UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

ROBERTA SARETTA

Preditores de disfunção microvascular coronariana: avaliação clínica, angiográfica e fisiológica em pacientes submetidos a angioplastia de baixo risco

São Paulo
2026



Preditores de disfunção microvascular coronariana: avaliação clínica, angiográfica e fisiológica em pacientes submetidos a angioplastia de baixo risco

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

São Paulo
2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saretta, Roberta

Preditores de disfunção microvascular coronariana : avaliação clínica, angiográfica e fisiológica em pacientes submetidos a angioplastia de baixo risco / Roberta Saretta; Roberto Kalil Filho, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) - Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026

1.Doença arterial coronariana 2.Circulação microvascular 3. Intervenção coronária percutânea 4.Isquemia miocárdica 5.Reserva fracionada de fluxo miocárdico I.Kalil Filho, Roberto, orient. II.Título

USP/FM/DBD-354/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB/8 7533

S, Roberta. Preditores de disfunção microvascular coronariana: avaliação clínica, angiográfica e fisiológica em pacientes submetidos a angioplastia de baixo risco. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha família, que sempre foi a minha base e a minha fonte de inspiração.

Ao meu pai, Dr. Flávio Saretta, médico ortopedista, cuja ética e dedicação à medicina me ensinaram o verdadeiro valor do cuidado; à minha mãe, Dina Saretta, que me mostrou que a liberdade vem acompanhada de responsabilidade e que, de forma incondicional, me deu segurança para fazer as minhas escolhas; e à minha tia, Fúlvia Saretta, minha segunda mãe, que nunca mediu esforços por mim e me acolheu com amor e conselhos em todos os momentos.

Aos meus avós, que sempre me incentivaram a trilhar o meu próprio caminho com afeto e cumplicidade — em especial à minha avó Irma, que me encorajou a ser quem eu quisesse ser; e aos meus irmãos, Paula e Flávio Saretta, que estiveram sempre presentes.

Por fim, ao meu marido, João, e aos meus filhos, Antonio e Nina, que tornaram cada conquista significativa: sua paciência e compreensão diante da minha dedicação à profissão foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

A cada um de vocês, o meu sincero agradecimento por estarem ao meu lado nesta jornada. Esta conquista é nossa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Kalil Filho — meu orientador, professor e amigo —, expresso a minha mais profunda gratidão. Sua trajetória exemplar, a competência e a dedicação ímpares e o olhar sensível para com cada paciente são, para mim, fonte permanente de admiração. Obrigada por ser exemplo de disciplina, de capacidade de trabalho e de amor à medicina, e por ter me acolhido e me guiado ao longo de toda esta jornada.

Ao Prof. Dr. Alexandre Abizaid, cuja sólida carreira acadêmica e a forma gentil e empática de conduzir a instituição são exemplos para todos nós, agradeço por me encorajar a assumir novos desafios e pela parceria e amizade construídas ao longo destes anos.

Ao Dr. Fábio Sandoli de Brito, Dr. Luciano Drager, Dr. Luciano Baracioli e Dr. André Franci, que sempre estiveram ao meu lado e com quem, do convívio profissional, nasceu uma amizade sólida e verdadeira.

Ao Dr. Carlos Campos, pela generosidade com que me auxiliou e orientou ao longo desta trajetória.

Ao Dr. Pedro Jallad, coautor e colaborador deste estudo, e à Mayara Zago, pela condução da análise estatística, agradeço pela parceria que tornou esta pesquisa possível.

Ao Instituto do Coração (InCor), que me encantou desde o primeiro dia e transformou para sempre a minha vida profissional e pessoal.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à sua secretaria, pelo suporte ao longo do doutorado.

À equipe multiprofissional do laboratório de hemodinâmica e da enfermagem do InCor, cujo trabalho tornou possível a realização deste estudo.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação, compartilhando generosamente o seu conhecimento e me incentivando a seguir em frente.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, o meu muito obrigada pela parceria, pela compreensão e pela amizade de todos os dias.

Por fim, a todos os pacientes que, de alguma forma, cruzaram o meu caminho, o meu sincero agradecimento. Cada um deles é parte essencial da médica e da pessoa que me tornei — e a razão pela qual me empenho, a cada dia, em ser uma médica melhor.

Se toda coincidência
Tende a que se entenda
E toda lenda
Quer chegar aqui
A ciência não se aprende
A ciência apreende
A ciência em si

Gilberto Gil e Arnaldo Antunes, A ciência em si (álbum Quanta, 1997)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Cláudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

RESUMO

Saretta, R. Preditores de disfunção microvascular coronariana: avaliação clínica, angiográfica e fisiológica em pacientes submetidos a angioplastia de baixo risco [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: A intervenção coronária percutânea (ICP) consolidou-se como a principal modalidade de revascularização na doença arterial coronariana (DAC) estável, mas a restauração do fluxo epicárdico nem sempre se traduz em perfusão miocárdica adequada em nível tecidual. A DMC coronariana (DMC) pós-procedimento é frequente e clinicamente relevante, porém seus preditores permanecem insuficientemente caracterizados nesse cenário. **Objetivo:** Identificar preditores independentes da DMC — definida pela resistência microcirculatória angiográfica pós-procedimento (AMR) superior a 250 mmHg·s/m — em pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva. **Métodos:** Coorte retrospectiva de 330 pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva bem-sucedida e não complicada (junho de 2021 a dezembro de 2023). A fisiologia coronária foi derivada da angiografia pelo programa μFR (AngioPlus Core). Compararam-se, entre os grupos com e sem DMC, 22 variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais e 15 medicações de uso contínuo, além de variáveis angiográficas, procedimentais e fisiológicas. No total, 39 variáveis foram submetidas à triagem por regressão logística univariada, seguida de quatro estratégias complementares de modelagem multivariada; o Modelo 4 foi selecionado como final por sua parcimônia e interpretabilidade clínica. **Resultados:** A DMC ocorreu em 162 pacientes (49%), a despeito de fluxo TIMI III e estenose residual inferior a 30% em todos os casos. Nenhuma das variáveis clínicas, laboratoriais ou angiográficas basais — tampouco qualquer classe medicamentosa — distinguiu os grupos. As únicas diferenças concentraram-se nos índices de fisiologia coronária pré-procedimento: os pacientes que evoluíram com DMC apresentaram, no basal, maior resistência microvascular (AMR 193,62 ± 74,80 versus 156,77 ± 64,14 mmHg·s/m; $p < 0,001$), menor velocidade de fluxo (14,73 ± 4,26 versus 17,13 ± 4,58 cm/s; $p < 0,001$) e μFR discretamente superior (0,67 ± 0,21 versus 0,61 ± 0,22; $p = 0,012$). No modelo final, três variáveis permaneceram como preditores independentes: a razão de troponina superior a seis vezes o LSR (OR 2,76; IC 95% 1,68–4,57) e o AMR pré-procedimento (OR 1,017 por unidade, ~1,17 por 10 mmHg·s/m; IC 95% 1,01–1,02), associados a maior probabilidade de disfunção, e o μFR pré-procedimento (OR 0,07; IC 95% 0,007–0,589), protetor no ajuste conjunto. O modelo apresentou discriminação moderada (AUC 0,707), com sensibilidade de 75,6% e

especificidade de 58,4%. **Conclusão:** Após ICP eletiva na DAC estável, a DMC é frequente e não é antecipada pelo perfil clínico, pela anatomia coronária ou pela farmacoterapia, mas por índices de fisiologia coronária derivados da angiografia e por um marcador de injúria periprocedimento (troponina). Esses achados reforçam o papel central da avaliação fisiológica coronária — incorporada ao próprio procedimento — na estratificação do risco microvascular.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana. Circulação microvascular. Intervenção coronária percutânea. Isquemia miocárdica. Reserva fracionada de fluxo miocárdico.

ABSTRACT

Saretta, R. Predictors of coronary microvascular dysfunction following elective low-risk percutaneous coronary intervention: a retrospective clinical and angiographic analysis [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introduction: Percutaneous coronary intervention (PCI) is the leading modality of myocardial revascularization in stable coronary artery disease (CAD), yet restoration of epicardial flow does not always translate into adequate tissue-level myocardial perfusion. Post-procedural coronary microvascular dysfunction (CMD) is frequent and clinically relevant, but its predictors remain insufficiently characterized in this setting. **Objective:** To identify independent predictors of CMD — defined as post-procedural angiography-derived microcirculatory resistance (AMR) greater than 250 mmHg·s/m — in patients with stable CAD undergoing elective PCI. **Methods:** Retrospective cohort of 330 patients with stable CAD who underwent successful, uncomplicated elective PCI (June 2021 to December 2023). Coronary physiology was derived from angiography using the μFR software (AngioPlus Core). Between patients with and without CMD, we compared 22 clinical, demographic, and laboratory variables and 15 continuous medications, in addition to angiographic, procedural, and physiological variables. A total of 39 variables were entered into univariable logistic regression screening, followed by four complementary multivariable modeling strategies; Model 4 was selected as the final model for its parsimony and clinical interpretability. **Results:** CMD occurred in 162 patients (49%), despite TIMI 3 flow and residual stenosis <30% in all cases. None of the baseline clinical, laboratory, or angiographic variables — nor any medication class — distinguished the groups. The only differences were concentrated in pre-procedural coronary physiology indices: patients who developed CMD exhibited, at baseline, higher microvascular resistance (AMR 193.62 ± 74.80 vs 156.77 ± 64.14 mmHg·s/m; $p < 0.001$), lower flow velocity (14.73 ± 4.26 vs 17.13 ± 4.58 cm/s; $p < 0.001$), and slightly higher μFR (0.67 ± 0.21 vs 0.61 ± 0.22; $p = 0.012$). In the final model, three variables remained independent predictors: a troponin ratio exceeding six times the upper reference limit (OR 2.76; 95% CI 1.68–4.57) and pre-procedural AMR (OR 1.017 per unit, ~1.17 per 10 mmHg·s/m; 95% CI 1.01–1.02), associated with a higher probability of dysfunction, and pre-procedural μFR (OR 0.07; 95% CI 0.007–0.589), protective in the adjusted model. The model showed moderate discrimination (AUC 0.707), with 75.6% sensitivity and 58.4% specificity. **Conclusion:** After elective PCI in stable CAD, CMD is common and is not anticipated by the clinical profile, coronary anatomy, or pharmacotherapy, but by

angiography-derived coronary physiology indices and by a marker of periprocedural myocardial injury (troponin). These findings reinforce the central role of coronary physiological assessment — incorporated into the procedure itself — in microvascular risk stratification.

Keywords: Coronary artery disease. Microcirculation. Percutaneous coronary intervention. Myocardial ischemia. Fractional flow reserve, myocardial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Anatomia e fisiologia da microcirculação coronariana..... 28

Figura 2 Endotipos fisiológicos coronários..... 29

Figura 3 Avaliação fisiológica coronária derivada da angiografia..... 30

Figura 4 Mecanismos de disfunção microcirculatória coronariana..... 33

Figura 5 *Flow-chart* da inclusão de pacientes no estudo..... 47

Figura 6 Gráfico em violino de dados sobre μFR antes do procedimento..... 55

Figura 7 Gráfico em violino de dados sobre AMR antes do procedimento..... 56

Figura 8 *Forest plot* sobre os desfechos independentes de DMC coronariana..... 66

Figura 9 Curva ROC do modelo final (Modelo 4) para predição de DMC coronariana após ICP eletiva..... 67

Figura 10 Cálculo da resistência microcirculatória angiográfica (AMR)..... 75

Figura 11 Figura central..... 85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características basais dos pacientes..... 49

Tabela 2 Medicações de uso contínuo..... 50

Tabela 3 Características angiográficas pré-procedimento..... 53

Tabela 4 Características pós-procedimento..... 57

Tabela 5 Análise univariada dos dados..... 57

Tabela 6 Preditores candidatos do Modelo 1..... 59

Tabela 7 Análise das variáveis significativas do Modelo 1..... 61

Tabela 8 Comparação entre os modelos estatísticos..... 64

Tabela 9 Análise de sensibilidade do modelo final quanto ao conjunto de casos..... 65

Tabela 10 Resultados da regressão logística multivariada: Odds Ratio para variáveis independentes..... 65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Síntese das principais evidências sobre DMC coronariana e injúria periprocedimento..... 78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	*American College of Cardiology*
AHA	*American Heart Association*
AIC	Critério de informação de Akaike *(Akaike Information Criterion)*
AMR	Resistência microcirculatória angiográfica *(angiography-derived microcirculatory resistance)*
angio-IMR	Índice de resistência microcirculatória derivado da angiografia
AUC	Área sob a curva *(area under the curve)*
AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
BRA	Bloqueador dos receptores da angiotensina
CFVR	Razão de velocidade de fluxo coronário *(coronary flow velocity ratio)*
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DM	Diabetes mellitus
DMC	Disfunção microcirculatória coronariana *(coronary microvascular dysfunction)*
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFR	Reserva de fluxo fracionada *(fractional flow reserve)*
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HNP	Gráfico semi-normal *(half-normal plot)*
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
iECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
ICP	Intervenção coronária percutânea
IIQ	Intervalo interquartil
IMR	Índice de resistência microcirculatória *(index of microcirculatory resistance)*
LASSO	*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*
LSR	Limite superior de referência
MACE	Eventos cardiovasculares adversos maiores *(major adverse cardiovascular events)*
OR	Razão de chances *(odds ratio)*
Pa	Pressão aórtica média
Pd	Pressão coronária distal
pMI	Injúria miocárdica periprocedimento *(periprocedural myocardial injury/infarction)*

QFR	Razão de fluxo quantitativa *(quantitative flow ratio)*
REDCap	*Research Electronic Data Capture*
RM	Ressonância magnética cardíaca
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
SCA	Síndrome coronariana aguda
TCE	Tronco de coronária esquerda
TFG	Taxa de filtração glomerular
TIMI	*Thrombolysis in Myocardial Infarction*
UDMI	Definição Universal de Infarto do Miocárdio *(Universal Definition of Myocardial Infarction)*
VIF	Fator de inflação da variância *(variance inflation factor)*
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
µFR	Razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray *(Murray law-based quantitative flow ratio)*

SUMÁRIO

1. Introdução..... 21

2. Objetivos..... 25

2.1. Objetivo primário..... 26

2.2. Objetivos secundários..... 26

3. Revisão de literatura..... 27

3.1. DMC coronariana..... 29

3.1.1. Definição e fisiopatologia..... 29

3.1.2. Métodos de avaliação..... 30

3.1.3. DMC e desfechos clínicos..... 31

3.2 Injúria miocárdica periprocedimento..... 32

3.2.1. Mecanismos..... 32

3.2.2. Preditores e marcadores prognósticos..... 33

3.3. Validação de índices angiográficos de resistência microvascular..... 34

3.4. Fatores relacionados ao procedimento e microcirculação..... 34

4. Métodos..... **36**

4.1. Desenho do estudo..... 37

4.2. Definições..... 37

4.3. Participantes do estudo..... 39

4.3.1. Critérios de inclusão..... 39

4.3.2. Critérios de exclusão..... 39

4.4. Procedimentos de coleta de dados..... 39

4.5. Aspectos éticos..... 40

4.6. Análise estatística..... 41

4.6.1 Teste e modelos estatísticos adotados..... 41

4.6.2. Adoção do Modelo 4 (Ponto de Corte para Relação Troponina) como Modelo Final para a análise estatística..... 42

4.6.3. Limiar operacional da Razão troponina/LSR..... 43

4.6.4. Tamanho amostral..... 44

4.6.5. Programas adotados para as análises estatísticas..... 44
5. Resultados..... **46**
5.1. Características da população do estudo..... 48
5.2. Características angiográficas pré-procedimento e pós-procedimento..... 52
5.3 Regressão logística univariada..... 57
5.4. Análise multivariada..... 59
5.4.1. Modelo 1: preditores candidatos..... 59
5.4.2. Modelo 2: *Stepwise*..... 61
5.4.3. Modelo 3: LASSO..... 61
5.4.4. Modelo 4: Ponto de corte para razão de troponina..... 62
5.4.5. Comparação entre os modelos ajustados..... 63
5.4.6. Modelo final - Sensibilidade, OR e Curva ROC..... 64
6. Discussão..... **69**
6.1. Frequência da DMC..... 70
6.2. Mecanismos do comprometimento microvascular durante a ICP..... 71
6.3. Perfil clínico..... 72
6.4. Ausência de associação com a complexidade angiográfica..... 73
6.5. Os índices de fisiologia coronária e o modelo preditivo final..... 74
6.6 Desempenho do modelo e valores preditivos..... 76
6.7. Comparação com estudos em ICP eletiva..... 77
6.8 Achados no contexto das evidências..... 78
6.9 Implicações e perspectivas..... 80
6.10 Limitações..... 81
7. Conclusão..... **83**
8. Referências bibliográficas..... 86

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) permanece entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e a intervenção coronária percutânea (ICP) consolidou-se, ao longo das últimas décadas, como a modalidade predominante de revascularização miocárdica em pacientes com DAC estável e instável[1,2]. Os sucessivos avanços em técnica, materiais e terapia farmacológica adjuvante reduziram de forma expressiva as complicações maiores do procedimento, tornando-o seguro a ponto de, em muitos cenários, ser realizado em regime ambulatorial[2]. Não obstante, a restauração do fluxo no vaso epicárdico nem sempre se traduz em perfusão miocárdica adequada em nível tecidual, e uma parcela relevante dos pacientes desenvolve injúria miocárdica atribuível ao próprio procedimento[1,3].

A injúria miocárdica periprocedimento (pMI) é definida, segundo a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio, pela elevação da troponina cardíaca acima do percentil 99 do limite superior de referência (LSR) em pacientes com valores basais normais. O infarto relacionado à ICP (tipo 4a) requer elevação superior a cinco vezes o LSR associada a evidência de isquemia4. Coexistem, porém, definições concorrentes: o consenso Academic Research Consortium (ARC-2)5 e a definição da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)6 adotam limiares consideravelmente mais elevados, enquanto documento do consenso da European Society of Cardiology/European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (ESC/EAPCI) distingue injúria maior (≥ 5×) e menor (1 a 5× o LSR)7.

Essa diversidade de critérios explica, em grande parte, a ampla variação nas incidências relatadas, de aproximadamente 5% a 30% para a injúria e de cerca de 2% a 15% para o infarto tipo 4a, dificultando a comparação entre estudos8.

Os mecanismos subjacentes à pMI são multifatoriais. A oclusão de ramo lateral e a embolização distal de material ateromatoso e trombótico respondem pela maior parte dos casos, aos quais se somam a lesão de isquemia-reperfusão, a disfunção endotelial, a ruptura de placa e as complicações mecânicas do procedimento9. Em todos esses processos, a disfunção da microcirculação coronária ocupa posição central, seja como via final comum do dano, seja como substrato que amplifica a vulnerabilidade do miocárdio à agressão procedimental8,9.

A microcirculação coronária compreende as arteríolas pré-capilares e os capilares com diâmetro inferior a 500 µm, compartimento que responde pela maior parte da

resistência ao fluxo coronário e pela regulação fina da perfusão tecidual10. A disfunção da microcirculação coronariana (DMC) decorre de alterações estruturais (rarefação capilar, hipertrofia da média arteriolar, fibrose perivascular) e funcionais (disfunção endotelial, desregulação da vasomotricidade e da autorregulação) que, em conjunto, reduzem a reserva de fluxo coronariano, ou seja, a capacidade da microcirculação de aumentar o fluxo proporcionalmente à demanda metabólica11.

