L, Belmonte T, Rivera K, García-Guimaraes M, Casanova-Sandoval J, Worner F, Gonzalo-Calvo D, Fernández-Rodríguez D.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Sociedad Española de Cardiología (SEC/FEC-INV-CLI 23/04). CIBERES é uma iniciativa do Instituto de Salud Carlos III. Um autor recebeu apoio financeiro do Instituto de Salud Carlos III (Miguel Servet 2020: CP20/00041), cofinanciado pela União Europeia.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Lucía Matute-Blanco pela University of Lleida.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Arnau de Vilanova Hospital sob o número de protocolo CEIC-2665. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação Diego Fernández-Rodríguez.

Referências

- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
- Rubio R, Berne RM. Regulation of Coronary Blood Flow. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;18(2):105-22. doi: 10.1016/0033-0620(75)90001-8.
- Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM Jr. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):409-22. doi: 10.1016/j.pcad.2014.12.002.
- Echavarría-Pinto M, Collet C, Escaned J, Piek JJ, Serruys PW. State of the Art: Pressure Wire and Coronary Functional Assessment. *EuroIntervention*. 2017;13(6):666-79. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00503.

6. Maitre-Ballesteros L, Riou L, Marliere S, Canu M, Vautrin E, Piliero N, et al. Coronary Physiology: Delivering Precision Medicine? *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(5):158. doi: 10.31083/j.rcm2305158.
7. Fournier S, Keulards DCJ, van 't Veer M, Colaïori I, Di Gioia G, Zimmermann FM, et al. Normal Values of Thermodilution-Derived Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance in Humans. *EuroIntervention*. 2021;17(4):e309-e316. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00684.
8. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Vink CEM, Woudstra J, Wittekoek ME, Waard GA, et al. Haemodynamic Characterisation of Different Endotypes in Coronary Artery Vasospasm in Reaction to Acetylcholine. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;42:101105. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101105.
9. Sidik NP, Stanley B, Sykes R, Morrow AJ, Bradley CP, McDermott M, et al. Invasive Endotyping in Patients with Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2024;149(1):7-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751.
10. Kobayashi Y, Lee JM, Fearon WF, Lee JH, Nishi T, Choi DH, et al. Three-Vessel Assessment of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Clinical Suspicion of Ischemia: Prospective Observational Study with the Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(11):e005445. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005445.
11. Matute-Blanco L, Fernández-Rodríguez D, Casanova-Sandoval J, Belmonte T, Benítez ID, Rivera K, et al. Study Protocol for the Epigenetic Characterization of Angor Pectoris According to the Affected Coronary Compartment: Global and Comprehensive Assessment of the Relationship between Invasive Coronary Physiology and MicroRNAs. *PLoS One*. 2023;18(5):e0283097. doi: 10.1371/journal.pone.0283097.
12. Nardone M, McCarthy M, Ardern CI, Nield LE, Toleva O, Cantor WJ, et al. Concurrently Low Coronary Flow Reserve and Low Index of Microvascular Resistance are Associated with Elevated Resting Coronary Flow in Patients with Chest Pain and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(3):e011323. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011323.
13. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental Basis of Determining Maximum Coronary, Myocardial, and Collateral Blood Flow by Pressure Measurements for Assessing Functional Stenosis Severity Before and after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-67. doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354.
14. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, van Der Voort PH, Bonnier HJ, Koolen JBJ, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8. doi: 10.1056/NEJM199606273342604.
15. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1.
16. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve: Experimental Validation. *Circulation*. 2001;104(17):2003-6. doi: 10.1161/hc4201.099223.
17. Barbatto E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klaus V, Bojara W, et al. Validation of Coronary Flow Reserve Measurements by Thermodilution in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2004;25(3):219-23. doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.009.
18. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, van 't Veer M, Gore A, Maehara A, et al. Validation of a Novel Non-Hyperaemic Index of Coronary Artery Stenosis Severity: The Resting Full-Cycle Ratio (VALIDATE RFR) Study. *EuroIntervention*. 2018;14(7):806-14. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00342.
19. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients with Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1158-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.053.
20. Lee SH, Lee JM, Park J, Choi KH, Hwang D, Doh JH, et al. Prognostic Implications of Resistive Reserve Ratio in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e015846. doi: 10.1161/JAHA.119.015846.
21. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Coronary Anatomy to Predict Physiology: Fundamental Limits. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):817-32. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000373.
22. Scarsini R, Fezzi S, Leone AM, De Maria GL, Pighi M, Marcoli M, et al. Functional Patterns of Coronary Disease: Diffuse, Focal, and Serial Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(21):2174-91. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.015.
23. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
24. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.
25. Kunadian V, Raharjo DE. Breaking Down the Barriers in the Management of INOCA: How can We do Better in the Diagnosis of Coronary Vasomotor Disorders? *EuroIntervention*. 2022;17(15):1201-3. doi: 10.4244/EIJ-E-21-00008.
26. Cousineau DF, Goresky CA, Rose CP, Simard A, Schwab AJ. Effects of Flow, Perfusion Pressure, and Oxygen Consumption on Cardiac Capillary Exchange. *J Appl Physiol*. 1995;78(4):1350-9. doi: 10.1152/jappl.1995.78.4.1350.
27. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching Coronary Blood Flow to Myocardial Oxygen Consumption. *J Appl Physiol*. 2004;97(1):404-15. doi: 10.1152/japplphysiol.01345.2003.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons