

# Influência da Avaliação do Fluxo Fracionado de Reserva Durante Intervenções Percutâneas na Decisão Terapêutica

Artigo Original

Routine Use of Fractional Flow Reserve During Coronary Interventions

1

Fernando Mendes Sant'Anna, Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, Leonardo Alves Batista, Fábio Machado Ventura, Carlos Alberto Mussel Barrozo, Nico Pijls

Hospital Santa Helena (Cabo Frio, RJ), Universidade de São Paulo (SP), Catharina Hospital (Eindhoven, Holanda)

**Objetivo:** Avaliar a percentagem de mudança de estratégia terapêutica após a medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) em relação àquela indicada por critérios angiográficos, em pacientes admitidos para intervenções coronarianas percutâneas (ICP).

**Métodos:** Duzentos e cinquenta pacientes (471 vasos) foram incluídos no estudo. Todas as estenoses  $\geq 50\%$  pela estimativa visual, previamente selecionadas para implante de stent, por três cardiologistas independentes, foram avaliadas medindo-se o FFR. Se o FFR  $< 0,75$ , a lesão foi tratada; se o FFR  $\geq 0,75$  a lesão não foi tratada.

**Resultados:** Foi possível obter o FFR em 452 lesões (96%). O diâmetro médio da estenose foi  $62 \pm 12\%$  e o FFR foi  $0,67 \pm 0,17$ . Em 68% das lesões, a estratégia planejada, de acordo com a angiografia, foi seguida; e em 32% houve mudança de estratégia com base no FFR. Em 48% dos pacientes houve pelo menos uma estenose na qual a decisão terapêutica foi mudada após a avaliação fisiológica invasiva.

**Conclusões:** Neste estudo prospectivo, não-seletivo e que representa o mundo real das ICP, 32% das lesões coronarianas e 48% dos pacientes teriam recebido tratamento diferente se somente a estimativa visual da angiografia fosse seguida, enfatizando a utilidade da avaliação fisiológica invasiva como importante ferramenta auxiliar nas tomadas de decisão durante intervenções percutâneas.

**Palavras-chave:** Circulação coronariana / Fisiologia, Stent, Angioplastia transluminal percutânea coronariana

**Objective:** The aim of this study in patients admitted for elective percutaneous coronary intervention (PCI) was to evaluate the change in strategy if the decision to intervene is based on FFR measurement rather than on angiographic assessment.

**Methods:** Two hundred and fifty consecutive patients (471 arteries) scheduled for PCI were included in this study. All stenosis  $\geq 50\%$  by visual estimation and initially selected to be stented by three independent reviewers were assessed by FFR measurements. If FFR was  $< 0.75$ , stenting was performed; if FFR was  $\geq 0.75$ , no interventional treatment was given.

**Results:** Optimal pressure measurements could be obtained in 452 lesions (96%). Diameter stenosis was  $62 \pm 12\%$  and FFR  $0.67 \pm 0.17$  for the entire group. In 68% of the stenosis initial strategy as assessed from the angiogram was followed and in 32% there was a change in the planned approach based on FFR. In 48% of the patients there was at least one lesion in which the treatment decision was changed after physiologic measurements.

**Conclusions:** In this prospective, non-selective, but complete study representing the real world of PCI, 32% of the coronary stenosis and 48% of patients would have received a different treatment if the decision would have been based on angiography only, stressing the utility of physiologic assessment in refining decision making during PCI.

**Key-words:** Coronary physiology, Stents, Percutaneous coronary interventions

Em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), a presença de isquemia miocárdica é o fator prognóstico mais importante<sup>1,2</sup>. Entretanto, algumas intervenções coronarianas percutâneas (ICP) são realizadas sem avaliação prévia da existência de isquemia<sup>3</sup>, baseadas apenas em critérios angiográficos.

Vários estudos, recentemente publicados, mostraram que uma estratégia de revascularização orientada pela medida do FFR, tanto em pacientes uni quanto multiarteriais, está associada a melhores taxas de sobrevida livre de eventos cardíacos e menor incidência de angina pectoris do que a estratégia guiada apenas pelos achados angiográficos<sup>4-7</sup>.