Cada vez mais reconhecida como determinante independente de isquemia miocárdica e de desfechos adversos, a DMC persiste como causa de sintomas e de eventos mesmo quando a obstrução epicárdica foi adequadamente tratada11,12. A DMC isolada configura um mecanismo de isquemia dependente de fluxo, com pressão distal (Pd) preservada, fluxo coronário reduzido e resistência microvascular elevada, em contraposição ao mecanismo dependente de pressão da doença epicárdica. Os compartimentos epicárdico e microvascular carregam informação fisiológica independente, de modo que a avaliação da estenose pela reserva de fluxo fracionada (FFR) não substitui a mensuração direta da resistência microvascular13.

A dimensão do problema é considerável. Após a reperfusão do infarto agudo, a obstrução e a DMC são observadas em até 40% a 50% dos pacientes e associam-se a maior extensão de necrose e a piores desfechos, ainda que o resultado angiográfico seja satisfatório14. No contexto da ICP eletiva, estima-se que cerca de 30% dos pacientes sofram injúria miocárdica decorrente do procedimento, de magnitude suficiente para carregar significado prognóstico, o que tem posicionado a pMI e a DMC como alvos relevantes de estratégias de cardioproteção15.

A relevância prognóstica da pMI varia conforme o grau da elevação de troponina. Em metanálise de dados individuais de 9.081 pacientes submetidos à ICP eletiva com troponina basal normal, a injúria definida por qualquer elevação acima do LSR não se associou à mortalidade em um ano. A injúria maior (≥5× o LSR) associou-se a aproximadamente o dobro do risco de morte, e o infarto tipo 4a, a um risco ainda mais elevado16.

A avaliação objetiva da função microvascular teve, historicamente, como método de referência o índice de resistência microcirculatória (IMR), que quantifica a resistência microvascular de maneira específica e reprodutível — com valores iguais ou superiores a 25 unidades tipicamente indicativos de disfunção — e tem a vantagem de ser

mensurável imediatamente na sala de hemodinâmica, antes da disponibilidade de biomarcadores ou de imagem não invasiva[17]. O valor prognóstico após ICP primária está bem estabelecido[16,17].

A despeito de sua robustez, a necessidade de fio de pressão, de agente hiperêmico e de etapas adicionais ao procedimento limitou a incorporação rotineira do IMR invasivo. Esse contexto motivou o desenvolvimento de índices derivados exclusivamente da angiografia. A razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray (μFR) estima a fisiologia epicárdica a partir de uma única projeção angiográfica. Tais índices inserem-se em um arsenal crescente de ferramentas de fisiologia coronária, aplicáveis ao longo de todo o procedimento — da indicação ao planejamento e à documentação do resultado funcional[17].

A substituição do IMR invasivo por índices angiográficos depende de validação rigorosa. A resistência microcirculatória angiográfica (AMR) correlacionou-se fortemente com o IMR invasivo em síndromes coronárias agudas e crônicas, inclusive na DAC estável[16].

Dados mais recentes estenderam esses achados ao cenário eletivo[18]. A variação da AMR após a ICP associou-se a maior risco de falha do vaso-alvo e de eventos clínicos em pacientes com estenose intermediária e com DAC estável,[18,19] e a combinação da AMR com a obstrução microvascular à ressonância magnética cardíaca (RM) agregou capacidade discriminatória à estratificação de risco[20].

Na DAC estável, a resistência microvascular e a reserva de resistência microvascular aferidas imediatamente após a ICP mostraram valor prognóstico independente[21]. Em todos esses estudos, contudo, a avaliação microvascular foi realizada após a intervenção, funcionando como marcador do dano já estabelecido, permanece pouco explorado o desempenho da avaliação pré-procedimento na identificação dos pacientes sob risco de pMI[21,22].

A resistência microcirculatória e o risco de injúria periprocedimento não dependem exclusivamente do substrato microvascular prévio, sendo igualmente determinados por variáveis técnicas da intervenção. A carga de *stent,* operacionalizada pelo comprimento total e pelo número de dispositivos implantados, constitui preditor independente de pMI de forma consistente em coortes de ICP eletiva e em subanálise de ensaio clínico randomizado, achado cuja plausibilidade biológica reside na maior

extensão de leito arterial instrumentado e na consequente embolização distal de debris ateroscleróticos[23,24].

Mecanismo análogo fundamenta a associação entre múltiplas expansões do *stent* e *no-reflow* e o aumento da resistência microvascular documentado após técnicas de modificação de placa[25]. A pMI configura-se, portanto, como fenômeno de dupla determinação, dependente da reserva funcional prévia do leito microcirculatório e da magnitude da agressão mecânica imposta pela estratégia de intervenção[26].

No cenário específico da ICP eletiva não complicada, um estudo do Instituto do Coração (InCor–FMUSP) demonstrou que a resistência microvascular, aferida pelo AMR, eleva-se de forma significativa após a implantação do *stent* e que a DMC pós-procedimento, mais do que os valores basais, se associa à injúria miocárdica, sugerindo um componente de dano induzido pela própria intervenção, a despeito de revascularização epicárdica bem-sucedida[27].

A despeito desse corpo de evidência, a maior parte dos dados provém de populações com infarto agudo e concentra-se no valor prognóstico da DMC já estabelecida ou em sua relação com a injúria periprocedimento.

Configura-se, assim, um paradoxo clínico de relevância crescente: a restauração da patência do vaso epicárdico, com fluxo TIMI III e estenose residual mínima, não assegura perfusão miocárdica adequada em nível tecidual, e a DMC resultante, não detectável pela angiografia convencional,[11] associa-se à injúria miocárdica periprocedimento e a desfechos adversos[7,8]. A identificação antecipada dos pacientes sob maior risco constitui, portanto, uma necessidade clínica ainda não atendida, com potencial para orientar a estratificação pré-procedimento e as estratégias de cardioproteção[15,28].

Diante dessa lacuna, o presente estudo tem por objetivo identificar preditores da DMC coronariana, definida pela AMR pós-procedimento superior a 250 mmHg·s/m[29,30], em pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva. Para tanto, variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, angiográficas e procedimentais, aferíveis antes ou durante o procedimento, foram integradas em modelos multivariados de predição, por meio de estratégias complementares de seleção de variáveis, com o propósito de reconhecer os determinantes independentes da disfunção e de subsidiar a estratificação individualizada do risco nesse cenário.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:

Identificar preditores independentes da DMC coronariana — definida pela resistência microvascular angiográfica pós-procedimento superior a 250 mmHg·s/m — em pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

1. Descrever e comparar as características clínicas, laboratoriais, angiográficas e procedimentais entre pacientes com e sem DMC.

2. Identificar, por meio de diferentes estratégias de modelagem multivariada (preditores candidatos, *stepwise*, regularização LASSO e um modelo com ponto de corte clínico para a razão de troponina), o conjunto de preditores independentes e estimar suas razões de chances (*odds ratios*).

3. Avaliar o desempenho discriminativo do modelo preditivo final por meio da curva ROC (área sob a curva), da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A circulação coronária compreende dois compartimentos funcional e anatomicamente distintos: os vasos epicárdicos de condutância, prontamente visualizados pela angiografia, e a microcirculação — arteríolas pré-capilares e capilares com diâmetro inferior a 500 µm —, responsável pela maior parte da resistência ao fluxo coronário e pela regulação da perfusão tecidual, porém inacessível pela angiografia convencional (Figura 1)[11,14].

Figura 1 – Anatomia e fisiologia da microcirculação coronariana.



Abreviação: NO: óxido nítrico.

A disfunção do compartimento microvascular consolidou-se como determinante independente de isquemia miocárdica e de desfechos clínicos adversos, mesmo quando a obstrução epicárdica foi tratada com sucesso, e assume particular relevância no contexto da ICP, na qual pode surgir ou agravar-se em decorrência do próprio procedimento[31]. Esta revisão aborda, sucessivamente, a definição, a fisiopatologia e os métodos de avaliação da DMC coronariana; a injúria miocárdica periprocedimento como sua principal expressão clínica; a validação dos índices angiográficos de resistência microvascular e os fatores relacionados ao procedimento implicados.

3.1. DMC CORONARIANA

3.1.1. Definição e fisiopatologia

A DMC designa o comprometimento da capacidade da microcirculação de ajustar o fluxo às necessidades metabólicas do miocárdio, na ausência de obstrução epicárdica significativa. Seus determinantes podem ser agrupados em alterações estruturais, tais como: remodelamento arteriolar com hipertrofia da camada média, a rarefação capilar e a fibrose perivascular. Da mesma forma, podem ser classificados em alterações funcionais, que incluem: a disfunção endotelial, o comprometimento da vasodilatação dependente e independente do endotélio e a desregulação do tônus microvascular[31,32]. A microcirculação não é acessível à visualização angiográfica direta, de modo que seu reconhecimento depende de avaliação fisiológica dedicada (Figura 2).

Figura 2 – Endotipos fisiológicos coronários



Abreviações: *FFR:* reserva de fluxo fracionada*;* Pd*:* pressão distal

A sistematização dos endotipos coronários, a partir da combinação de medidas de pressão, fluxo e resistência, permitiu distinguir a disfunção epicárdica isolada, a DMC isolada e a disfunção combinada. Na DMC isolada observam-se pressão distal preservada, redução acentuada do fluxo coronário e elevação da resistência microvascular,

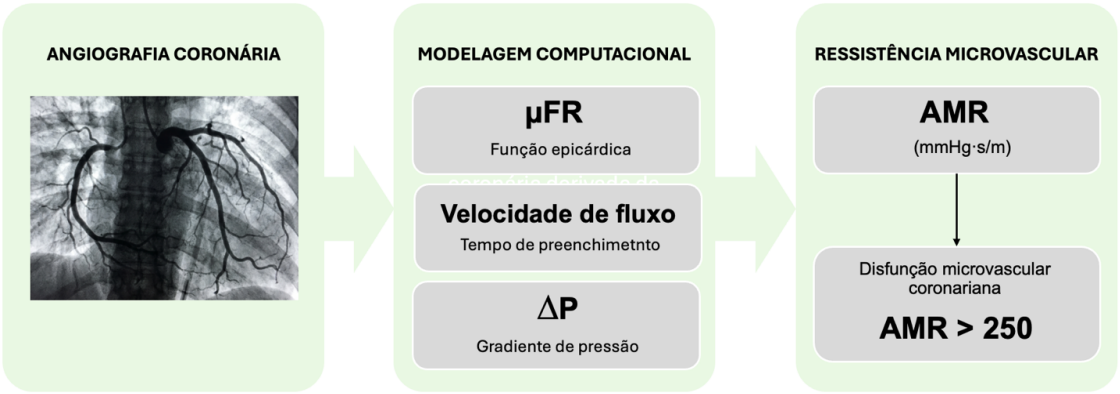
caracterizando um mecanismo de isquemia dependente de fluxo, em contraste com o mecanismo dependente de pressão da doença epicárdica[12].

No cenário da ICP, o dano microvascular decorre sobretudo da embolização distal de material ateromatoso e trombótico, da liberação de peptídeos vasoativos e da ativação plaquetária, bem como de fenômenos de isquemia-reperfusão e de agressão mecânica direta[9]. A obstrução microvascular resultante, particularmente evidente após a reperfusão do infarto agudo, associa-se a maior extensão de necrose e a piores desfechos, mesmo quando o resultado angiográfico epicárdico é considerado satisfatório[33].

3.1.2. Métodos de avaliação

A quantificação objetiva da função microvascular apoia-se em índices que estimam a resistência ao fluxo na microcirculação (Figura 3).

Figura 3 - Avaliação fisiológica coronária derivada da angiografia.



Abreviações: *μFR:* razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray *;* ΔP*:* gradiente de pressão*;* AMR*:* resistência microcirculatória angiográfica

O IMR, obtido de forma invasiva com fio-guia dotado de sensores de pressão e temperatura sob hiperemia máxima, é o método de referência: mensura a resistência microvascular de modo específico e reprodutível, com valores iguais ou superiores a 25 unidades tipicamente indicativos de disfunção[34]. Diferentemente da reserva de fluxo

coronário, que reflete a resistência integrada dos compartimentos epicárdico e microvascular, o IMR interroga seletivamente a microcirculação[14].

A avaliação fisiológica integrada reconhece que os compartimentos epicárdico e microvascular carregam informações independentes. A reserva de fluxo fracionada avalia a repercussão da estenose epicárdica, ao passo que o IMR avalia a microcirculação. A interação entre ambos torna-se relevante apenas em faixas extremas de resistência, o que reforça a necessidade de mensurá-los separadamente[35].

As limitações operacionais do IMR invasivo, como por exemplo a necessidade de fio de pressão, de hiperemia farmacológica e de etapas adicionais, motivaram o desenvolvimento de índices derivados exclusivamente da angiografia. O μFR estima a fisiologia epicárdica a partir de uma única projeção, dispensando fio de pressão e hiperemia[35]. Da mesma plataforma computacional derivaram-se a resistência AMR — também referida como angio-IMR ou IMRangio — e a razão de velocidade de fluxo coronário (CFVR)[20,33]. O AMR é calculado a partir do gradiente de pressão estimado e da velocidade de fluxo, sem necessidade de medida invasiva[13]. A viabilidade do cálculo a partir de uma única projeção foi confirmada em validação in vivo[36].

Esses índices integram um conjunto crescente de ferramentas de fisiologia coronária, aplicáveis a todas as etapas do processo de revascularização: da indicação ao planejamento, da orientação intraprocedimento à documentação do resultado funcional final[31,36].

3.1.3. DMC e desfechos clínicos

A relevância clínica da DMC está amplamente documentada. Revisão sistemática com metanálise demonstrou que os índices invasivos de resistência microvascular correlacionam-se com a obstrução microvascular e o tamanho do infarto à RM, que predizem eventos cardiovasculares adversos. O IMR mensurado após a ICP primária constitui um preditor independente de desfechos clínicos[37].

Na DAC estável, a função microvascular avaliada imediatamente após a ICP também apresenta valor prognóstico, seja pela reserva de resistência microvascular, seja por índices correlatos, tanto em coortes uni e multicêntricas[16,17]. Aspecto particularmente

relevante para a predição é a relação entre os valores basais e pós-procedimento da resistência microvascular: Mangiacapra *et al.* documentaram correlação significativa entre o IMR basal e o pós-ICP e identificaram o IMR pós-procedimento como preditor independente de infarto tipo 4a38.

A transposição desses achados para os índices angiográficos foi documentada em estudos recentes. Valores de AMR pós-ICP ≥ 250 mmHg·s/m mostraram boa concordância com a DMC definida por IMR invasivo e associaram-se à maior incidência de eventos cardiovasculares em um ano. Em coortes maiores, com validação por ressonância magnética cardíaca, A AMR manteve-se preditor independente de eventos cardiovasculares em seguimento prolongado39,40.

A variação do angio-IMR após a ICP associou-se a maior risco de falha do vaso-alvo em pacientes com estenose intermediária e com DAC estável20, e a integração do angio-IMR com a obstrução microvascular avaliada por RM aprimorou a estratificação de risco41,42. No cenário da ICP eletiva não complicada, dados do Instituto do Coração demonstraram elevação significativa do AMR após a implantação do *stent*, com associação entre a DMC pós-procedimento e a injúria miocárdica[27].

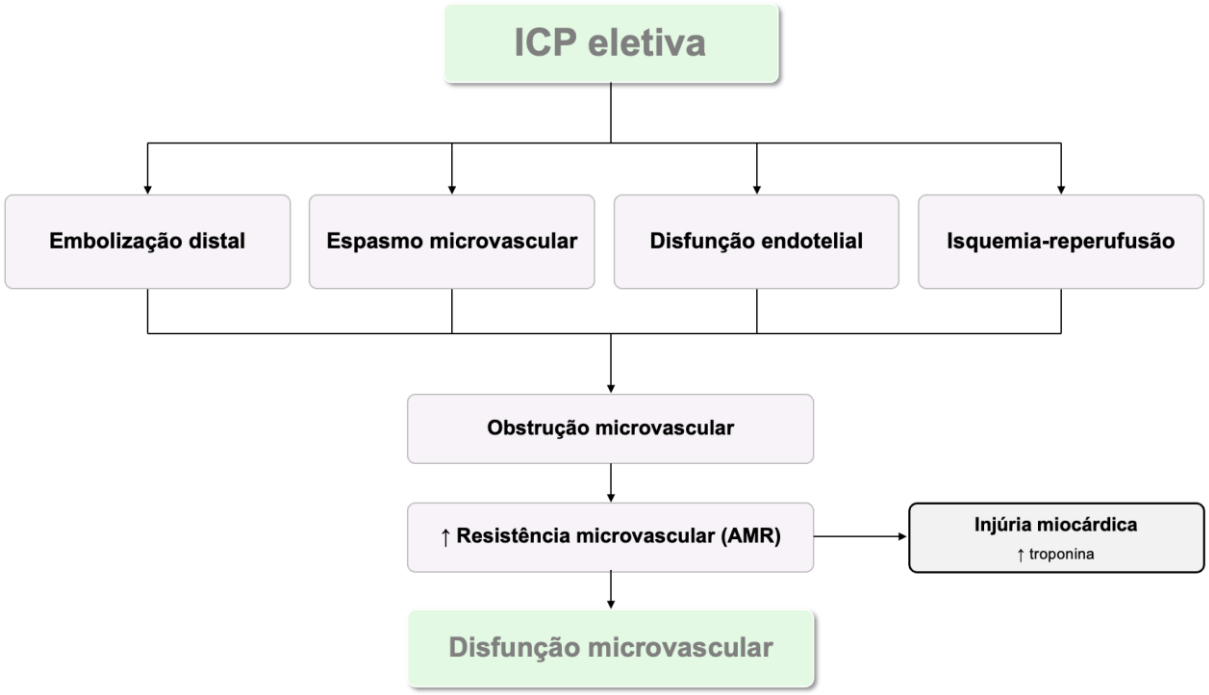
3.2 INJÚRIA MIOCÁRDICA PERIPROCEDIMENTO

3.2.1. Mecanismos

Os mecanismos da pMI são multifatoriais. A oclusão de ramo lateral e a embolização distal de material ateromatoso e trombótico respondem pela maior parte dos casos, promovendo obstrução e DMC[43,44]. A esses somam-se a lesão de isquemia-reperfusão, a disfunção endotelial e a ruptura de placa[43].

Fatores mecânicos relacionados ao procedimento, como múltiplas expansões, dilatações sequenciais e manipulação prolongada do vaso, podem desencadear espasmo microvascular, lesão endotelial e *no-reflow*[45,46]. Estima-se que até 30% dos pacientes submetidos a ICP eletiva apresentem pMI de magnitude suficiente para ter repercussão prognóstica[15], o que posiciona a pMI e a DMC como alvos relevantes de estratégias de cardioproteção (Figura 4)[47].

Figura 4 – Mecanismos de disfunção microcirculatória coronariana



Abreviações: ICP: intervenção coronária percutânea; AMR: Resistência microcirculatória angiográfica.

3.2.2. Preditores e marcadores prognósticos

A identificação de preditores da pMI é essencial para a estratificação de risco[24,48]. Em coorte de 1.390 pacientes submetidos a ICP eletiva, foram identificados como preditores independentes a intervenção em tronco de coronária esquerda, o comprimento total do *stent* superior a 30 mm, o uso de múltiplos *stents*, a doença renal crônica (DRC) e a idade avançada[49,50]. Na subanálise do estudo ALPHEUS, com 1.910 pacientes com DAC crônica, o comprimento total do *stent* superior a 60 mm destacou-se como correlato comum de injúria por múltiplas definições, com razões de chance ajustadas entre 2,2 e 6,0[23].

Quanto ao prognóstico, uma metanálise de dados individuais de mais de nove mil pacientes demonstrou que apenas a injúria maior (≥ 5× o LSR) se associa à mortalidade em um ano, ao passo que elevações menores carecem de significado prognóstico consistente51. A frequência e os desfechos da pMI em síndromes coronárias crônicas foram igualmente documentados[34], e revisões dedicadas destacaram o papel central da DMC na gênese da injúria periprocedimento na ICP eletiva[8,43].

3.3. VALIDAÇÃO DE ÍNDICES ANGIOGRÁFICOS DE RESISTÊNCIA MICROVASCULAR

A substituição do IMR invasivo por índices derivados da angiografia depende de validação rigorosa contra o método de referência. O IMRangio, derivado da razão de fluxo quantitativa, correlacionou-se fortemente com o IMR invasivo em pacientes com síndromes coronárias agudas e crônicas (com coeficiente de correlação global de 0,78 e de 0,70 no subgrupo de DAC estável) e que apresentou boa acurácia diagnóstica para IMR elevado[33].

O estudo prospectivo multicêntrico FLASH-IMR, primeira validação formal do índice angiográfico contra o IMR invasivo, demonstrou acurácia diagnóstica de 93,8%, sensibilidade de 95,1% e especificidade de 93,1%[32]. Em pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), o angio-IMR mostrou alta consistência com o método invasivo e confirmou valor prognóstico independente, e o estudo FAIR validou um índice angiográfico simultaneamente comparado a reserva de fluxo fracionada (FFR) e o IMR[52]. A viabilidade do cálculo a partir de projeção única foi igualmente confirmada[54].

Estudos subsequentes estabeleceram limiares de AMR para desfechos clínicos[39,55] e RM[40], com excelente reprodutibilidade intra e interobservador, destacando-se o valor de 250 mmHg·s/m para a definição de DMC. Em conjunto, tais estudos sustentam o AMR e a angio-IMR como alternativas não invasivas válidas ao IMR, com a ressalva de que grande parte dos dados provém de populações com infarto agudo[56].

3.4. FATORES RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO E MICROCIRCULAÇÃO

Diversos fatores relacionados ao procedimento influenciam a resistência microvascular e o risco de injúria. A carga de *stent* (expressa pelo comprimento total e pelo número de *stents)* figura como preditor independente de pMI de forma consistente, tanto em coortes de ICP eletiva quanto em subanálise de ensaio clínico randomizado, e a hiperexpansão do *stent* constitui um mecanismo reconhecido de *no-reflow* microvascular[45,57,58].

Técnicas de modificação de placa demonstraram impacto mensurável sobre a microcirculação quando avaliadas por índices angiográficos de resistência[27]. No cenário da ICP eletiva não complicada, observou-se elevação significativa do AMR após a implantação do *stent,* associada à injúria miocárdica, a despeito de revascularização epicárdica bem-sucedida[27,28]. Tais observações fundamentam a investigação de variáveis procedimentais e fisiológicas — aferidas antes ou durante a intervenção — como potenciais preditores da DMC, em conformidade com as diretrizes vigentes de revascularização miocárdica[28], sendo a mensuração precoce da resistência microvascular proposta como instrumento para orientar a estratificação e as estratégias adjuvantes[59,60].

O conjunto de evidências privilegia a validação metodológica e o valor prognóstico da DMC, sobretudo após o infarto agudo, ao passo que os determinantes capazes de antecipá-la no cenário eletivo da doença estável permanecem pouco caracterizados. É nesse avanço, do reconhecimento da disfunção à sua predição, que o presente estudo contribui.

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional analítico, de coorte retrospectiva, conduzido com base na análise de prontuários eletrônicos e de exames de angiografia coronária de pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva. O desfecho de interesse foi a presença de DMC coronariana, definida pela AMR pós-procedimento superior a 250 mmHg·s/m. O estudo foi delineado para descrever e comparar variáveis clínicas, laboratoriais, angiográficas e procedimentais entre pacientes com e sem DMC e para identificar, por meio de modelagem multivariada, os preditores independentemente associados ao desfecho.

O estudo foi conduzido no InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), centro terciário de referência em cardiologia, no período de junho de 2021 a dezembro de 2023, com a análise angiográfica funcional realizada em laboratório acadêmico.

4.2. DEFINIÇÕES

- **DAC crônica:** Fase estável da aterosclerose coronariana, caracterizada por episódios reversíveis de desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio miocárdico — habitualmente relacionados a isquemia induzida por esforço ou estresse —, na ausência de instabilidade clínica ou de eventos agudos que caracterizem uma síndrome coronariana aguda[61].
- **DMC coronariana:** Comprometimento estrutural e/ou funcional da microcirculação coronária que resulta na incapacidade de aumentar adequadamente o fluxo em resposta à demanda metabólica[7]. No presente estudo, o desfecho foi operacionalizado pela AMR pós-procedimento superior a 250 mmHg·s/m[32,36].
- **Injúria miocárdica periprocedimento:** Para fins desse estudo, o termo "relação dos valores de troponina" refere-se à razão entre a troponina medida e o valor de referência do kit laboratorial utilizado[4]. Uma vez que não há um ponto de corte

pré-estabelecido, a injúria miocárdica periprocedimento foi definida como limiar de positividade > 6.

- **Angioplastia coronariana de baixo risco:** Intervenção coronária percutânea eletiva realizada em pacientes com DAC estável e lesões de baixa complexidade anatômica, na ausência de características associadas a maior risco procedimental — tais como doença do tronco da coronária esquerda (TCE), oclusão coronária crônica total, lesões de bifurcação com necessidade de técnica de dois *stents* e necessidade de suporte circulatório mecânico[62].
- **Angioplastia coronariana bem-sucedida:** Procedimento com estenose residual inferior a 30% associada a um fluxo coronário TIMI III e ausência de oclusão de ramo lateral[62,63].
- **Grau de fluxo TIMI:** O *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) *flow grade* é um sistema angiográfico semiquantitativo padronizado para graduação do fluxo coronariano epicárdico. Foi introduzido pelo TIMI *Study Group* para padronizar a caracterização angiográfica da reperfusão coronariana em estudos de infarto agudo do miocárdio. A escala compreende quatro graus: grau 0 (ausência de fluxo anterógrado), grau 1 (penetração do contraste sem opacificação distal completa), grau 2 (opacificação distal completa, porém com fluxo retardado) e grau 3 (fluxo normal com opacificação distal completa e em velocidade equivalente à de vasos de referência)[62].
- **Complexidade da lesão coronariana:** A complexidade da lesão coronária é graduada pela classificação morfológica do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA), que distingue os tipos A, B1, B2 e C. Consideram-se complexas as lesões B2 e C, definidas por características angiográficas de risco como extensão superior a 20 mm, calcificação intensa, angulação ou tortuosidade acentuadas, localização ostial, envolvimento de bifurcação, presença de trombo e oclusão coronária crônica total. Tais lesões têm maior carga aterosclerótica e trombótica e, por isso, maior potencial de embolização distal durante a intervenção, mecanismo central da injúria e da DMC no periprocedimento. De forma consistente, a maior complexidade, segundo a classificação ACC/AHA, associou-se, à DMC pós-intervenção no IAMSSST[61,63].
- **Infarto do miocárdio tipo 4a.** Infarto relacionado à ICP, definido pela elevação da troponina superior a cinco vezes o percentil 99 do LSR (a partir de valores

basais normais) associada a evidência de nova isquemia miocárdica — eletrocardiográfica, de imagem ou por complicação angiográfica do procedimento[62].

4.3. PARTICIPANTES DO ESTUDO

4.3.1. Critérios De Inclusão

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de DAC estável, submetidos a ICP eletiva bem-sucedida e não complicada, conforme as definições apresentadas na seção 4.2. Foram elegíveis apenas os casos com imagens angiográficas de qualidade adequada para a análise do µFR e da AMR.

4.3.2. Critérios De Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram condições capazes de comprometer a análise do µFR ou de alterar os níveis de troponina, a saber: lesões ostiais; lesões em enxertos cirúrgicos; lesões de bifurcação com necessidade de técnica de dois *stents*; oclusão coronária crônica total; ocorrência de fenômeno de fluxo lento ou *no-reflow* durante o procedimento; perfuração coronária; dissecção coronária; uso de dispositivo de assistência ventricular esquerda durante a ICP; e imagens angiográficas de qualidade inadequada, além de pacientes com dados incompletos de prontuário.

4.4. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

As informações clínicas, laboratoriais, angiográficas e procedimentais foram obtidas a partir dos prontuários eletrônicos e registradas em uma base de dados dedicada, estruturada na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*)[64]. Foram coletadas variáveis demográficas (idade e sexo), comorbidades (hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), doença renal crônica (DRC) dialítica, infarto do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), entre outras), medicações em uso, características angiográficas (número de vasos acometidos, vaso-alvo, dominância coronária,

calcificação, fluxo TIMI e complexidade da lesão), parâmetros procedimentais (diâmetro e comprimento do *stent*) e variáveis fisiológicas e laboratoriais.

A análise fisiológica derivada da angiografia foi realizada com o programa μFR (AngioPlus Core, versão V3; *Shanghai Pulse Medical Technology* Inc., Xangai, China), por analista experiente e certificado, que não tinha acesso aos dados invasivos do procedimento, aos desfechos clínicos e aos resultados laboratoriais. O cálculo do μFR compreendeu a seleção da projeção angiográfica com menor sobreposição de vasos, a delimitação automática do contorno luminal e a estimativa da velocidade de fluxo do contraste a partir da razão entre o comprimento da linha central do vaso e o tempo de preenchimento pelo contraste, convertida em velocidade de fluxo hiperêmico. A seguir, reconstruiu-se o diâmetro de referência do vaso considerando o fenômeno de degradação nas bifurcações segundo a lei fractal de Murray, e calculou-se a queda de pressão com base em equações de dinâmica dos fluidos, assumindo densidade sanguínea de 1.060 kg/m³ e viscosidade de 0,0035 kg/(m·s)[7].

A AMR (expressa em mmHg·s/m) foi calculada como a razão entre o gradiente de pressão através da microcirculação (ΔP) e a razão de velocidade de fluxo coronário (CFVR, em cm/s), ambos estimados pelo mesmo programa. A DMC coronariana foi definida como valor de AMR pós-procedimento superior a 250 mmHg·s/m[30].

Os níveis de troponina de alta sensibilidade foram determinados pelos ensaios laboratoriais de rotina da instituição. Ao longo do período do estudo, foram empregados quatro ensaios distintos, sendo o mais frequentemente utilizado o Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (hs-cTnI). Em razão da variabilidade dos valores de referência entre os diferentes ensaios, os resultados foram expressos como a razão entre o valor absoluto da troponina e o respectivo limite superior de referência (LSR) de cada método, o que permitiu a comparação padronizada entre os pacientes.

Os níveis de troponina foram aferidos após a ICP, em pelo menos três dosagens seriadas a cada oito horas; nos casos com diagnóstico de injúria miocárdica periprocedimento (pMI), as coletas prosseguiram até a observação de uma curva descendente. A pMI foi caracterizada tendo como referência conceitual a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio (UDMI)[62]; contudo, na ausência de um ponto de corte validado para a razão de troponina neste cenário, adotou-se, de forma consistente com a definição apresentada na seção 4.2, o limiar operacional de razão troponina/LSR superior a 6, conforme detalhado na seção 5.4.4.

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, que aprovou a avaliação retrospectiva e dispensou a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido, em razão do caráter retrospectivo e do uso de dados assistenciais previamente existentes (CAAE nº 01798912.1.0000.0181).

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1 Testes e modelos estatísticos adotados:

Em uma etapa inicial de caráter exploratório, foram realizadas análises descritivas com distinção entre variáveis contínuas e categóricas. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão (DP) ou como mediana e intervalo interquartil (IIQ), conforme o padrão de distribuição, avaliado pelo teste de Shapiro–Wilk; as categóricas, como frequências absolutas e relativas.

As comparações entre os grupos com e sem DMC foram realizadas pelo teste t de Student, para variáveis contínuas de distribuição normal, pelo teste de Mann–Whitney, para as de distribuição não normal, e pelo teste do qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas.

A etapa inferencial iniciou-se com regressões logísticas univariadas, ajustadas individualmente para cada variável preditora em relação ao desfecho DMC. Adotou-se um nível de significância ampliado de 10% ($p < 0,10$) como critério de triagem, com o objetivo de preservar variáveis potencialmente relevantes para a etapa multivariada. Variáveis que apresentaram um único nível observado na amostra foram automaticamente excluídas, por ausência de variabilidade necessária à estimação.

Com o conjunto de preditores selecionados na triagem, procedeu-se à modelagem logística multivariada. Para assegurar robustez metodológica, foram ajustadas quatro estratégias (modelos) complementares de seleção de variáveis:

(1) modelo de preditores candidatos, contendo todas as variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada, posteriormente reduzido às variáveis significativas ao nível de 5% (**Modelo 1**);

(2) procedimento *stepwise*, combinando seleção *forward* e eliminação *backward* com base no critério de informação de Akaike (AIC), iniciado com todas as variáveis disponíveis e depois restrito às significativas a 5% (**Modelo 2**);

(3) regularização LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*), com seleção do parâmetro de penalização por validação cruzada (lambda mínimo) e redução às variáveis significativas a 5% (**Modelo 3)**;

(4) especificação incorporando a razão troponina em forma dicotômica, a partir de um ponto de corte estimado empiricamente, em conjunto com a resistência microvascular e o μFR pré-ICP (**Modelo 4**).

Ao final, os modelos foram comparados quanto ao número de preditores, à *deviance* residual, AIC e à área sob a curva ROC (AUC). A seleção do modelo final privilegiou o equilíbrio entre o desempenho estatístico e interpretabilidade clínica dos preditores retidos.

4.6.2 Adoção do Modelo 4 (Ponto de Corte para Relação Troponina) como Modelo Final para a análise estatística:

O Modelo 4 reuniu os preditores concordantemente retidos pelas estratégias anteriores — resistência microvascular pré-ICP e μFR pré-ICP — e a razão troponina/LSR sob forma dicotômica. Na ausência de limiar validado, o ponto de corte foi estimado por curva ROC com índice de Youden, replicada por reamostragem *bootstrap* com reposição (1.000 iterações); adotaram-se a mediana da distribuição empírica como estimativa central e os percentis 2,5% e 97,5% como intervalo de confiança (IC) de 95%. Dada a amplitude do intervalo, valores candidatos nele contidos foram comparados quanto à estabilidade dos coeficientes, ao AIC e ao desempenho discriminativo, definindo-se o limiar operacional pela consistência entre as especificações avaliadas e pela plausibilidade clínica.

Como o modelo incorpora medidas de resistência microvascular obtidas no mesmo vaso e parâmetros angiográficos derivados da mesma reconstrução, é esperada correlação entre covariáveis. A multicolinearidade, quando presente, infla a variância dos coeficientes, amplia os IC e torna instáveis as estimativas, ainda que preserve a capacidade preditiva global do modelo. Sua magnitude foi verificada pelo fator de inflação da variância (VIF), calculado para cada preditor, adotando-se VIF < 5 como limiar de aceitabilidade. A avaliação gráfica *half-normal plot* (HNP) é uma ferramenta que estuda a distribuição dos resíduos de um modelo estatístico. Ele compara os valores absolutos dos resíduos com uma distribuição considerada "meio-normal". Os pontos devem se alinhar às das linhas curvas ou envelopes, sugerindo que os resíduos têm uma distribuição compatível com o esperado sob a hipótese de normalidade. Pontos fora dos envelopes podem indicar *outliers* ou que o modelo não está captando corretamente a variabilidade dos dados.

Portanto, a adequação do modelo final foi avaliada tanto pela verificação de multicolinearidade por meio do VIF — considerando-se aceitáveis valores inferiores a 5 —, quanto pela análise de HNP.

A magnitude de efeito dos preditores foi expressa por razões de chances (*odds ratios*) e respectivos IC de 95%. O desempenho discriminativo do modelo foi quantificado pela curva ROC (AUC), com determinação do ponto de corte ótimo pelo índice de Youden e cálculo da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN).

4.6.3 Limiar operacional da Razão troponina/LSR

Não há na literatura, até o presente momento, um limiar previamente estabelecido para a razão troponina/LSR em relação ao desfecho estudado. O ponto de corte foi, portanto, estimado empiricamente por meio da análise da curva ROC, com o índice de Youden como critério de maximização conjunta de sensibilidade e especificidade. Procedeu-se, assim, à avaliação dos valores candidatos contidos no intervalo, comparando-se os modelos deles decorrentes quanto à estabilidade e à magnitude dos coeficientes, ao AIC e ao desempenho discriminativo. Definiu-se como limiar operacional a razão troponina/LSR > 6, valor situado no interior do intervalo estimado, associado a desempenho consistente nas diferentes especificações testadas, e compatível

com a magnitude de elevação reconhecida como clinicamente relevante na literatura atual sobre pMI[7,51].

4.6.4 Tamanho Amostral

A coorte deste trabalho é composta por 330 pacientes. Esse número corresponde à base de referência do estudo e foi utilizado nas análises descritivas, nas comparações entre grupos e na regressão logística univariada. Registra-se que algumas estatísticas descritivas e alguns ajustes univariados são calculados sobre um número menor de pacientes, em razão de ausências pontuais de informação nas variáveis correspondentes.

As etapas de modelagem multivariada foram conduzidas sob a abordagem de casos completos, de modo que o número de observações de cada modelo corresponde aos pacientes com informação válida para todas as variáveis presentes na base sobre a qual o ajuste foi conduzido.

Os Modelos 1 Final, 2 Final e 4 foram ajustados sobre 322 pacientes, após a exclusão de 8 registros sem valor válido para o diâmetro do *stent*, variável utilizada nos demais modelos multivariados avaliados anteriormente já avise.

O Modelo 3, obtido por penalização a partir do conjunto completo de preditoras candidatas, foi ajustado em 301 pacientes, após a exclusão de 29 registros com ausência em pelo menos uma dessas variáveis. Os 8 pacientes que definem a redução para 322 estão contidos nos 29, de modo que a base de 301 é subconjunto da base de 322.

O modelo final, correspondente ao Modelo 4, e todas as medidas de desempenho dele derivadas, incluindo a área sob a curva ROC, o ponto de corte e os indicadores associados, referem-se aos 322 pacientes para os quais foi estimado.

A restrição do modelo final aos 322 pacientes foi avaliada por meio de análise de sensibilidade, na qual o mesmo modelo foi reajustado sobre a totalidade dos 330 pacientes, uma vez que nenhuma das três preditoras que o compõem apresentou valor ausente na amostra.

Conclui-se que a exclusão dos 8 registros não introduz viés relevante nas estimativas nem altera a interpretação do modelo. A apresentação principal foi mantida

para os 322 pacientes, a fim de preservar a comparabilidade direta com os Modelos 1 Final e 2 Final, ajustados sobre o mesmo conjunto de casos.

4.6.5 Programas adotados para as análises estatísticas:

As análises foram realizadas nos programas R[9] e RStudio e no programa *GraphPad Prism* (versão 10.2.2), adotando-se nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) para as decisões inferenciais[65].