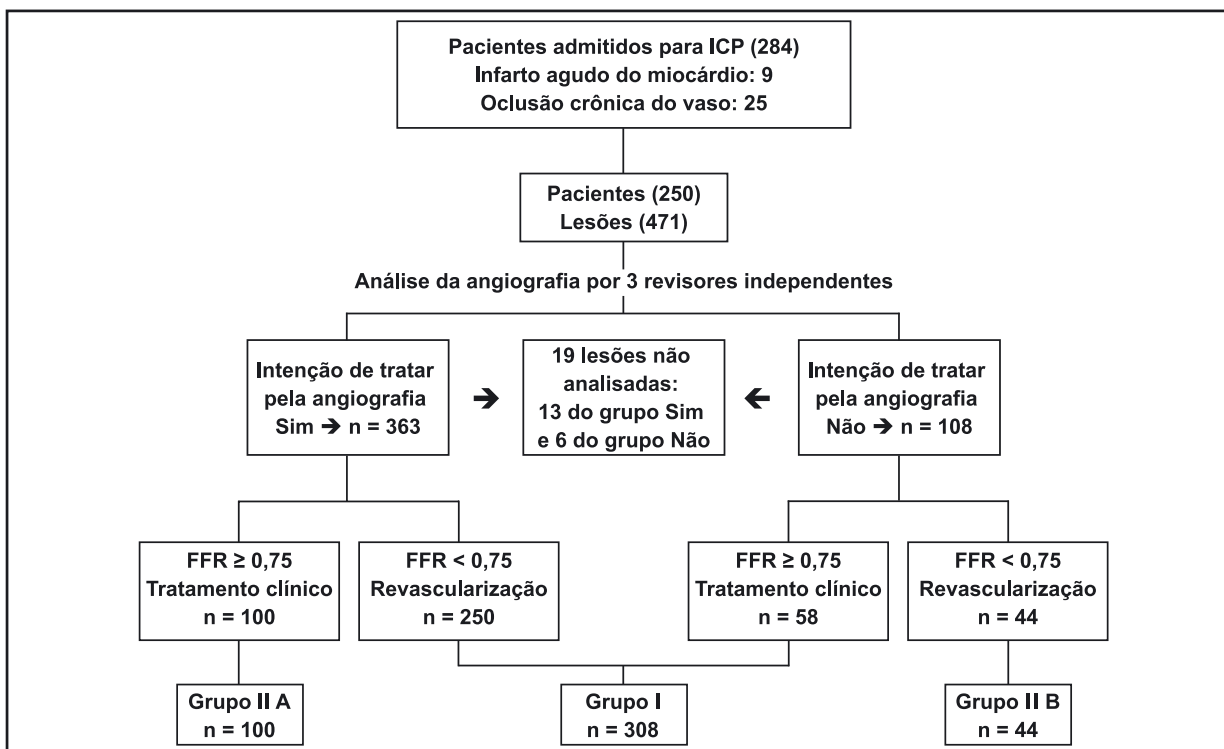
Ao se utilizar com maior frequência a medida do FFR durante as intervenções percutâneas no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Helena (Cabo Frio, RJ), particularmente nos pacientes multiarteriais, notou-se que, frequentemente, a estratégia terapêutica inicialmente planejada mudava quando a medida do FFR era feita. De modo a investigar a influência do FFR na decisão terapêutica final durante ICP eletivas de modo sistemático, decidiu-se realizar as medidas de FFR em todos os pacientes encaminhados para a angioplastia coronariana eletiva neste Serviço, num período contínuo de 7 (sete) meses, excetuando-se os casos de oclusão crônica do vaso. Assim, o objetivo deste estudo era

analisar qual a percentagem de mudança na estratégia de tratamento orientada pela angiografia, em relação àquela baseada na avaliação do FFR, mudança esta por paciente e por lesão analisada.

## Metodologia

A casuística deste estudo constituiu-se de 250 pacientes encaminhados para o Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Helena (Cabo Frio, RJ), no período de outubro de 2004 a abril de 2005, para angioplastia coronariana eletiva, com exceção daqueles com oclusão crônica do vaso ou doença angiograficamente significativa em tronco da coronária esquerda. Em todos os pacientes, a cineangiocoronariografia diagnóstica havia sido realizada 2 dias a 3 semanas antes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar no mesmo.