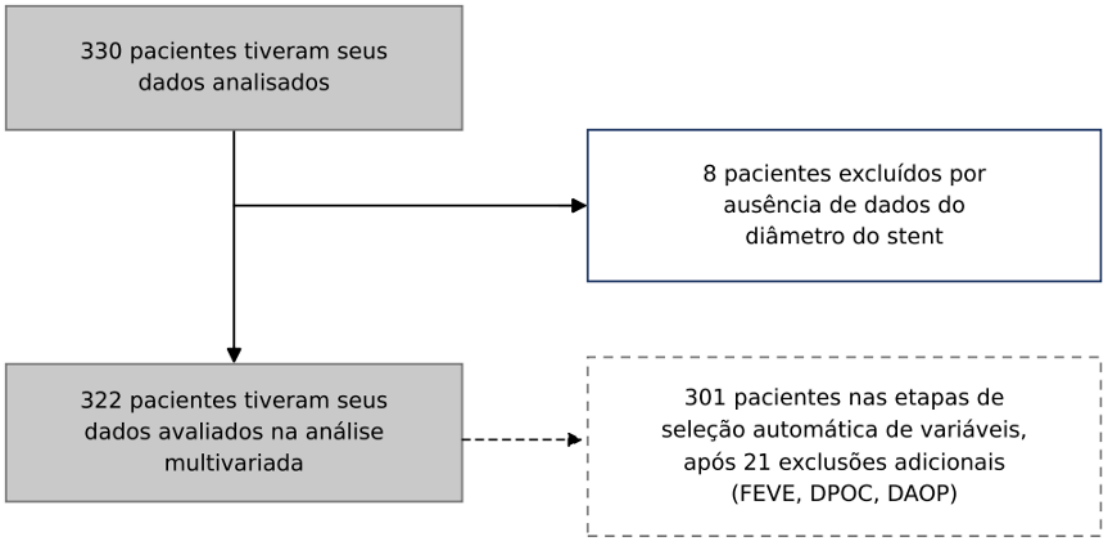
5. RESULTADOS

Os resultados aqui descritos representam a análise de dados de pacientes com DAC submetidos à ICP com o intuito de comparar pacientes que tiveram DMC coronariana daquelas que não a apresentaram.

Entre Junho de 2021 e Dezembro de 2023, foram incluídos, de maneira consecutiva, 330 pacientes, sendo que 162 (49%) dos pacientes apresentaram disfunção após o procedimento (AMR > 250 mmHg·s/m) e 168 (51%) não apresentaram (AMR < 250 mmHg·s/m).

A coorte avaliada na modelagem multivariada foi composta por 322 pacientes, uma vez que 8 indivíduos foram excluídos por ausência de dados do diâmetro do *stent.* As etapas de seleção automática de variáveis, conduzidas sobre o conjunto completo de preditoras candidatas, foram realizadas sobre um subconjunto de 301 pacientes, após 21 exclusões adicionais por ausência de dados de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou DAOP, conforme o fluxograma representado na Figura 5.

Figura 5 – *Flow-chart* da inclusão de pacientes no estudo.



Abreviações: DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.1. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Na Tabela 1, são apresentadas as características demográficas e os antecedentes pessoais dos pacientes envolvidos no estudo.

A idade média foi semelhante entre os grupos, com média global de 65,68 ± 9,72 anos e sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

Entre os fatores de risco e comorbidades cardiovasculares, a HAS foi a condição clínica mais prevalente, presente em 288 pacientes (87,3%) da amostra total, sendo observada em 145 (89,5%) no grupo com disfunção e em 143 (85,1%) no grupo sem disfunção.

A dislipidemia (DLP) foi identificada em 240 pacientes (72,7%), com frequências semelhantes entre os grupos (116 [71,6%] versus 124 [73,8%]), e o DM acometeu 183 pacientes (55,5%), distribuídos em 87 (53,7%) e 96 (57,1%), respectivamente.

Em relação aos antecedentes cardiovasculares, verificou-se a presença de infarto prévio em 122 pacientes (37,0%), angioplastia prévia em 97 (29,4%) e revascularização cirúrgica prévia em 31 (9,4%), sendo esta última, numericamente mais frequente no grupo com disfunção (19 [11,7%] versus 12 [7,1%]).

A IC esteve presente em 58 pacientes (17,6%) e a FEVE apresentou médias próximas entre os grupos (55,99 ± 10,11 versus 55,14 ± 10,57; com média global de 55,56 ± 10,34). A fibrilação atrial (FA) foi observada em 23 pacientes (7,0%), as arritmias ventriculares em 2 (0,6%) e a valvopatia importante em 19 (5,8%).

O antecedente de acidente vascular cerebral (AVC) foi registrado em 17 pacientes (5,2%). A DRC dialítica esteve presente em 15 pacientes (4,5%), distribuídos em 4 (2,5%) no grupo com disfunção e 11 (6,5%) no grupo sem disfunção. A taxa de filtração glomerular (TGF) apresentou médias semelhantes entre os grupos (65,35 ± 15,72 *versus* 64,09 ± 19,05; média global de 64,71 ± 17,48 mL/min).

A DAOP foi observada em 16 pacientes (4,9%), sendo 4 (2,5%) no grupo com disfunção e 12 (7,2%) no grupo sem disfunção. Registraram-se, ainda, obesidade em 41 pacientes (12,4%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em 8 (2,4%), neoplasias em 8 (2,4%) e tabagismo em 106 (32,1%).

De modo geral, a amostra caracterizou-se por elevada prevalência de fatores de alto risco cardiovascular, particularmente HAS, DLP e DM, além de frequência

expressiva de infarto prévio e tabagismo entre os participantes. As características clínicas basais apresentaram distribuição globalmente semelhante entre os grupos com e sem DMC pós-ICP, sem diferenças estatisticamente significativas.

Quanto ao alto risco de sangramento, essa condição foi identificada em 70 pacientes (21,2%) da amostra total, sendo observada em 34 pacientes (21,0%) no grupo com DMC e em 36 pacientes (21,4%) no grupo sem DMC.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes.

Variável	DMC pós-ICP		Total N = 330	Valor de *p*
	Presente N= 162 (49%)	Ausente N= 168 (51%)		
Idade (anos)	65,32 ± 10,01	66,03 ± 9,44	65,68 ± 9,72	0,508
Hipertensão arterial	145 (89,5%)	143 (85,1%)	288 (87,3%)	0,303
Diabetes Mellitus	87 (53,7%)	96 (57,1%)	183 (55,5%)	0,605
Dislipidemia	116 (71,6%)	124 (73,8%)	240 (72,7%)	0,744
Infarto prévio	63 (38,9%)	59 (35,1%)	122 (37,0%)	0,552
Angioplastia prévia	50 (30,9%)	47 (28,0%)	97 (29,4%)	0,649
Revascularização prévia	19 (11,7%)	12 (7,1%)	31 (9,4%)	0,215
Insuficiência cardíaca	26 (16,0%)	32 (19,0%)	58 (17,6%)	0,568
FEVE	55,99 ± 10,11	55,14 ± 10,57	55,56 ± 10,34	0,456
Fibrilação atrial	14 (8,6%)	9 (5,4%)	23 (7,0%)	0,339
Arritmias ventriculares	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)	1,000
Valvopatia importante	7 (4,3%)	12 (7,1%)	19 (5,8%)	0,388
Acidente vascular cerebral	10 (6,2%)	7 (4,2%)	17 (5,2%)	0,565
DRC dialítica	4 (2,5%)	11 (6,5%)	15 (4,5%)	0,130
TFG (mL/min/1,73 m²)	65,35 ± 15,72	64,09 ± 19,05	64,71 ± 17,48	0,514
Obesidade	21 (13,0%)	20 (11,9%)	41 (12,4%)	0,901
DPOC	4 (2,5%)	4 (2,4%)	8 (2,4%)	1,000

Alto risco de sangramento	34 (21,0%)	36 (21,4%)	70 (21,2%)	1,000
Neoplasia	4 (2,5%)	4 (2,4%)	8 (2,4%)	1,000
DAOP	4 (2,5%)	12 (7,2%)	16 (4,9%)	0,083
Tabagismo*	55 (34,0%)	51 (30,4%)	106 (32,1%)	0,561
HIV	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	1,000

**Tabagismo atual ou pregresso*

Abreviações: DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, DRC: doença renal crônica, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TFG: taxa de filtração glomerular, HIV: vírus da imunodeficiência humana.

As medicações de uso contínuo referidas pelos pacientes estão apresentadas na Tabela 2. Houve predomínio de fármacos de prevenção secundária e de tratamento cardiovascular crônico, cuja distribuição foi semelhante entre os grupos com e sem DMC.

Tabela 2 – Medicações de uso contínuo

Variável	**DMC pós-ICP**		**Total**	**Valor de *p***
	Presente N= 162 (49%)	**Ausente N= 168 (51%)**	**N = 330**	
AAS	149 (92,0%)	158 (94,0%)	307 (93,0%)	0,601
Clopidogrel	39 (24,1%)	43 (25,6%)	82 (24,8%)	0,848
Ticagrelor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Prasugrel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
iECA	66 (40,7%)	68 (40,5%)	134 (40,6%)	1,000
BRA	58 (35,8%)	55 (32,7%)	113 (34,2%)	0,638
Beta bloqueadores	122 (75,3%)	125 (74,4%)	247 (74,8%)	0,950
BCC	84 (51,9%)	80 (47,6%)	164 (49,7%)	0,510
Diuréticos	59 (36,4%)	61 (36,3%)	120 (36,4%)	1,000
Nitratos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Atorvastatina	158 (97,5%)	161 (95,8%)	319 (96,7%)	0,581

Sinvastatina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	1,000
Rosuvastatina	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)	1,000
Varfarina	7 (4,3%)	5 (3,0%)	12 (3,6%)	0,720
NOACs	5 (3,1%)	4 (2,4%)	9 (2,7%)	0,747

Abreviações: BCC: bloqueadores de canais de cálcio, NOACs: anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, iECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II e AAS: ácido acetilsalicílico

Entre os antiagregantes plaquetários, o ácido acetilsalicílico (AAS) foi o medicamento mais frequentemente utilizado, presente em 307 pacientes (93,0%) da amostra total, sendo utilizado por 149 pacientes (92,0%) no grupo com DMC e por 158 pacientes (94,0%) no grupo sem disfunção. O clopidogrel foi utilizado por 82 pacientes (24,8%) no total, correspondendo a 39 pacientes (24,1%) no grupo com DMC e 43 pacientes (25,6%) no grupo sem disfunção. Não houve registro de uso de ticagrelor ou prasugrel em nenhum dos grupos.

Em relação aos fármacos moduladores do sistema renina-angiotensina, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) foram utilizados por 134 pacientes (40,6%) da amostra, sendo 66 pacientes (40,7%) no grupo com DMC e 68 pacientes (40,5%) no grupo sem disfunção. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) foram utilizados por 113 pacientes (34,2%), com frequência de 58 pacientes (35,8%) no grupo com disfunção e 55 pacientes (32,7%) no grupo sem disfunção.

Os beta-bloqueadores apresentaram elevada frequência de uso, estando presentes em 247 pacientes (74,8%) no total da amostra, sendo utilizados por 122 pacientes (75,3%) no grupo com DMC e por 125 pacientes (74,4%) no grupo sem disfunção. Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) foram utilizados por 164 pacientes (49,7%), correspondendo a 84 pacientes (51,9%) no grupo com DMC e 80 pacientes (47,6%) no grupo sem disfunção. Os diuréticos estiveram presentes em 120 pacientes (36,4%) da amostra, com distribuição praticamente idêntica entre os grupos: 59 pacientes (36,4%) no grupo com DMC e 61 pacientes (36,3%) no grupo sem disfunção. Não houve uso de nitratos em nenhum paciente da amostra.

Entre as terapias hipolipemiantes, a atorvastatina foi amplamente predominante, sendo utilizada por 319 pacientes (96,7%) da amostra total, com frequência de 158 pacientes (97,5%) no grupo com DMC e 161 pacientes (95,8%) no grupo sem disfunção. O uso de outras estatinas foi raro. A sinvastatina foi utilizada por apenas 1 paciente (0,3%) no total, registrado no grupo sem disfunção (1 paciente; 0,6%), enquanto a rosuvastatina foi utilizada por 2 pacientes (0,6%), com 1 caso (0,6%) em cada grupo.

Em relação aos anticoagulantes orais, a varfarina foi utilizada por 12 pacientes (3,6%) da amostra, dos quais 7 (4,3%) no grupo com DMC e 5 (3,0%) no grupo sem disfunção. Os NOACs foram utilizados por 9 pacientes (2,7%), sendo 5 pacientes (3,1%) no grupo com DMC e 4 pacientes (2,4%) no grupo sem disfunção.

5.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS PRÉ-PROCEDIMENTO E PÓS-PROCEDIMENTO

Ao que diz respeito às características angiográficas dos pacientes antes do procedimento, foi visto que o tamanho da lesão apresentou médias próximas entre os grupos, correspondendo a 31,84 ± 17,99 no grupo com DMC pós-ICP e 33,83 ± 16,88 no grupo sem disfunção, com média global de 32,85 ± 17,43.

Em relação à extensão da doença arterial coronariana, a condição uniarterial foi observada em 120 pacientes (36,4%) da amostra total, sendo 57 pacientes (35,2%) no grupo com DMC e 63 pacientes (37,5%) no grupo sem disfunção. A doença biarterial esteve presente em 87 pacientes (26,4%), dos quais 40 (24,7%) no grupo com DMC e 47 (28,0%) no grupo sem disfunção. Já a doença triarterial foi identificada em 120 pacientes (36,4%), sendo observada em 63 pacientes (38,9%) no grupo com DMC e em 57 pacientes (33,9%) no grupo sem disfunção.

A lesão de TCE foi registrada em 16 pacientes (4,8%) no total, sendo observada em 10 pacientes (6,2%) no grupo com DMC e em 6 pacientes (3,6%) no grupo sem DMC.

Quanto ao padrão de dominância coronariana, a dominância direita foi a mais frequente, presente em 274 pacientes (83,0%) da amostra total, o que corresponde a 139 pacientes (85,8%) no grupo com DMC e 135 pacientes (80,4%) no grupo sem disfunção. A dominância esquerda foi observada em 54 pacientes (16,4%), sendo 23 pacientes (14,2%) no grupo com DMC e 31 pacientes (18,5%) no grupo sem disfunção. A co-

dominância foi rara, registrada em apenas 2 pacientes (0,6%), ambos no grupo sem disfunção (2 pacientes; 1,2%).

A calcificação importante esteve presente em 15 pacientes (4,5%) da amostra total, sendo observada em 5 pacientes (3,1%) no grupo com DMC pós-ICP e em 10 pacientes (6,0%) no grupo sem DMC.

Em relação ao TIMI *flow*, o registro foi descrito em 329 pacientes (99,7%) da amostra total, o que corresponde a 162 pacientes (100,0%) no grupo com DMC pós-ICP e 167 pacientes (99,4%) no grupo sem disfunção, dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Características angiográficas pré-procedimento

Variável	DMC pós-ICP		Total N = 330	Valor de *p*
	Presente N= 162 (49%)	Ausente N= 168 (51%)		
Tamanho da lesão	31,84 ± 17,99	33,83 ± 16,88	32,85 ± 17,43	0,301
Uniarterial	57 (35,2%)	63 (37,5%)	120 (36,4%)	0,747
Biarterial	40 (24,7%)	47 (28,0%)	87 (26,4%)	0,581
Triarterial	63 (38,9%)	57 (33,9%)	120 (36,4%)	0,411
Lesão de TCE	10 (6,2%)	6 (3,6%)	16 (4,8%)	0,399
Dominância direita	139 (85,8%)	135 (80,4%)	274 (83,0%)	0,242
Dominância esquerda	23 (14,2%)	31 (18,5%)	54 (16,4%)	0,370
Co-dominância	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,6%)	0,499
Calcificação importante	5 (3,1%)	10 (6,0%)	15 (4,5%)	0,325
TIMI *flow*	162 (100,0%)	167 (99,4%)	329 (99,7%)	1,000
Diâmetro luminal mínimo	1,12 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,11 ± 0,40	0,650
Maior diâmetro da estenose	0,58 ± 0,12	0,59 ± 0,12	0,58 ± 0,12	0,450
Maior área da estenose	0,81 ± 0,11	0,81 ± 0,12	0,81 ± 0,11	1,000

μFR	0,67 ± 0,21	0,61 ± 0,22	0,64 ± 0,22	0,012
Fluxo coronário	0,64 ± 0,22	0,60 ± 0,23	0,62 ± 0,22	0,108
Fluxo do contraste	0,67 ± 0,21	0,61 ± 0,22	0,64 ± 0,22	0,012
AMR	193,62 ± 74,80	156,77 ± 64,14	174,86 ± 71,88	< 0,001
Velocidade de fluxo	14,73 ± 4,26	17,13 ± 4,58	15,95 ± 4,58	< 0,001

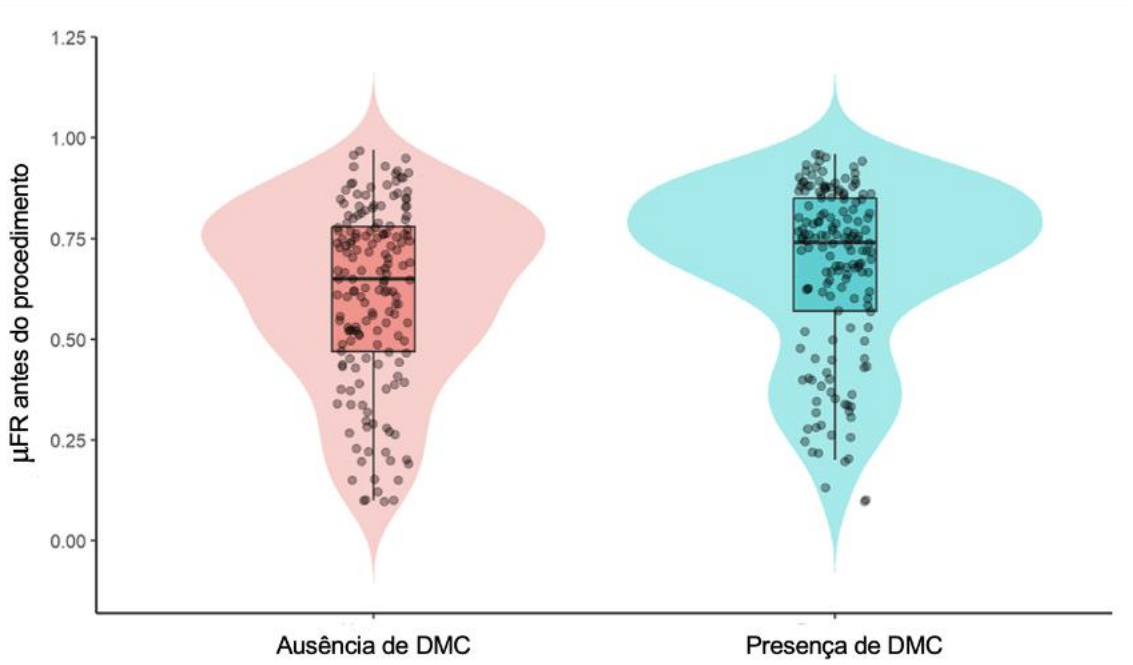
Abreviações: μFR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray, AMR: resistência microcirculatória angiográfica, TCE: tronco de coronária esquerda

Na análise descritiva dos parâmetros morfológicos e fisiológicos coronarianos, observou-se que o diâmetro luminal mínimo apresentou valores muito semelhantes entre os grupos, correspondendo a 1,12 ± 0,40 no grupo com DMC pós-ICP e 1,10 ± 0,40 no grupo sem disfunção, com média global de 1,11 ± 0,40.

O maior diâmetro da estenose também mostrou distribuição praticamente idêntica entre os grupos, com média de 0,58 ± 0,12 no grupo com DMC pós-ICP e 0,59 ± 0,12 no grupo sem disfunção, resultando em média global de 0,58 ± 0,12. De forma semelhante, a maior área da estenose apresentou valores sobreponíveis entre os grupos, com média de 0,81 ± 0,11 no grupo com disfunção e 0,81 ± 0,12 no grupo sem disfunção, com média total de 0,81 ± 0,11.