O desenho do estudo pode ser visualizado na Figura 1. Todos os pacientes selecionados para angioplastia tiveram suas angiografias analisadas por três cardiologistas independentes, que não estavam a par dos sintomas dos pacientes. Eles



**Figura 1**

Visão geral do protocolo de estudo e formação dos grupos. Do terceiro nível em diante os números se referem às lesões, e não aos pacientes.

ICP=intervenção coronariana percutânea

classificaram as lesões coronarianas em duas categorias, de acordo com as características angiográficas: 1) lesões cuja indicação era tratar por meio de angioplastia com ou sem implante de stent; 2) lesões cuja indicação era não tratar. Se houvesse qualquer discordância entre os cardiologistas, a decisão final seria tomada baseada em maioria simples.

### **Cateterismo cardíaco e medidas pressóricas intracoronarianas**

O cateterismo foi realizado por via femoral, utilizando-se cateteres guia 6F ou 7F sem furos laterais. Antes da angiografia, eram administradas 10.000UI de heparina endovenosa e 0,5mg de nitroglicerina intracoronariana. A seguir, eram realizadas medidas pressóricas intracoronarianas em todos os vasos com estenose  $\geq 50\%$  pela estimativa visual, usando-se uma corda guia 0,014" (*PressureWire® 4 Sensor*, RADI Medical Systems, Uppsala, Suécia) colocada no leito distal de cada coronária a ser analisada, uma de cada vez<sup>8</sup>. Administrava-se adenosina endovenosa através de bainha colocada na veia femoral na dosagem de 140mg/kg/min para induzir hiperemia máxima. O FFR era determinado automaticamente como a razão entre a pressão média distal da coronária e a pressão média em aorta (medida pelo cateter-guia) durante hiperemia máxima<sup>8,9</sup>. Todas as estenoses com FFR  $< 0,75$  foram tratadas por angioplastia com implante de stent desde que tecnicamente possível. Estenoses cujo FFR fosse  $\geq 0,75$  não foram submetidas à ICP. Nos pacientes submetidos à ICP, aspirina e ticlopidina ou clopidogrel foram mantidos por pelo menos 1 mês, no caso de stents convencionais; e por 9 meses quando foram utilizados stents farmacológicos.

### **Classificação das lesões e mudança na estratégia terapêutica**

Após a medida do FFR, as lesões coronarianas foram classificadas em dois grupos: Grupo I: lesões nas quais a estratégia terapêutica previamente planejada, com base na angiografia, foi seguida por estar de acordo com o FFR (stent quando FFR  $< 0,75$ , e tratamento conservador se FFR  $\geq 0,75$ ); Grupo II: lesões nas quais houve algum tipo de mudança de estratégia, guiada pela medida do FFR, não tratando estenoses que apresentaram FFR  $\geq 0,75$  (IIA) ou tratando estenoses aparentemente inocentes porém com FFR  $< 0,75$  (IIB).

### **Angiografia coronariana quantitativa (QCA)**

A angiografia coronariana quantitativa foi realizada off-line em duas projeções ortogonais, utilizando-se software com algoritmo de detecção automática de contorno (*CAAS II, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands*), conforme descrito previamente<sup>10</sup>.

### **Análise estatística**

Na análise descritiva, as variáveis numéricas foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão (DP) e as categóricas como números (n) e percentagens (%). O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas, e o teste t de Student não-pareado e o teste de Mann-Whitney foram usados para variáveis contínuas. As características clínicas, angiográficas e o FFR foram comparados entre os Grupos I e II. A análise estatística foi realizada com o programa *Stata SE 9.1* (*Stata Corporation, Houston, Texas*). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos, sendo que todos os testes foram bicaudais.

### **Resultados**

Durante o período de 7 meses consecutivos, 284 pacientes foram admitidos no Serviço para se submeterem à angioplastia coronariana com ou sem implante de stent (ATC). Destes, 9 apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM) e 25 mostravam vaso culpado ocluído há mais de 3 meses, sendo excluídos do estudo. Portanto, 250 pacientes consecutivos (471 lesões; idade média de 61,4 $\pm$ 10 anos; 62% do sexo masculino) foram incluídos no estudo.