Em relação aos parâmetros funcionais, o μFR apresentou média de 0,67 ± 0,21 no grupo com DMC pós-ICP e de 0,61 ± 0,22 no grupo sem disfunção, com valor global de 0,64 ± 0,22. O fluxo coronário mostrou comportamento semelhante, com média de 0,64 ± 0,22 entre os pacientes com disfunção e 0,60 ± 0,23 entre aqueles sem disfunção, resultando em média total de 0,62 ± 0,22. O fluxo do contraste apresentou os mesmos valores descritos para o μFR, correspondendo a 0,67 ± 0,21 no grupo com DMC pós-ICP e 0,61 ± 0,22 no grupo sem disfunção, com média global de 0,64 ± 0,22. O gráfico em violino abaixo, combina informações de densidade da distribuição dos dados (Figura 6).

Figura 6 – Gráfico em violino de dados sobre µFR antes do procedimento.

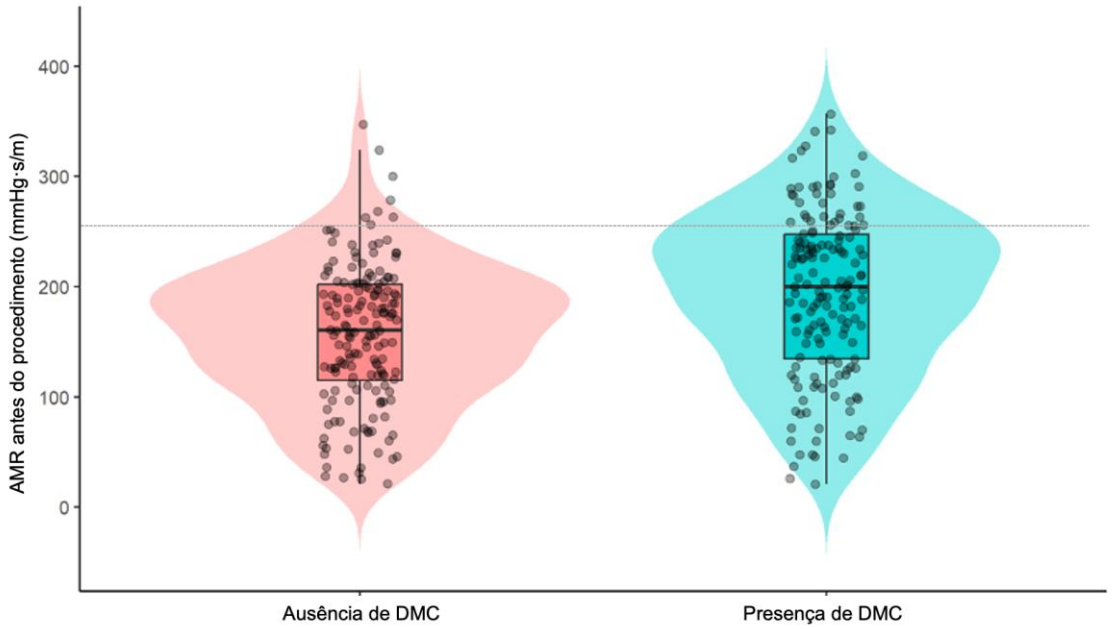


Observa-se que pacientes com presença de DMC apresentam valores globalmente mais elevados de µFR antes do procedimento quando comparados aos pacientes sem disfunção. A mediana do grupo com DMC é de 0,74, enquanto no grupo sem DMC a mediana é inferior, igual a 0,65, evidenciando um deslocamento da distribuição para valores mais altos na presença de DMC. Os quartis acompanham esse padrão de deslocamento. No grupo com DMC, o intervalo interquartílico é delimitado por Q1 = 0,57 e Q3 = 0,85. Em contraste, no grupo sem DMC, os quartis situam-se em valores mais baixos (Q1 = 0,47 e Q3 = 0,78), com maior concentração relativa de observações entre aproximadamente 0,50 e 0,75. Abreviações: µFR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray; DMC: DMC coronariana.

A variável AMR apresentou média numericamente mais elevada no grupo com DMC pós-ICP, com valor de 193,62 ± 74,80, em comparação ao grupo sem disfunção, que apresentou média de 156,77 ± 64,14. Na amostra total, a média de AMR foi de 174,86 ± 71,88 (Figura 7).

Por outro lado, a velocidade de fluxo apresentou média numericamente menor no grupo com DMC pós-ICP, de 14,73 ± 4,26, em comparação ao grupo sem disfunção, com média de 17,13 ± 4,58. Na amostra total, a média observada foi de 15,95 ± 4,58. Os dados do pós-procedimento estão descritos na Tabela 4.

Figura 7 – Gráfico em violino de dados sobre AMR antes do procedimento



Observa-se que pacientes com presença de DMC apresentam valores globalmente mais elevados antes do procedimento quando comparados aos pacientes sem disfunção. Essa diferença é claramente refletida nas medidas de posição: a mediana foi de 200 mmHg×s/m no grupo com DMC, enquanto no grupo sem DMC foi de 160,5 mmHg×s/m. De forma semelhante, os quartis superiores são mais altos no grupo com disfunção (Q3 = 247,5 vs 202,2 mmHg×s/m), indicando maior concentração de valores elevados. A dispersão dos dados também é maior no grupo com DMC, evidenciada por um intervalo interquartílico mais amplo e por valores máximos mais altos (357 mmHg×s/m no grupo com DMC versus 347 mmHg×s/m no grupo sem DMC). As médias acompanham esse padrão, sendo 193,6 mmHg×s/m no grupo com disfunção e 156,8 mmHg×s/m no grupo sem disfunção. Abreviações: AMR: Resistência microcirculatória angiográfica; DMC: DMC coronariana.

O diâmetro médio do *stent* implantado foi significativamente maior no grupo com DMC do que no grupo sem disfunção (3,17 ± 0,46 versus 3,06 ± 0,45 mm; p = 0,029), com média global de 3,11 ± 0,46 mm. Em contraste, o comprimento do *stent* não diferiu significativamente entre os grupos (35,44 ± 18,74 versus 37,27 ± 20,15 mm; p = 0,394). A razão entre a troponina/LSR do ensaio, aferida no seguimento, apresentou-se numericamente mais elevada no grupo com disfunção (39,57 ± 133,26 versus 16,73 ± 41,67; média global de 27,94 ± 98,50); ressalta-se, contudo, a acentuada assimetria dessa variável, cuja comparação mais apropriada se dá por teste não paramétrico e cuja apresentação recomendada é por mediana e IIQ.

Tabela 4 – Características pós-procedimento

Variável	DMC pós-ICP		Total	Valor de *p*
	Presente N= 162 (49%)	Ausente N= 168 (51%)	N = 330	
Diâmetro do *stent*	3,17 ± 0,46	3,06 ± 0,45	3,11 ± 0,46	0,029
Comprimento do *stent*	35,44 ± 18,74	37,27 ± 20,15	36,38 ± 19,47	0,394
Relação dos valores de troponina	39,57 ± 133,26	16,73 ± 41,67	27,94 ± 98,50	0,003

5.3. REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA

A primeira etapa para avaliação dos dados, foi realizada por meio de regressão logística univariada com o objetivo de identificar, de forma individualizada, quais as variáveis que apresentam associação com o desfecho de interesse, isto é, DMC coronariana após o procedimento.

Para essa triagem inicial, adotou-se um nível de significância de 10% ($p < 0,10$). A escolha desse limiar ampliado tem como finalidade evitar que potenciais variáveis relevantes sejam excluídas prematuramente devido a possíveis limitações de amostra ou efeitos moderados, garantindo maior sensibilidade na etapa exploratória. As variáveis que atingiram esse critério foram escolhidas para serem submetidas a análise multivariada, com apresentação da estimativa do efeito, do AIC e do valor de *p* para cada variáveis. A coorte de referência é de 330 pacientes; modelos envolvendo variáveis com informação ausente foram ajustados sobre número menor de casos, o que se reflete nos valores de AIC apresentados. (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada dos dados

Fator de associação	Estimativa	AIC	Valor de *p*
Idade	-0.008	460.928	0.507
Hipertensão arterial	0.400	459.930	0.234
Diabetes Mellitus	-0.139	460.973	0.530
Dislipidemia	-0.111	461.166	0.653

Infarto prévio	0.162	460.865	0.478
Angioplastia prévia	0.139	461.037	0.565
Revascularização prévia	0.547	459.317	0.157
Insuficiência cardíaca	-0.208	460.855	0.475
FEVE	0.008	430.243	0.469
Fibrilação atrial	0.514	459.987	0.246
Arritmias ventriculares	0.037	461.367	0.979
Valvopatia importante	-0.533	460.143	0.276
Acidente vascular cerebral	0.414	460.686	0.413
DRC dialítica	-1.018	458.077	0.087
TFG (mL/min/1,73 m²)	0.004	460.936	0.512
Obesidade	0.097	461.283	0.771
DPOC	0.031	460.013	0.965
Neoplasia	0.037	461.365	0.958
DAOP	-1.118	455.876	0.057
Tabagismo*	0.165	460.880	0.485
HIV	-13.536	460.015	0.980
AAS	-0.321	460.821	0.461
Clopidogrel	-0.082	461.266	0.749
IECA	0.011	461.366	0.961
Tamanho da lesão	-0.007	460.290	0.301
Diâmetro do *stent*	0.544	445.231	0.030
Comprimento do *stent*	-0.005	450.809	0.400
Relação dos valores de troponina	0.005	454.796	0.060
Diâmetro luminal mínimo	0.111	461.208	0.689
Diâmetro de referência do vaso	0.013	461.364	0.948
Diâmetro máximo da estenose	-0.440	461.129	0.625
Área máxima da estenose	-0.066	461.364	0.947
µFR	1.303	454.787	0.011
Diâmetro proximal do *stent*	-0.001	461.368	0.995
Diâmetro distal do *stent*	0.076	461.256	0.737
Fluxo coronário	0.767	459.004	0.126
Fluxo do contraste	1.280	455.036	0.013
AMR	0.008	439.004	< 0.001
Velocidade de fluxo	-0.122	437.959	0.001

Abreviações: µFR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray, AIC: Critério de informação de Akaike (Akaike Information Criterion), AMR: resistência microcirculatória angiográfica, DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, DRC: doença renal crônica, iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina II, TFG: taxa de filtração glomerular, HIV: vírus da imunodeficiência humana, AAS: ácido acetilsalicílico e FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Estimativa diz respeito ao efeito do preditor sobre o logaritmo da chance de disfunção. Ao passo que AIC serve para comparar ajuste entre modelos. De forma geral, os resultados apresentados indicam que, dentre os preditores avaliados, as associações estatisticamente significativas com o desfecho de disfunção concentraram-se principalmente em variáveis relacionadas a características do procedimento e a parâmetros fisiológicos pré-ICP.

Sendo assim, os valores que apresentaram exclusivamente preditores que atingiram significância estatística inferior a 10% na análise univariada, ou seja, a maior evidência preliminar de associação com a DMC, são DRC dialítica, DAOP, diâmetro do *stent*, relação dos valores de troponina, μFR, fluxo de contraste, AMR e velocidade de fluxo.

5.4. ANÁLISE MULTIVARIADA

Foram ajustados quatro modelos de regressão logística multivariada, distintos entre si quanto ao critério de seleção das variáveis explicativas: inclusão dos preditores candidatos identificados na triagem univariada, seleção automática por procedimento *stepwise*, seleção penalizada por LASSO e especificação com ponto de corte para a razão de troponina. A comparação entre os quatro modelos, apresentada ao final desta seção, subsidiou a escolha do modelo adotado para a interpretação dos resultados.

5.4.1. Modelo 1: Preditores candidatos

Utilizando um modelo de regressão logística multivariada, composto pelas variáveis que apresentaram significância inferior a $p < 0{,}10$ na análise univariada. Os dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Preditores candidatos do Modelo 1.

Fator de associação	Estimativa	Erro padrão	Valor de *p*
DRC dialítica	-9,924e-01	7,556e-01	0,189
DAOP	-7,461e-01	6,932e-01	0,281

Diâmetro do *stent*	5.945e-01	2,812e-01	0,034
Relação dos valores de troponina	8,991e-03	3,493e-03	0,010
µFR	1,511e+03	7,776e+04	0,984
Fluxo do contraste	-1,512e+03	7,776e+04	0,984
AMR	1,052e-02	5,371e-03	0,0503
Velocidade de fluxo	-6,018e-02	4,522e-02	0,183

Abreviações: µFR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray, AMR: resistência microcirculatória angiográfica, DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DRC: doença renal crônica.

As variáveis diâmetro do *stent* ($p = 0{,}034$) e relação dos valores de troponina ($p = 0{,}010$) permaneceram associadas ao desfecho, ambas apresentando coeficientes positivos. Isso indica que aumento no diâmetro do *stent* implantado e a razão entre o valor absoluto da troponina e seu LSR estão relacionados à maior probabilidade de disfunção após o procedimento. Esses resultados sugerem que tais preditores mantêm efeito independente mesmo diante do ajuste por variáveis angiográficas e fisiológicas.

O AMR situou-se no limiar da significância convencional (p = 0,0503), com coeficiente positivo e erro-padrão da mesma ordem de grandeza da estimativa.

As variáveis µFR e Fluxo do contraste incluídas no Modelo 1 produziram estimativas de sinais opostos e magnitude equivalente, com erros-padrão idênticos, da ordem de 10^4, e valor de p de 0,984 em ambas. Esses coeficientes não são interpretáveis isoladamente e refletem a redundância entre as duas medidas, cujos ajustes univariados produziram estimativas e valores de AIC praticamente equivalentes, 454,787 e 455,036 respectivamente (Tabela 5).

Para avaliar a estabilidade dos dois efeitos remanescentes em estrutura mais parcimoniosa, ajustou-se um modelo contendo exclusivamente o diâmetro do *stent* e a relação dos valores de troponina, sobre 322 pacientes (Tabela 7). Ambos mantiveram significância estatística: diâmetro do *stent* (p = 0,017) e relação dos valores de troponina (p = 0,043).

Tabela 7 – Análise das variáveis significativas do Modelo 1.

Fator de associação	Estimativa	Erro padrão	Valor de *p*
Diâmetro do *stent*	0,607421	0,254794	0,017
Relação dos valores de troponina	0,005534	0,002735	0,043

5.4.2. Modelo 2: *Stepwise*

Um segundo modelo empregou o procedimento *stepwise* baseado no critério de AIC, que combina, de forma sequencial, a seleção *forward* e a eliminação *backward,* partindo do conjunto completo de variáveis disponíveis. O ajuste foi conduzido sobre 301 pacientes com informação completa para todas essas variáveis.

O modelo resultante incorporou sete variáveis: AMR, relação dos valores de troponina, diâmetro do *stent,* diâmetro luminal mínimo, DRC dialítica, diâmetro proximal e betabloqueador. O AMR destacou-se como o preditor mais fortemente associado ($p < 0,001$), com coeficiente positivo; a razão troponina/LSR ($p = 0,0099$) e o diâmetro do *stent* ($p = 0,0071$) mantiveram efeitos positivos significativos. O diâmetro luminal mínimo apresentou coeficiente negativo e significativo ($p = 0,0016$), sugerindo efeito protetor, e a DRC dialítica permaneceu significativa ($p = 0,0449$), com coeficiente negativo. O diâmetro proximal e o betabloqueador não atingiram significância estatística. O modelo apresentou *deviance* residual de 358,87 e AIC de 374,87.

A partir desse resultado, ajustou-se um modelo restrito às cinco variáveis que atingiram significância a 5%, sobre 322 pacientes. Nesse ajuste, o AMR ($p < 0,001$), a relação dos valores de troponina ($p = 0,0097$), o diâmetro do *stent* ($p = 0,00068$) e o diâmetro luminal mínimo ($p = 0,0083$) mantiveram significância estatística, ao passo que a DRC dialítica passou a apresentar associação apenas marginal ($p = 0,068$). O modelo apresentou *deviance* residual de 393,24 e AIC de 405,24.

5.4.3. Modelo 3: LASSO

Para aprofundar a identificação dos preditores independentemente associados à disfunção, foi também empregado o método de seleção penalizada LASSO, uma

abordagem moderna amplamente utilizada em modelos de regressão logística quando há grande número de variáveis candidatas. O LASSO aplica uma penalização sobre a soma dos valores absolutos dos coeficientes, induzindo o encolhimento (*shrinkage*) de parâmetros menos relevantes em direção a zero, o que permitiu a seleção automática de variáveis. O procedimento partiu do conjunto completo de variáveis disponíveis e foi ajustado sobre 301 pacientes com informação completa para todas elas.

O procedimento selecionou sete variáveis, das quais três alcançaram significância estatística ao nível de 5%: AMR ($p < 0{,}001$), relação dos valores de troponinas ($p = 0{,}009$) e velocidade de fluxo ($p = 0{,}017$). Assim sendo, valores mais elevados de AMR aumentam a chance de DMC, bem como acontece com o aumento dos valores da relação de troponina. Por sua vez, a velocidade de fluxo é indiretamente proporcional ao risco de DMC. As demais variáveis retidas pelo método não apresentaram significância individual. O modelo apresentou *deviance* residual de 362,06 e AIC de 378,06.

A partir desse resultado, ajustou-se um modelo restrito às três variáveis significativas, ao qual se manteve o diâmetro do *stent*, em razão da associação consistente observada nos Modelos 1 e 2. O ajuste foi conduzido sobre os mesmos 301 pacientes. Nesse ajuste, todas as quatro variáveis apresentaram significância estatística ao nível de 5%: AMR (p = 0,00040), velocidade de fluxo (p = 0,0215), diâmetro do *stent* (p = 0,0152) e relação dos valores de troponina (p = 0,012). O modelo LASSO final apresentou *deviance* residual igual a 368,82 e AIC de 378,82.

5.4.4. Modelo 4: Ponto de corte para razão de troponina

Diante da ausência de ponto de corte previamente estabelecido na literatura para a razão troponina/LSR, este foi estimado empiricamente por análise da curva ROC com maximização do índice de Youden, em procedimento de reamostragem bootstrap com reposição e 1.000 iterações. Em cada reamostragem identificou-se o valor que maximizava o índice, obtendo-se ao final uma distribuição empírica de pontos de corte, cuja mediana foi de 7,99, com intervalo de confiança de 95% entre 3,87 e 24,66.

Posteriormente foram examinados valores candidatos situados no interior do intervalo, avaliando-se a estabilidade dos modelos ajustados sob diferentes especificações do limiar. Conjugando o comportamento estatístico observado à plausibilidade clínica,

adotou-se o valor operacional de 6, situado dentro do intervalo estimado e associado a desempenho consistente nas diferentes especificações avaliadas.

O modelo incorporou a razão de troponina dicotomizada (> 6), o AMR e o μFR, e foi ajustado sobre 322 pacientes. As três variáveis apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho. A razão de troponina acima do limiar (p = 0,000065) e o AMR (p = 0,00000407) apresentaram coeficientes positivos, indicando que valores mais elevados se associam a maior probabilidade de disfunção; o μFR apresentou coeficiente negativo (p = 0,0164), caracterizando associação inversa. O modelo apresentou *deviance* residual de 401,09 e AIC de 409,09.

5.4.5. Comparação entre os modelos ajustados

A Tabela 8 compara os quatro modelos quanto ao número de pacientes sobre os quais foram ajustados, ao número de preditores, à *deviance* residual, ao AIC e à área sob a curva ROC (AUC). Os Modelos 1, 2 e 4 foram ajustados sobre o mesmo conjunto de 322 pacientes e são diretamente comparáveis quanto a *deviance* e AIC. O Modelo 3, obtido por penalização a partir do conjunto completo de variáveis candidatas, foi ajustado sobre 301 pacientes, subconjunto dos 322, de modo que sua comparação com os demais se restringe à AUC.

Entre os modelos comparáveis, o Modelo 2 apresentou o menor AIC e a maior AUC, ao custo de cinco preditores. O Modelo 4 foi selecionado como modelo final por reunir três preditores com significância estatística individual, coeficientes estáveis e interpretação clínica direta, incluindo a razão de troponina expressa por limiar operacional aplicável à prática, com desempenho discriminatório próximo ao dos modelos mais complexos (AUC de 0,707 contra 0,727 e 0,728).

Tabela 8 – Comparação entre os modelos estatísticos.

Modelo	N	Número de preditores	*Deviance*	AIC	AUC
Modelo 1 – Final	322	2	433,342	439,342	0,622
Modelo 2 – *Stepwise* Final	322	5	393,243	405,243	0,727
Modelo 3 – LASSO Final	301	4	368,822	378,822	0,728
Modelo 4 – PC para Troponina	322	3	401,088	409,088	0,707

Abreviações: LASSO: *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*, PC: ponto de corte.

5.4.6. Modelo final - Sensibilidade, OR e Curva ROC

A modelagem multivariada foi conduzida sob a abordagem de casos completos, o que resultou em conjuntos de casos distintos entre os modelos avaliados (Tabela 8). O modelo final foi estimado sobre 322 pacientes.

Para verificar se o conjunto de casos influenciou os resultados, o modelo final foi reajustado sobre a totalidade dos 330 pacientes. As estimativas mantiveram direção, magnitude e significância estatística: o coeficiente da razão de troponina dicotomizada passou de 1,014 para 0,951, o do AMR de 0,0164 para 0,0162 e o do μFR de -2,631 para -2,546, todos significativos ao nível de 5%. A capacidade discriminatória permaneceu praticamente inalterada, com área sob a curva de 0,704 contra 0,707 no ajuste principal. Os resultados do modelo final são, portanto, estáveis quanto ao conjunto de casos analisados (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise de sensibilidade do modelo final quanto ao conjunto de casos

Coeficiente	Modelo 4 (N = 322)	Sensibilidade (N = 330)
Intercepto	-1,778	-1,729
Razão de troponina > 6	1,014	0,951
AMR	0,0164	0,0162
μFR	-2,631	-2,546
AUC	0,707	0,704

Todos os coeficientes significativos ao nível de 5% nos dois ajustes.

Abreviações*:* AMR*:* resistência microcirculatória angiográfica; AUC*:* área sob a curva ROC; *μ*FR*:* razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray.

Foi calculado a razão de chances (*odds ratio*) das variáveis do modelo final, com intervalo de confiança de 95%, conforme a Tabela 10 e Figura 8.

Tabela 10 – Resultados da regressão logística multivariada: *Odds Ratio* para variáveis independentes.

Variável	OR
Relação dos valores de troponina	OR = 2,757; IC 95% (1,68 – 4,57)
AMR	OR = 1,017; IC 95% (1,01 – 1,02)
μFR	OR = 0,072; IC 95% (0,007 – 0,589)

Abreviações: *μ*FR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray, AMR: resistência microcirculatória angiográfica

Figura 8 – *Forest plot* sobre os desfechos independentes de DMC coronariana.



Abreviações: μFR: razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray, AMR: resistência microcirculatória angiográfica

Pacientes com relação dos valores de troponina maior que 6 apresentaram chance 2,76 vezes maior de desenvolver disfunção quando comparados àqueles com valores iguais ou inferiores a esse limiar (OR = 2,757; IC95% 1,68 – 4,57).

Em relação ao AMR, cada aumento de 10 mmHg·s/m associou-se a acréscimo de 17,9% na chance de apresentar disfunção (OR = 1,017; IC95% 1,01 – 1,02). Por fim, o µFR apresentou associação inversa com o desfecho. Em termos de razão de chances, o coeficiente estimado corresponde a redução de 92,8% na chance de disfunção por unidade de variação (OR = 0,072; IC95% 0,007 – 0,589).

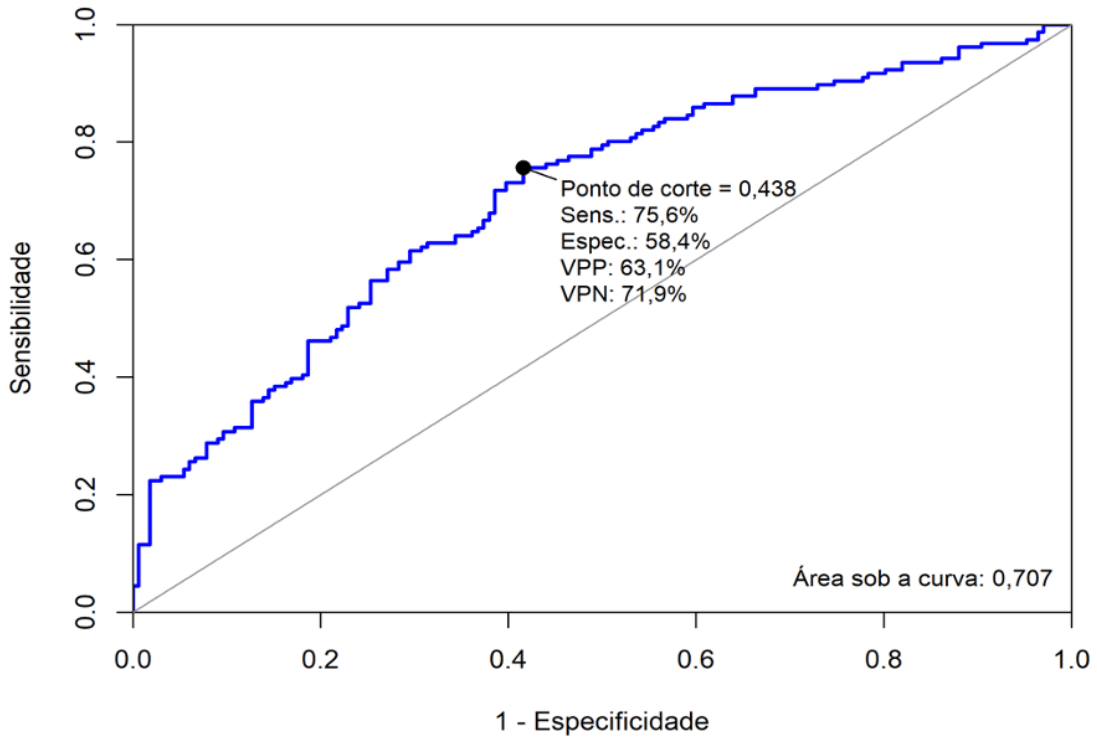
A Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) é uma ferramenta gráfica utilizada na avaliação de modelos de classificação que exibe a taxa de verdadeiros positivos em função da taxa de falsos positivos. A curva é construída plotando a sensibilidade no eixo y e a especificidade no eixo x para diferentes valores de limiar de classificação do modelo.

A área abaixo da curva ROC (AUC) simplifica a análise da curva ROC, em um único valor, agregando todos os limiares da ROC. Hosmer e Lemeschow (2000) sugerem a utilização de AUC acima de 0.7 como aceitável. A área sob a curva (AUC = 0,707) indica uma capacidade discriminatória consistente, evidenciando que o modelo apresenta desempenho adequado para diferenciar indivíduos com maior probabilidade de disfunção daqueles com menor risco.

O ponto de corte identificado (eta = 0,438) corresponde ao limiar a partir do qual o escore do modelo passa a classificar os indivíduos como de maior probabilidade de disfunção. Nesse ponto, a sensibilidade foi de 75,6%, indicando boa capacidade de identificar corretamente os indivíduos que apresentam o desfecho. Por sua vez, a especificidade observada foi de 58,4%, refletindo uma capacidade moderada de classificar corretamente os indivíduos sem disfunção.

Em conjunto, os resultados indicam que o modelo apresenta desempenho global moderado, com capacidade discriminatória consistente. A análise da curva ROC sugere que o modelo constitui uma ferramenta estatisticamente válida para apoiar a avaliação de risco, contribuindo para uma interpretação mais refinada da probabilidade de ocorrência de disfunção. A curva ROC com os dados analisados na presente tese, é demonstrada na Figura 9.

Figura 9 — Curva ROC do modelo final (Modelo 4) para predição de DMC coronariana após ICP eletiva.



A curva representa a sensibilidade em função da taxa de falso-positivos (1 − especificidade) ao longo dos diferentes limiares de classificação do modelo. A linha

diagonal corresponde ao desempenho esperado ao acaso. O modelo final incluiu a razão de troponina dicotomizada, o AMR pré-procedimento e o μFR pré-procedimento. A área sob a curva foi de 0,707. No ponto de corte identificado (0,438), a sensibilidade foi de 75,6%, a especificidade de 58,4%, o VPP de 63,1% e o VPN de 71,9%. Os valores preditivos referem-se à prevalência de DMC observada nesta coorte (49,1%).

Abreviaturas: AMR, resistência microcirculatória angiográfica; ICP, intervenção coronária percutânea; ROC, *receiver operating characteristic*; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; μFR, *Murray law-based quantitative flow ratio*.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou 330 pacientes com DAC crônica submetidos ICP eletiva, não complicada e bem-sucedida, com o objetivo de identificar os fatores associados à DMC aferida ao final do procedimento. Na coorte estudada, a DMC ocorreu em praticamente metade da população, apesar do resultado angiográfico ótimo em todos os casos. Nenhuma variável clínica ou angiográfica basal distinguiu os pacientes que a desenvolveram, as únicas diferenças concentraram-se nos índices de fisiologia coronariana medidos antes da intervenção, conforme discutido abaixo.

6.1 Frequência da DMC

A AMR ultrapassou 250 mmHg·s/m em 162 dos 330 pacientes (49,1%). A frequência é expressiva, considerando tratar-se de procedimentos eletivos, não complicados, com estenose residual inferior a 30% e fluxo TIMI III em 99,7% dos casos. O valor é compatível com a literatura contemporânea: uma metanálise com 21 estudos e 6.632 pacientes estimou prevalência de 41,7% (IC 95%: 34,2%–49,3%) de DMC no vaso tratado após ICP[66]. A frequência observada no presente estudo situa-se no limite superior desse intervalo.

Dois aspectos auxiliam a interpretação dessa magnitude. Na mesma metanálise, pacientes com fluxo TIMI final igual ou inferior a 2 apresentaram prevalência substancialmente maior que os com TIMI III (75,4% versus 37,3%)[66]. A coorte aqui estudada é composta exclusivamente por casos com TIMI III e, ainda assim, superou o subgrupo correspondente. É válido ressaltar que o limiar de 250 mmHg·s/m foi estabelecido em um cenário de pacientes com IAMCSST, distinto da ICP eletiva[39].

A frequência observada em nosso estudo também dialoga com a literatura sobre pMI, fenômeno correlato e mais extensamente estudado. Estudos em DAC estável descrevem elevação de troponina em cerca de um terço dos pacientes após ICP eletiva, como por exemplo, em uma em coorte de 141 pacientes submetidos a RM antes da ICP, a pMI ocorreu em 46 casos (33%). Trata-se de fenômeno de escala comparável, ainda que aferido por método distinto[67,68].

A frequência observada em nosso estudo também é consistente com dados de larga escala obtidos com o mesmo índice e o mesmo limiar. Em análise *post hoc* do ensaio

FAVOR III China, que avaliou 3.404 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, o AMR pós-procedimento situou-se acima de 250 mmHg·s/m em 44,9% dos casos. A proximidade entre esse valor e o observado no presente estudo (49,1%) é digna de nota, considerando que aquela coorte incluiu pacientes com síndromes coronarianas agudas, ao passo que a presente análise restringiu-se a procedimentos eletivos, não complicados e com fluxo TIMI III.

Independentemente da calibração do limiar estudado, o achado confirma a premissa que motivou o presente estudo: a restauração do fluxo epicárdico não garante perfusão miocárdica adequada[69].

6.2 Mecanismos do comprometimento microvascular durante a ICP

A compreensão dos achados exige correlacioná-los aos mecanismos pelos quais a intervenção compromete a microcirculação. A evidência experimental converge para três processos fisiopatológicos principais: a embolização distal, a resposta inflamatória local e a alteração do tônus vasomotor[70].

A embolização distal de material aterotrombótico é considerada praticamente inevitável durante o tratamento percutâneo de placas obstrutivas[71]. A passagem do fio-guia, a insuflação do balão e o implante do *stent* deslocam fragmentos de placa, agregados de plaquetas, fibrina e cristais de colesterol para o leito distal[72]. Na DAC estável, ao contrário do que ocorre nas síndromes coronarianas agudas, a embolização é essencialmente procedimental e produz microinfartos, isto é, pequenas áreas de necrose distribuídas pela microcirculação distal[70]. A documentação desse fenômeno de micro e macroembolização distal é consistente na literatura. Um estudo que avaliou o implante eletivo de *stent* em artérias nativas identificou detritos em 75,6% dos filtros de proteção distal após a ICP, com partículas variando de 47 a 2.503 μm (média 518,8 ± 319,6 μm)[73]. Em pacientes com angina estável submetidos à ICP eletiva, o Doppler intracoronário detectou microêmbolos durante o procedimento em 51 dos 52 pacientes avaliados, a despeito de terapia antiplaquetária e anticoagulação adequada[74]. Nesse mesmo estudo, a elevação da proteína C-reativa de alta sensibilidade após a intervenção refletiu a carga embólica do leito distal, tendo os autores concluído que o material embolizado é predominantemente detrito de placa, e não trombo[74].

A resposta inflamatória local constitui o segundo mecanismo. A agressão endotelial e a própria carga embólica ativam plaquetas e leucócitos e induzem a liberação de mediadores vasoativos e citocinas com repercussão sistêmica. A elevação da proteína C-reativa de alta sensibilidade após a ICP, ilustra a intensidade dessa resposta inflamatória e sua relação com o dano microvascular[74,72].

Em relação a perda da regulação do tônus vasomotor, a disfunção endotelial provocada pela manipulação na ICP, libera substâncias vasoconstritoras por plaquetas e leucócitos ativados, que podem desencadear espasmos microvasculares e favorecer o fenômeno de *no-reflow*[69].

Essa observação tem implicação direta para a interpretação dos achados do presente estudo: se a embolização ocorre em praticamente todos os procedimentos, a variável relevante não é a sua ocorrência, mas a sua intensidade — determinada pela quantidade e pela composição do material deslocado, e não necessariamente antecipada pelo perfil clínico prévio.

6.3 Perfil clínico

O caráter procedimental do dano ajuda a explicar um achado aparentemente paradoxal: nenhuma comorbidade se associou à DMC. A população apresentava elevada carga de fatores de risco (HAS 87,3%, DLP 72,7%, DM 55,5%; infarto prévio 37,0%; tabagismo 32,1%), mas as diferenças entre os grupos foram pequenas e não significativas — HAS 89,5% *versus* 85,1%; DM 53,7% *versus* 57,1%; DLP 71,6% *versus* 73,8%; infarto prévio 38,9% *versus* 35,1% —, e idade, FEVE e TFG também não diferiram[11,69].

O achado contraria a associação consistentemente descrita entre os fatores de risco clássicos e a DMC, para a qual a literatura oferece substrato fisiopatológico bem caracterizado: no DM, o espessamento da membrana basal arteriolar, a rarefação capilar e o comprometimento endotelial**,** na HAS, a hipertrofia da camada média e a redução da reserva vasodilatadora[77]; e, na DLP, a menor biodisponibilidade de óxido nítrico[78].

Tal evidência, contudo, refere-se sobretudo à DMC crônica, aferida em condições basais e fora do contexto de manipulação instrumental do vaso[11,69], ao passo que o presente desfecho foi medido imediatamente após a angioplastia, em território recém-instrumentado. Os mecanismos discutidos indicam que o dano decorre sobretudo do

procedimento. Nesse caso, é esperado que o perfil clínico prévio do paciente não permita antecipar o risco de DMC.

A marcada homogeneidade desta coorte de alto risco, com quase nove em cada dez pacientes hipertensos e mais da metade da população diabética, reduziu ainda mais o poder para detectar efeitos individuais. Do ponto de vista prático, o perfil clínico não parece cumprir o papel de estratificar o risco de DMC antes da intervenção.

O perfil de medicações de uso contínuo refletiu uma população bem tratada, em conformidade com as diretrizes para a DAC crônica[62] em um centro terciário: AAS em 93,0%, estatina em praticamente todos os pacientes (atorvastatina em 96,7%), betabloqueador em 74,8%, BCC em 49,7%, iECA em 40,6% e BRA em 34,2%. Nenhuma classe farmacológica associou-se a DMC, e a proporção de pacientes com alto risco de sangramento foi semelhante entre os grupos (21,0% *versus* 21,4%). Entre os pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária, o clopidogrel foi o único inibidor do receptor P2Y12 utilizado, sem registro de ticagrelor ou prasugrel, o que, embora coerente com o contexto eletivo da doença crônica, impede conclusões sobre o efeito de inibidores mais potentes do P2Y12 sobre a função microvascular.

6.4 Ausência de associação com a complexidade angiográfica

De modo semelhante, nenhuma característica angiográfica basal associou-se ao desfecho. A extensão da DAC distribuiu-se de forma comparável entre os pacientes com e sem DMC — uniarterial em 35,2% *versus* 37,5%, biarterial em 24,7% versus 28,0% e triarterial em 38,9% *versus* 33,9% —, assim como a lesão de TCE (6,2% *versus* 3,6%), a calcificação importante (3,1% *versus* 6,0%) e o comprimento da lesão (31,8 ± 18,0 *versus* 33,8 ± 16,9 mm).

A literatura sobre a relação entre carga aterosclerótica e função microvascular não é uniforme, e a divergência entre os estudos parece depender do índice utilizado e do nível de análise adotado.

Em sentido contrário ao observado no presente estudo, uma coorte de 2.212 pacientes com IAMSSST, demonstrou que a maior complexidade da lesão associou-se de forma independente à DMC pós-ICP (razão de chances 1,74; IC 95%: 1,22–2,48)[79].

Em consonância com os presentes achados, o estudo CorMicA avaliou 151 pacientes com isquemia e coronárias sem obstrução significativa e comparou a carga aterosclerótica, quantificada pelo escore de Gensini, com múltiplos índices de função microvascular. A reserva de fluxo coronário, a reserva de resistência microvascular e a razão de reserva resistiva associaram-se à carga de placa, ao passo que índice de resistência microcirculatória não apresentou tal associação (p=0,445)[80]. O achado sugere que os índices de resistência microvascular, categoria à qual pertence o AMR, podem ser menos sensíveis à carga aterosclerótica global do que os índices baseados em fluxo.

Evidência adicional provém de estudo que avaliou 426 vasos em 142 pacientes, relacionando o percentual de volume de ateroma à reserva de resistência microvascular. A carga de placa do paciente associou-se à função microvascular, mas a carga de placa do vaso específico não se relacionou à função microvascular daquele mesmo vaso[81]. Ou seja, a complexidade da lesão tratada não determinou, isoladamente, o comportamento da microcirculação do território correspondente — observação diretamente pertinente ao presente estudo, cuja unidade de análise é o vaso submetido à intervenção.