O perfil clínico desses pacientes pode ser analisado na Tabela 1. A maioria dos pacientes (70%) apresentava angina estável e doença multiarterial (uniarteriais: 30%; biarteriais: 43%; triarteriais: 27%).

Houve concordância completa entre os cardiologistas revisores das angiografias em relação à estratégia de tratamento por lesão em 65% das estenoses; e, em 35% houve divergência entre um revisor e os outros dois. Como anteriormente mencionado, nesses casos a escolha da estratégia final de tratamento foi baseada na decisão da maioria.

A medida do FFR foi obtida com sucesso em 452 (96%) lesões analisadas. Em 19 estenoses, não foi possível medir o FFR devido a problemas técnicos

**Tabela 1**  
**Características Clínicas – Análise por paciente**

		Estratégia de Tratamento Baseada na Angiografia			Valor de p
		Pacientes n=250	Mantida <sup>1</sup> (n=130)	Mudada <sup>2</sup> (n=120)	
Idade		61,0 ± 10,4	61,4 ± 10,4	60,6 ± 10,3	0,51
Sexo feminino	%	37,6	37,7	37,5	0,97
Sintomas	[n (%)]				0,14
Angina estável		175 (70,0)	94 (72,3)	81 (67,5)	0,41
Isquemia silenciosa		57 (22,8)	24 (18,5)	33 (27,5)	0,10
Angina instável		18 (7,2)	12 (9,2)	6 (5,0)	0,23
Fatores de risco	[n (%)]				
Hipertensão arterial		211 (84,4)	107 (82,3)	104 (86,7)	0,38
Dislipidemia		120 (48,0)	55 (42,3)	65 (54,2)	0,07
H familiar de DAC		102 (40,8)	53 (40,8)	49 (40,8)	0,99
Tabagismo		63 (25,2)	32 (24,6)	31 (25,8)	0,88
Diabetes		57 (22,5)	28 (21,5)	29 (24,2)	0,65
IAM prévio	[n (%)]	121 (48,4)	60 (46,1)	61 (50,8)	0,61
ATC prévia	[n (%)]	39 (15,6)	21 (16,1)	18 (15,0)	0,86
CABG prévia	[n (%)]	8 (3,2)	6 (4,6)	2 (1,7)	0,28
Fração de ejeção (FE)	%	59 ± 16	59 ± 15	58 ± 16	0,47
<b>D. multiarterial</b>	<b>[n (%)]</b>	<b>176 (70,4)</b>	<b>79 (60,8)</b>	<b>97 (80,8)</b>	<b>0,001</b>

Valores mais-menos representam média±desvio padrão; <sup>(1)</sup> em todas as lesões; <sup>(2)</sup> em pelo menos uma lesão; H familiar de DAC= história familiar de doença arterial coronariana; CABG= cirurgia de revascularização do miocárdio; ATC= angioplastia transluminal coronariana; IAM= infarto agudo do miocárdio; D. multiarterial= Doença multiarterial

(tortuosidade extrema, insucesso ao cruzar a lesão com a corda-guia ou lesão muito distal). Foi realizada angioplastia com implante de stent em 256 estenoses referentes a 193 pacientes: em 140 pacientes uma lesão foi tratada, e em 53 pacientes duas ou mais estenoses foram abordadas. Obteve-se 100% de sucesso no procedimento nesse grupo de lesões.

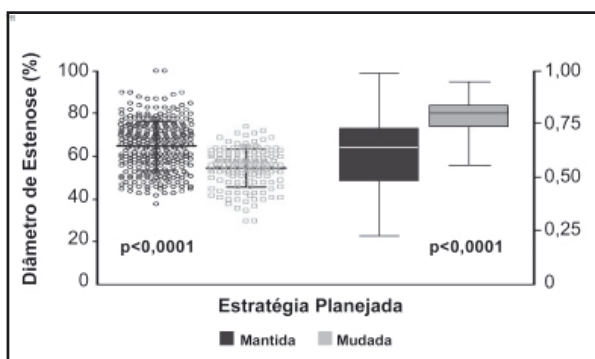
Os dados angiográficos e hemodinâmicos dessas lesões são mostrados na Tabela 2, e os valores individuais do FFR e do grau de estenose (%DE) das lesões dos Grupos I e II podem ser observados na Figura 2. Em 308 estenoses observou-se concordância entre a estimativa angiográfica da gravidade da lesão e a medida do FFR. Em 100 estenoses consideradas importantes, com base na