A interpretação dos presentes achados deve ainda considerar uma limitação do desenho. As lesões reconhecidamente associadas a maior complexidade anatômica[82] — ostiais, enxertos cirúrgicos, oclusões crônicas totais e bifurcações tratadas com técnica de dois *stents* — foram excluídas pelos critérios de elegibilidade, o que concentrou a população no extremo inferior do espectro de complexidade. Adicionalmente, a classificação formal de complexidade não pôde ser analisada, por estar disponível em apenas parte da amostra e por não apresentar variabilidade entre os casos documentados.

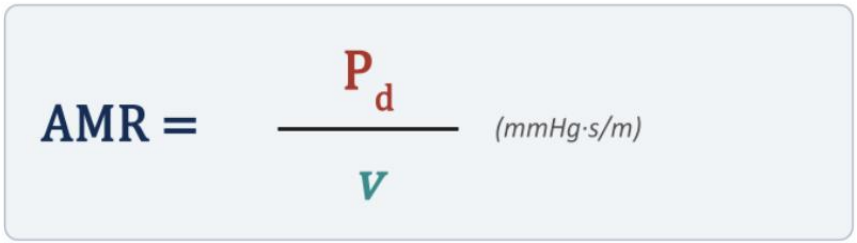
6.5 Os índices de fisiologia coronária e o modelo preditivo final

Ao contrário das variáveis clínicas e anatômicas, os índices de fisiologia coronária diferiram entre os grupos: os pacientes que desenvolveram DMC apresentavam, antes do procedimento, AMR mais elevado (193,6 ± 74,8 *versus* 156,8 ± 64,1 mmHg·s/m; p < 0,001), menor velocidade de fluxo (14,7 ± 4,3 *versus* 17,1 ± 4,6 cm/s; p < 0,001) e μFR discretamente maior (0,67 ± 0,21 *versus* 0,61 ± 0,22; p = 0,012). Foram esses parâmetros que sustentaram as estratégias de modelagem multivariada.

O modelo final (Modelo 4) reteve três preditores independentes: a razão de troponina dicotomizada (> 6), com razão de chances de 2,76 (IC 95%: 1,68–4,57); o AMR pré-procedimento, com razão de chances de 1,017 por unidade (aproximadamente 1,17 por 10 mmHg·s/m); e o µFR pré-procedimento, com razão de chances de 0,07, protetor. O papel do AMR pré-procedimento é coerente com a observação de que a resistência microvascular basal antecipa a disfunção pós-ICP e o infarto tipo 4a[38].

A interpretação exige, contudo, uma ressalva metodológica importante. O desfecho do nosso estudo é o AMR medido ao final do procedimento, e o preditor AMR pré-procedimento é exatamente essa mesma medida aferida antes da intervenção — ou seja, preditor e desfecho são a mesma variável aferidos em dois momentos distintos. Soma-se a isso o fato de o AMR ser calculado como o gradiente de pressão dividido pela velocidade de fluxo, de modo que a velocidade basal — também diferente entre os grupos — integra a própria fórmula do AMR. Parte da associação observada em nosso estudo reflete, portanto, a correlação de uma medida consigo mesma, e não necessariamente uma relação causal. A Figura 10 ilustra a fórmula matemática de cálculo de AMR.

Figura 10. Cálculo da resistência microcirculatória angiográfica (AMR).



Abreviaturas: AMR = resistência microvascular angiográfica; Pd= pressão coronária distal; Pa= pressão aórtica média; µFR= razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray; V= velocidade de fluxo coronário.

O achado relativo ao µFR é paradoxal. Na análise não ajustada, o µFR foi maior no grupo com DMC, o que sugeriria associação com maior risco; após o ajuste, contudo,

o efeito inverteu-se, e o μFR passou a comportar-se como fator protetor. Essa inversão de sinal caracteriza um efeito de supressão: uma vez controlados o AMR e a troponina, a associação do μFR com o desfecho assume direção oposta à observada isoladamente, refletindo a informação residual sobre a gravidade funcional da estenose.

Fisiologicamente, quando a estenose limita pouco o fluxo, a microcirculação responde por fração maior do gradiente de pressão total, elevando o índice sem comprometimento microvascular verdadeiro. Isso qualifica o princípio da independência entre os compartimentos epicárdico e microvascular[16,17], demonstrado para o índice invasivo obtido por termodiluição, mas não transferível de forma automática aos índices angiográficos.

Por fim, a razão de troponina é um marcador periprocedimento, medido após a intervenção; o modelo combina, portanto, dois preditores genuinamente pré-procedimento (AMR e μFR) e um marcador de injúria periprocedimento.

6.6 Desempenho do modelo e valores preditivos

A área sob a curva ROC de 0,707 situa-se no limiar convencionalmente considerado aceitável para modelos de classificação em contexto clínico[83]. No ponto de corte identificado, a sensibilidade foi de 75,6% e a especificidade de 58,4%. Esse perfil configura desempenho orientado à identificação dos casos positivos, à custa de maior proporção de falso-positivos, comportamento apropriado a um instrumento de triagem, no qual a prioridade é não deixar passar pacientes sob risco, mas inadequado a um instrumento de confirmação diagnóstica.

Cumpre destacar que o desempenho relatado corresponde à performance aparente, uma vez que o modelo foi desenvolvido e avaliado na mesma amostra, sem validação por reamostragem ou em coorte independente, e que sua calibração não foi formalmente avaliada.

Ainda que estatisticamente consistente, o modelo apresenta utilidade limitada para a predição individual, o que indica que a antecipação robusta do risco antes do procedimento não é alcançável apenas com as variáveis disponíveis e reforça o valor de incorporar a mensuração fisiológica ao próprio ato intervencionista.

6.7 Comparação com estudos em ICP eletiva

Os presentes achados alinham-se a coortes maiores de ICP eletiva. Um estudo com 1.768 pacientes documentou elevação do angio-IMR após o procedimento (mediana de 11,3 [7,7–15,0] para 17,0 [14,1–20,4]) e mostrou que a variação do índice tem maior valor prognóstico do que o seu valor final isolado, com incrementos superiores a 10 unidades associados a eventos cardiovasculares (razão de risco 2,43; IC 95%: 1,32–4,49). As escalas, contudo, diferem: o angio-IMR é expresso na escala do IMR invasivo (limiar de 25 unidades), ao passo que o AMR se expressa em mmHg·s/m (limiar de 250), de modo que os valores não são transponíveis entre as duas plataformas. Neste estudo, utilizou-se apenas o valor pós-procedimento dicotomizado (AMR > 250 mmHg·s/m), o que favorece a comparabilidade com o limiar publicado, mas não contempla a variação do índice entre os momentos pré e pós-procedimento — dimensão que, naquela coorte, mostrou-se mais relevante para a predição de eventos66.

O valor prognóstico desse fenótipo está bem documentado. Em estudo internacional multicêntrico (572 pacientes com DAC estável, de oito centros em quatro países), um IMR elevado (≥ 25) aferido imediatamente após a ICP associou-se de forma independente a maior incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores ao longo de uma mediana de quatro anos de seguimento (razão de risco 1,56; IC 95%: 1,16–2,11; p = 0,001), sobretudo às custas de infarto periprocedimento (razão de risco 1,59; IC 95%: 1,11–2,28) — o que reforça a relevância prognóstica da DMC detectada ao final do procedimento20.

A análise post hoc do ensaio FAVOR III China acrescenta informação relevante quanto ao uso prognóstico do índice. Naquela coorte, o aumento expressivo do AMR após a intervenção associou-se a desfechos adversos apenas entre os pacientes que apresentaram AMR pós-procedimento igual ou superior a 250 mmHg·s/m; nos demais, o mesmo padrão não foi observado[85]. O achado indica que valor final e variação do índice carregam informação complementar, e que sua leitura conjunta discrimina melhor o risco do que qualquer um deles isoladamente[84,85].

6.8 Achados no contexto das evidências

Confrontados com o conjunto de evidências sintetizado no Quadro 1, os achados desta tese ocupam uma posição definida. No plano da confirmação, a frequência observada (49,1%) é compatível com a prevalência agregada descrita em metanálise

recente, e a associação entre a resistência microvascular basal e a disfunção pós-procedimento reproduz, com índice angiográfico, o que Mangiacapra *et al.*[38] demonstraram com o IMR invasivo; a relevância prognóstica da disfunção aferida ao final da ICP, documentada por Nishi *et al.*[22] e por Li C *et al.*[84]., ampara a importância clínica do fenótipo aqui caracterizado.

No plano da contribuição, a maior parte dos estudos com dados primários originou-se de populações com infarto agudo ou concentrou-se no valor prognóstico da disfunção já estabelecida; o presente estudo distingue-se por caracterizar preditores de DMC especificamente na DAC estável tratada de forma eletiva e por demonstrar que, nesse cenário, nem o perfil clínico nem a anatomia coronária discriminam os pacientes de risco — resultado ainda pouco explorado na literatura sintetizada. Por fim, permanecem em aberto questões que o próprio Quadro 1 evidencia: a calibração do limiar de 250 mmHg·s/m, derivado no IAMCSST; a incorporação da variação periprocedimento do índice, prognosticamente superior ao valor final isolado; e a validação prospectiva com seguimento clínico.

Nesse panorama, esta tese contribui para preencher uma lacuna específica, a predição da DMC na DAC estável submetida à ICP eletiva, ainda escassamente representada no corpo de evidências disponíveis.

Quadro 1 - Síntese das principais evidências sobre DMC coronariana e injúria periprocedimento.

Estudo	Desenho	Cenário clínico	n	Índice / método	Principal achado
Jallad et al., 2024	**Coorte retrospectiva**	**DAC estável / eletiva**	**330**	**AMR, µFR, CFVR**	**AMR eleva-se após ICP; disfunção pós-procedimento associada à injúria miocárdica.**
Mangiacapra et al., 2020	Coorte prospectiva	DAC estável / eletiva	50	IMR invasivo	IMR pós-ICP preditor independente de infarto tipo 4a.
Silvain et al., 2021	Metanálise (dados individuais)	DAC estável / eletiva	9.081	Troponina	Injúria maior (≥ 5× LSR) e infarto tipo 4a associados a maior mortalidade.
Zeitouni et al., 2018	Coorte	ICP eletiva	1.390	Clínico / procedimental	Stent > 30 mm e múltiplos stents preditores de injúria.

Zeitouni (ALPHEUS), 2026	Subanálise de ECR	DAC crônica	1.910	Clínico / procedimental	Stent total > 60 mm preditor de injúria (OR 2,2–6,0).
Nishi et al., 2019	Coorte multicêntrica (8 centros / 4 países)	DAC estável / pós-ICP	572	IMR invasivo	IMR ≥ 25 pós-ICP prediz MACE em 4 anos (HR 1,56).
Nishi et al., 2024	Coorte	DAC estável / pós-ICP	—	MRR	Reserva de resistência microvascular pós-ICP com valor prognóstico.
Li C et al., 2025	Coorte	DAC estável / eletiva	1.768	angio-IMR	Δangio-IMR > 10 supera o valor final na predição de eventos (HR 2,43).
Zheng et al., 2025	Coorte	Estenose intermediária	814 vasos	angio-IMR	angio-IMR elevado associado a falha do vaso-alvo.
Matute-Blanco et al., 2025	Observacional	DAC crônica	130	FFR + IMR (endotipos)	DMC caracterizada por fluxo reduzido e resistência elevada.
Fearon et al., 2013	Coorte	ICP primária (agudo)	—	IMR invasivo	IMR pós-ICP preditor independente de eventos.
Scarsini et al., 2021	Validação diagnóstica	SCA e DAC estável	145	IMRangio vs IMR	rho = 0,78 (0,70 na DAC estável); boa acurácia.
Huang (FLASH-IMR), 2023	Prospectivo multicêntrico	Vasos não obstruídos	113	caIMR vs IMR	Acurácia 93,8%; sensibilidade 95,1%; especificidade 93,1%.
Choi et al., 2021	Observacional (2 coortes)	IAMCSST (agudo)	31 e 309	angio-IMR vs IMR	Alta consistência com IMR; valor prognóstico independente.
Xu (FAIR), 2025	Validação multicêntrica	DAC (angiografia)	—	Índice angiográfico vs FFR/IMR	Boa concordância com FFR e IMR invasivos.
Wang et al., 2024	Coorte retrospectiva	IAMCSST (agudo)	506	AMR	AMR valida-se contra IMR; limiar aproximado de 250 mmHg·s/m.
Zhang (EARLY-MYO-AMR), 2025	Derivação e validação	IAMCSST (agudo)	495 + 2.663	AMR	AMR prediz disfunção à ressonância e MACE; ótima reprodutibilidade.

Silva et al., 2022	Revisão sistemática / metanálise	Infarto agudo	—	IMR, HMR, Pzf	Índices correlacionam-se com obstrução microvascular e tamanho do infarto; preditores de eventos.
Li Y et al., 2025	Revisão sistemática / metanálise	Pós-ICP (mista)	6.632	Diversos (IMR, angio-IMR)	Prevalência agregada de disfunção pós-ICP de 41,7% (IC 95%: 34,2–49,3).
Lin et al., 2025	Coorte	IAMSSST (agudo)	2.212	Complexidade ACC/AHA	Complexidade ACC/AHA associada à disfunção pós-ICP (OR 1,74).

Abreviações:ACC/AHA, American College of Cardiology / American Heart Association; AMR, resistência microcirculatória angiográfica; angio-IMR, índice de resistência microcirculatória derivado da angiografia; caIMR, índice de resistência microcirculatória derivado da angiografia coronária; CFVR, velocidade de fluxo coronário; DAC, doença arterial coronariana; ECR, ensaio clínico randomizado; FFR, reserva de fluxo fracionada; HMR, resistência microvascular hiperêmica; HR, razão de risco; IAMCSST, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST, infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronária percutânea; IMR, índice de resistência microcirculatória; LSR, limite superior de referência; MACE, eventos cardiovasculares adversos maiores; MRR, reserva de resistência microvascular; OR, razão de chances; Pzf, pressão de fluxo zero; SCA, síndrome coronariana aguda; µFR, Murray law-based quantitative flow ratio.

6.9 Implicações e perspectivas

Três implicações práticas decorrem destes achados. A primeira é de estratificação: uma vez que a DMC pós-ICP não é antecipada pela anatomia coronária nem pelo perfil clínico, a identificação dos pacientes de risco tende a migrar da avaliação angiográfica convencional para a mensuração fisiológica incorporada ao próprio procedimento. O reconhecimento, ao final da ICP, de um fenótipo de resistência microvascular elevada poderia sinalizar candidatos à vigilância mais estreita e a estratégias de cardioproteção — hipótese a ser testada prospectivamente[15,22].

A segunda diz respeito à interpretação dos índices derivados da angiografia. Como o seu cálculo depende do gradiente de pressão epicárdico, o valor pós-procedimento isolado pode ser ambíguo — refletindo, em parte, o grau de correção da estenose, e não apenas a resistência microvascular. Por isso, recomenda-se interpretá-lo em conjunto com o valor basal e, sobretudo, com a variação entre os dois momentos (Δ), que, na literatura, mostrou-se mais informativa do que o valor final isolado[84].

Essa cautela é particularmente relevante para o AMR, cuja estimativa incorpora o μFR (o índice do compartimento epicárdico) em sua formulação, de modo que não é calculado de forma independente da fisiologia epicárdica[15,86].

A terceira consideração é prospectiva. Estudos subsequentes beneficiar-se-iam da análise do desfecho em escala contínua, preservando o gradiente dose-resposta, da incorporação da variação periprocedimento do índice, do registro sistemático da complexidade da lesão e dos parâmetros de implante, e da avaliação formal da reprodutibilidade das medidas. Nada disso, contudo, dispensa a validação externa, com seguimento clínico e, idealmente, ensaios que testem se a estratificação guiada pela fisiologia se traduz em benefício por meio de intervenções de cardioproteção[13,28].

6.10 Limitações

A interpretação destes achados requer a consideração de algumas limitações. Quanto ao desenho, trata-se de estudo retrospectivo de centro único, que não permite inferência causal e está sujeito a viés de seleção e a fatores de confusão residuais. Ademais, a coorte sobrepõe-se a uma população previamente analisada sob outro desfecho, de modo que os dois trabalhos não são estatisticamente independentes. Por fim, a exclusão de procedimentos complexos ou com intercorrências restringe a generalização dos achados, e a ausência de seguimento clínico impede avaliar o impacto prognóstico do fenótipo descrito.

Quanto aos dados e ao desfecho, a seleção automática de variáveis excluiu 29 pacientes (8,8%) por informação incompleta, o que gerou modelos ajustados sobre amostras de tamanhos distintos. O limiar de 250 mmHg·s/m que define o desfecho foi derivado no IAMCSST[29,30] e não está validado para a ICP eletiva. A dicotomização do desfecho, por sua vez, reduz o poder estatístico e impede a demonstração de um gradiente dose-resposta. O próprio limiar operacional da razão de troponina (> 6) foi derivado dos dados, o que reforça o caráter exploratório do achado. Por fim, a análise fisiológica apoiou-se em uma única plataforma computacional (AngioPlus Core), de modo que os resultados não são necessariamente transponíveis a outros índices derivados da angiografia.

Em relação às propriedades do índice e à modelagem, o AMR pós-procedimento depende parcialmente do grau de correção da estenose epicárdica e compartilha componentes de sua fórmula com o preditor basal[86,87]. Além disso, as variáveis foram aferidas em momentos distintos em relação ao desfecho — a troponina, em particular, é periprocedimento —, de modo que não se estabelece precedência temporal. A análise angiográfica foi realizada por leitor único, experiente e cego, sem avaliação da variabilidade intra e interobservador. Por fim, a seleção de variáveis foi orientada pelos dados, a triagem não corrigiu para múltiplas comparações, e avaliou-se a discriminação — mas não a calibração — do modelo, que foi desenvolvido e testado na mesma amostra, sem validação independente; o desempenho relatado é, portanto, aparente e provavelmente otimista. Não havia, ainda, registro sistemático de complexidade lesional, escores anatômicos, marcadores inflamatórios ou parâmetros de implante

7. CONCLUSÃO

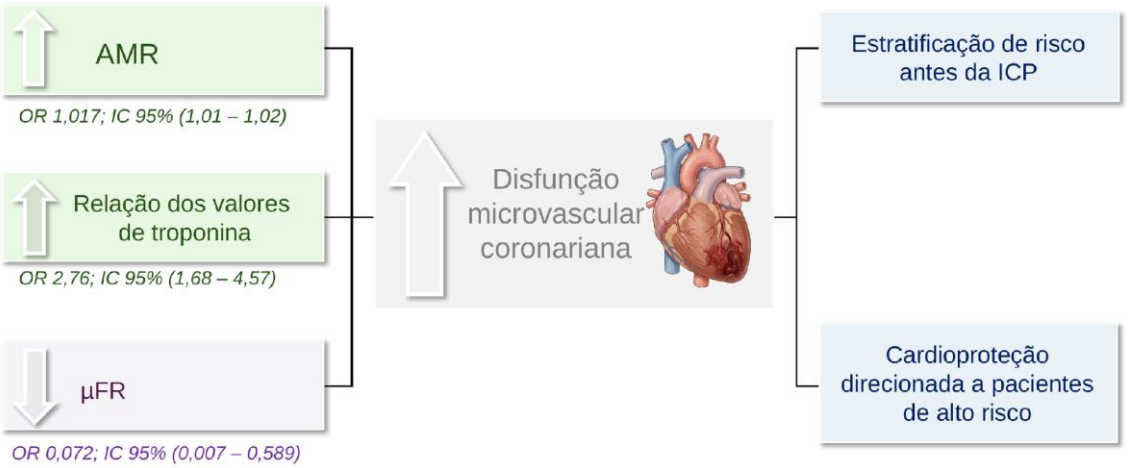
O presente estudo demonstrou que, em pacientes com DAC estável submetidos a ICP eletiva, não complicada e bem-sucedida, a DMC é um evento frequente, presente em praticamente metade da população, a despeito de um resultado angiográfico ótimo em todos os casos. Esse achado reforça que a restauração do fluxo epicárdico não assegura, por si só, a adequação da perfusão miocárdica em nível tecidual.

Entre as variáveis estudadas, nem o perfil clínico nem as características angiográficas basais distinguiram os pacientes que desenvolveram disfunção, as diferenças concentraram-se exclusivamente nos índices de fisiologia coronária. No modelo preditivo final (Modelo 4), três variáveis mantiveram-se como preditores independentes: a razão de troponina superior a seis vezes o LSR e AMR pré-procedimento, associadas a maior probabilidade do desfecho, e o µFR pré-procedimento, associado, no ajuste conjunto, a menor probabilidade (Figura 11). O desempenho discriminativo do modelo foi moderado (AUC de 0,707), de modo que os achados devem ser interpretados como geradores de hipótese, ainda dependentes de validação prospectiva antes de qualquer aplicação individual.

Do ponto de vista fisiopatológico, o conjunto dos resultados sugere que a suscetibilidade à DMC se correlaciona menos com o perfil clínico e complexidade anatômica, quando comparado com a reserva funcional prévia da microcirculação, capturada em conjunto pelos índices fisiológicos basais. Reforça-se, assim, o papel central da microcirculação coronária como determinante de desfechos após a revascularização e a pertinência de incorporar a avaliação fisiológica, em particular os índices de resistência microvascular derivados da angiografia, à prática da ICP eletiva.

A principal contribuição desta tese reside em caracterizar, numa população de DAC estável tratada de forma eletiva, os determinantes independentes da DMC pós-procedimento, cenário este sub-representado na literatura. Os achados aqui descritos contribuem para futuras investigações apoiadas na fisiologia coronária para um eventual direcionamento de intervenções de cardioproteção aos pacientes de maior vulnerabilidade. Esta perspectiva dependerá de estudos prospectivos, com desfecho em escala contínua e seguimento clínico.

Figura 11 – Figura central



Abreviações: µFR: *Murray law-based quantative flow ratio*; AMR: resistência microcirculatória angiográfica; OR: *odds ratio.*

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez B., Heusch G., Ovize M., Van de Werf F. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. J Am Coll Cardiol 2015;65(14):1454–71. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.
2. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40(2):87–165. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Cenko E., Badimon L., Vadalà G., et al. Pathophysiology, prevention, and management of coronary microvascular obstruction. Eur Heart J 2026. Doi: 10.1093/eurheartj/ehag334.
4. Thygesen K., Alpert JS., Jaffe AS., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019;40(3):237–69. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
5. Garcia-Garcia HM., McFadden EP., Farb A., et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. Circulation 2018;137(24):2635–50. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029289.
6. Moussa ID., Klein LW., Shah B., et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: An expert consensus document from the society for cardiovascular angiography and interventions (SCAI). Catheterization and Cardiovascular Interventions 2014;83(1):27–36. Doi: 10.1002/ccd.25135.
7. Bulluck H., Paradies V., Barbato E., et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2021;42(27):2630–42. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab271.
8. Spagnolo M., Occhipinti G., Laudani C., Greco A., Capodanno D. Periprocedural myocardial infarction and injury. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2024;13(5):433–45. Doi: 10.1093/ehjacc/zuae014.
9. Prasad A., Herrmann J. Myocardial Infarction Due to Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine 2011;364(5):453–64. Doi: 10.1056/NEJMra0912134.
10. Bulluck H., Paradies V., Barbato E., et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2021;42(27):2630–42. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab271.
11. Crea F., Camici PG., Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J 2014;35(17):1101–11. Doi: 10.1093/eurheartj/eht513.
12. Matute-Blanco L., Belmonte T., Rivera K., et al. Physiological Characterization of Coronary Endotypes: Potential Links with Myocardial Ischemia. Arq Bras Cardiol 2025;122(12). Doi: 10.36660/abc.20250340i.
13. Galante D., Viceré A., Marrone A., et al. Fractional flow reserve (FFR) and index of microcirculatory resistance (IMR) relationship in patients with chronic or stabilized acute coronary syndromes. Int J Cardiol 2025;422:132978. Doi: 10.1016/j.ijcard.2025.132978.
14. Scarsini R., Portolan L., Della Mora F., et al. Angiography-Derived and Sensor-Wire Methods to Assess Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2023;16(7):965–81. Doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.017.

15. Ganesha Babu G., Malcolm Walker J., Yellon DM., Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. Eur Heart J 2011;32(1):23–31. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq393.
16. Fearon WF., Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature. Circ Cardiovasc Interv 2017;10(12). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005361.
17. Fearon WF., Low AF., Yong AS., et al. Prognostic Value of the Index of Microcirculatory Resistance Measured After Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2013;127(24):2436–41. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298.
18. Zheng Y., Zhang Y., Chen D., et al. Prognostic Value of Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2025;18(2):171–83. Doi: 10.1016/j.jcin.2024.10.017.
19. Zhang Y., Fang J., Chen Z., et al. Long-Term Prognostic Impact of Changes in Coronary Angiography–Derived Index of Microcirculatory Resistance Following PCI. JACC Cardiovasc Interv 2026;19(4):452–63. Doi: 10.1016/j.jcin.2025.11.010.
20. Duan Y., Yin Q., Yang Y., et al. Integrating angio-IMR and CMR-assessed microvascular obstruction for improved risk stratification of STEMI patients. Sci Rep 2025;15(1):5470. Doi: 10.1038/s41598-025-88942-0.
21. Nishi T., Murai T., Ciccarelli G., et al. Prognostic Value of Coronary Microvascular Function Measured Immediately After Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Interv 2019;12(9). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007889.
22. Nishi T., Murai T., Waseda K., et al. Prognostic Value of Microvascular Resistance Reserve Measured Immediately After PCI in Stable Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Interv 2024;17(6). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013728.
23. Zeitouni M., Montalescot G., Roule V., et al. Definition and Prediction of Periprocedural Myocardial Infarction in Elective Percutaneous Coronary Intervention: The ALPHEUS-MI Study. Canadian Journal of Cardiology 2026. Doi: 10.1016/j.cjca.2026.02.023.
24. Zeitouni M., Silvain J., Guedeney P., et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. Eur Heart J 2018;39(13):1100–9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx799.
25. Kapoor JR., Kapoor R. Stent Overexpansion and Myocardial No-Reflow. J Am Coll Cardiol 2009;54(24):2340–1. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.028.
26. Teira Calderón A., Sans-Roselló J., Fernández-Peregrina E., et al. Impact of the use of plaque modification techniques on coronary microcirculation using an angiography-derived index of microcirculatory resistance. Int J Cardiovasc Imaging 2024;40(8):1671–82. Doi: 10.1007/s10554-024-03152-5.
27. Jallad P., Ferraz de Oliveira Maksud D., Garcia-Garcia HM., et al. Association Between Coronary Microvascular Parameters and Periprocedural Myocardial Injury in Uncomplicated Elective Percutaneous Coronary Intervention 2025. Doi: 10.1101/2025.07.02.25330774.
28. Maznyczka AM., Oldroyd KG., McCartney P., McEntegart M., Berry C. The Potential Use of the Index of Microcirculatory Resistance to Guide Stratification of Patients for Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Interv 2019;12(10):951–66. Doi: 10.1016/j.jcin.2019.01.246.
29. Zhang Z., Ding S., Guo Q., et al. Single-view angiographic microcirculatory resistance index after primary PCI: the EARLY-MYO-AMR study. EuroIntervention 2025;21(17):e1015–27. Doi: 10.4244/EIJ-D-24-00952.
30. Wang H., Wu Q., Yang L., et al. Application of AMR in evaluating microvascular dysfunction after ST-elevation myocardial infarction. Clin Cardiol 2024;47(2). Doi: 10.1002/clc.24196.

31. Kogame N., Ono M., Kawashima H., et al. The Impact of Coronary Physiology on Contemporary Clinical Decision Making. JACC Cardiovasc Interv 2020;13(14):1617–38. Doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.040.
32. Huang D., Gong Y., Fan Y., et al. Coronary angiography-derived index for assessing microcirculatory resistance in patients with non-obstructed vessels: The FLASH IMR study. Am Heart J 2023;263:56–63. Doi: 10.1016/j.ahj.2023.03.016.
33. Scarsini R., Shanmuganathan M., Kotronias RA., et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMRangio) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging 2021;37(6):1801–13. Doi: 10.1007/s10554-021-02254-8.
34. Ueki Y., Otsuka T., Bär S., et al. Frequency and Outcomes of Periprocedural MI in Patients With Chronic Coronary Syndromes Undergoing PCI. J Am Coll Cardiol 2022;79(6):513–26. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.047.
35. Tu S., Ding D., Chang Y., Li C., Wijns W., Xu B. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessment of coronary stenosis significance from a single angiographic view: A novel method based on bifurcation fractal law. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2021;97(S2):1040–7. Doi: 10.1002/ccd.29592.
36. Fan Y., Fezzi S., Sun P., et al. In Vivo Validation of a Novel Computational Approach to Assess Microcirculatory Resistance Based on a Single Angiographic View. J Pers Med 2022;12(11):1798. Doi: 10.3390/jpm12111798.
37. Silva M., Paiva L., Teixeira R., Ferreira MJ., Gonçalves L. Microcirculation function assessment in acute myocardial infarction: A systematic review of microcirculatory resistance indices. Front Cardiovasc Med 2022;9. Doi: 10.3389/fcvm.2022.1041444.
38. Mangiacapra F., Bressi E., Di Gioia G., et al. Coronary microcirculation and peri-procedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2020;306:42–6. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.042.
39. Wang D., Li X., Feng W., Zhou H., Peng W., Wang X. Diagnostic and prognostic value of angiography-derived index of microvascular resistance: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2024;11. Doi: 10.3389/fcvm.2024.1360648.
40. Lu G., Zhao L., Hui K., et al. Angiography-Derived Microcirculatory Resistance in Detecting Microvascular Obstruction and Predicting Heart Failure After STEMI. Circ Cardiovasc Imaging 2025;18(5). Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.017506.
41. Wang X., Guo Q., Guo R., et al. Coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance and evolution of infarct pathology after ST-segment-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;24(12):1640–52. Doi: 10.1093/ehjci/jead141.
42. Zhang H., Shi W., Zhao Z., et al. Prognostic Value of Angiographic Microcirculatory Resistance After Coronary Intervention: Insights From the FAVOR III China Trial. J Am Heart Assoc 2026;15(8). Doi: 10.1161/JAHA.125.045639.
43. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. Eur Heart J 2005;26(23):2493–519. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi455.
44. Porto I., Selvanayagam JB., Van Gaal WJ., et al. Plaque Volume and Occurrence and Location of Periprocedural Myocardial Necrosis After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2006;114(7):662–9. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593210.
45. Cuisset T., Hamilos M., Melikian N., et al. Direct Stenting for Stable Angina Pectoris Is Associated With Reduced Periprocedural Microcirculatory Injury Compared With Stenting After Pre-Dilation. J Am Coll Cardiol 2008;51(11):1060–5. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.059.

46. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. J Am Coll Cardiol 2009;54(4):281–92. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
47. Zhou Y., Chen Z., Chen A., et al. Association between the magnitude of periprocedural myocardial injury and prognosis in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8(8):871–80. Doi: 10.1093/ehjqcco/qcab103.
48. Ng MKC., Yong ASC., Ho M., et al. The Index of Microcirculatory Resistance Predicts Myocardial Infarction Related to Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(4):515–22. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969048.
49. Mangiacapra F., Bressi E., Di Gioia G., et al. Coronary microcirculation and peri-procedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2020;306:42–6. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.042.
50. Layland JJ., Whitbourn RJ., Burns AT., et al. The index of microvascular resistance identifies patients with periprocedural myocardial infarction in elective percutaneous coronary intervention. Heart 2012;98(20):1492–7. Doi: 10.1136/heartjnl-2012-302252.
51. Silvain J., Zeitouni M., Paradies V., et al. Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data. Eur Heart J 2021;42(4):323–34. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa885.
52. Ai H., Feng Y., Gong Y., et al. Coronary Angiography-Derived Index of Microvascular Resistance. Front Physiol 2020;11. Doi: 10.3389/fphys.2020.605356.
53. Li W., Takahashi T., Rios SA., et al. Diagnostic performance and prognostic impact of coronary angiography-based Index of Microcirculatory Resistance assessment: A systematic review and meta-analysis. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2022;99(2):286–92. Doi: 10.1002/ccd.30076.
54. Fan Y., Fezzi S., Sun P., et al. In Vivo Validation of a Novel Computational Approach to Assess Microcirculatory Resistance Based on a Single Angiographic View. J Pers Med 2022;12(11):1798. Doi: 10.3390/jpm12111798.
55. Fan Y., Fezzi S., Sun P., et al. In Vivo Validation of a Novel Computational Approach to Assess Microcirculatory Resistance Based on a Single Angiographic View. J Pers Med 2022;12(11):1798. Doi: 10.3390/jpm12111798.
56. Zhang W., Singh S., Liu L., et al. Prognostic value of coronary microvascular dysfunction assessed by coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in diabetic patients with chronic coronary syndrome. Cardiovasc Diabetol 2022;21(1):222. Doi: 10.1186/s12933-022-01653-y.
57. Iakovou I., Mintz GS., Dangas G., et al. Increased CK-MB release is a “trade-off” for optimal stent implantation. J Am Coll Cardiol 2003;42(11):1900–5. Doi: 10.1016/j.jacc.2003.06.012.
58. Mehran R., Dangas G., Mintz GS., et al. Atherosclerotic Plaque Burden and CK-MB Enzyme Elevation After Coronary Interventions. Circulation 2000;101(6):604–10. Doi: 10.1161/01.CIR.101.6.604.
59. Vrints C., Andreotti F., Koskinas KC., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024;45(36):3415–537. Doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
60. Correction to: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J 2025;46(16):1565–1565. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079.

61. Prasad A., Herrmann J. Myocardial Infarction Due to Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine 2011;364(5):453–64. Doi: 10.1056/NEJMra0912134.
62. Sabatine MS., Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. J Am Coll Cardiol 2021;77(22):2822–45. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.060.
63. Ellis SG., Vandormael MG., Cowley MJ., et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation 1990;82(4):1193–202. Doi: 10.1161/01.CIR.82.4.1193.
64. Harris PA., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform 2009;42(2):377–81. Doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
65. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2025. Available from: https://www.R-project.org/ n.d.
66. Li Y., Duan J., Liu H., Lin S., Xu H., Li X. Coronary microvascular dysfunction in post-PCI target vessels: a systematic review and meta-analysis of prevalence and associated outcomes. Front Cardiovasc Med 2025;12. Doi: 10.3389/fcvm.2025.1620204.
67. Hosoda H., Asaumi Y., Noguchi T., et al. Three-dimensional assessment of coronary high-intensity plaques with T1-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to predict periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2020;22(1):5. Doi: 10.1186/s12968-019-0588-6.
68. Hosoda H., Asaumi Y., Noguchi T., et al. Correction to: Three-dimensional assessment of coronary high-intensity plaques with T1-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to predict periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2020;22(1):27. Doi: 10.1186/s12968-020-00620-4.
69. Del Buono MG., Montone RA., Camilli M., et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. J Am Coll Cardiol 2021;78(13):1352–71. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
70. De Maria GL., Patel N., Kassimis G., Banning AP. Spontaneous and Procedural Plaque Embolisation in Native Coronary Arteries: Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention. Scientifica (Cairo) 2013;2013:1–15. Doi: 10.1155/2013/364247.
71. Heusch G., Kleinbongard P., Böse D., et al. Coronary Microembolization. Circulation 2009;120(18):1822–36. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888784.
72. Grube E., Gerckens U., Yeung AC., et al. Prevention of Distal Embolization During Coronary Angioplasty in Saphenous Vein Grafts and Native Vessels Using Porous Filter Protection. Circulation 2001;104(20):2436–41. Doi: 10.1161/hc4501.099317.
73. Nicolau AM., Silva PG., Mejía HPG., et al. Molecular Mechanisms of Microvascular Obstruction and Dysfunction in Percutaneous Coronary Interventions: From Pathophysiology to Therapeutics—A Comprehensive Review. Int J Mol Sci 2025;26(14):6835. Doi: 10.3390/ijms26146835.
74. Bahrmann P., Werner GS., Heusch G., et al. Detection of Coronary Microembolization by Doppler Ultrasound in Patients With Stable Angina Pectoris Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. Circulation 2007;115(5):600–8. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660779.

75. Angelini A., Rubartelli P., Mistrorigo F., et al. Distal Protection With a Filter Device During Coronary Stenting in Patients With Stable and Unstable Angina. Circulation 2004;110(5):515–21. Doi: 10.1161/01.CIR.0000137821.94074.EE.
76. Nahser 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(3):635–40. Doi: 10.1161/01.CIR.91.3.635.
77. Camici PG., Tschöpe C., Di Carli MF., Rimoldi O., Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. Cardiovasc Res 2020;116(4):806–16. Doi: 10.1093/cvr/cvaa023.
78. Drexler H., Zeiher AM., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. Lancet n.d.;338(8782–8783):1546–50. Doi: 10.1016/0140-6736(91)92372-9.
79. Lin P., Zhang Y., Chen Z., et al. Interaction between coronary lesion complexity and coronary microvascular dysfunction in the prognosis of NSTEMI patients. Clin Res Cardiol 2025. Doi: 10.1007/s00392-025-02803-4.
80. Ang DT., Carberry J., Ford TJ., et al. Coronary microvascular function and atherosclerotic plaque burden in ischaemia and no obstructive coronary arteries: a secondary analysis of the CorMicA trial. Heart 2025;111(3):117–24. Doi: 10.1136/heartjnl-2024-324677.
81. Hoshino M., Jukema RA., Hoek R., et al. Microvascular resistance reserve in relation to total and vessel-specific atherosclerotic burden. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2025;26(3):481–8. Doi: 10.1093/ehjci/jeae293.
82. Lawton JS., Tamis-Holland JE., Bangalore S., et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. J Am Coll Cardiol 2022;79(2):e21–129. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.
83. Hosmer DW., Lemeshow S., Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. Wiley; 2013.
84. Li C., Zhou Y., Lu D., et al. Periprocedural Assessment of Coronary Microcirculatory Function to Predict Clinical Outcomes After Elective Percutaneous Coronary Intervention. J Am Heart Assoc 2025;14(19):e043836. Doi: 10.1161/JAHA.125.043836.
85. Zhang H., Shi W., Zhao Z., et al. Prognostic Value of Angiographic Microcirculatory Resistance After Coronary Intervention: Insights From the FAVOR III China Trial. J Am Heart Assoc 2026;15(8). Doi: 10.1161/JAHA.125.045639.
86. Fearon WF., Zimmermann FM. Why Can Microvascular Resistance Increase After Elective PCI, and Does It Matter? JACC Cardiovasc Interv 2026;19(4):464–6. Doi: 10.1016/j.jcin.2025.12.015.
87. Murai T., Lee T., Kanaji Y., et al. The influence of elective percutaneous coronary intervention on microvascular resistance: a serial assessment using the index of microcirculatory resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016;311(3):H520-31. Doi: 10.1152/ajpheart.00837.2015.