**Tabela 2**  
**Características angiográficas e hemodinâmicas – Análise por lesão**

		Lesões		Estratégia Inicial		Valor de p
		(n=452)	Mantida (n=308)	Mudada (n=144)		
Artéria coronária	[n (%)]					0,39
Descendente anterior		215 (47,6)	147 (47,7)	68 (47,2)		0,92
Circunflexa		125 (27,6)	80 (25,6)	45 (31,2)		0,26
Coronária direita		112 (24,8)	81 (26,3)	31 (21,5)		0,29
ACC/AHA B2 ou C	[n (%)]	173 (38,3)	138 (44,8)	35 (24,3)		<0,0001
D. referência	(mm)	2,74 ± 0,57	2,72±0,56	2,78±0,58		0,31
D. luminal mínimo	(mm)	1,05 ± 0,39	0,95±0,38	1,26±0,34		<0,0001
D. de estenose	(%)	62±12	65±12	55±9		<0,0001
C. da lesão	(mm)	15,4±8,61	15,9±8,66	14,5±8,46		0,065
%DE <70% pela QCA	[n (%)]	327 (72,3)	188 (61,0)	139 (96,0)		<0,0001
FFR		0,67±0,17	0,62±0,18	0,79±0,08		<0,0001

Valores representados por média±desvio padrão; D. referência= Diâmetro de referência; D. luminal mínimo= Diâmetro luminal mínimo; D. de estenose= Diâmetro de estenose; C. da lesão= Comprimento da lesão; %DE=grau de estenose; QCA=angiografia coronariana quantitativa; ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association

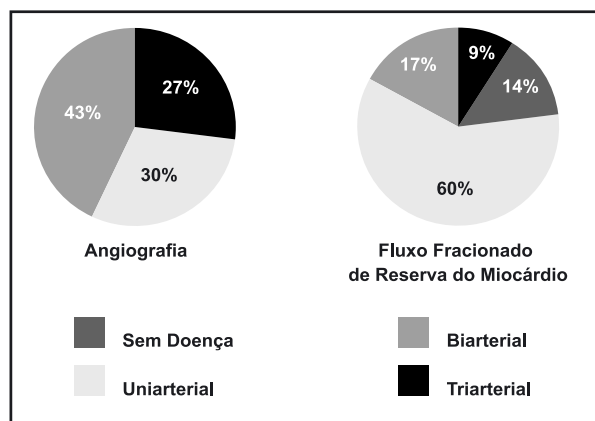
angiografia, o FFR foi  $\geq 0,75$  e, conseqüentemente, nenhuma intervenção foi realizada. Por outro lado, 44 estenoses (30 pacientes) consideradas não-significativas pela angiografia, mostraram FFR  $< 0,75$  e foram tratadas da seguinte forma: 27 lesões receberam stent; 7 pacientes (9 lesões) foram encaminhados para cirurgia de revascularização (em 4 pacientes uma lesão aparentemente discreta de tronco da coronária esquerda mostrou-se fisiologicamente importante) e 8 lesões foram mantidas em tratamento clínico otimizado devido à doença aterosclerótica difusa sem a presença de gradientes focais no interior do vaso. Logo, em 32% das estenoses e em 48% dos pacientes a medida do FFR resultou em mudança da estratégia de tratamento.



**Figura 2**  
Valores individuais de FFR e diâmetro de estenose em lesões pertencentes aos Grupos I e II. Médias ou medianas (gráfico *box plot*) são mostradas em ambos os grupos (linhas centrais), assim como os valores de p para a comparação entre os grupos.

Quando comparamos os pacientes do grupo estratégia mantida com os do grupo mudança de estratégia, a única variável clínica cuja incidência foi diferente entre os grupos foi a presença de doença multiarterial (60,8% x 80,8%,  $p=0,001$ ). Nesse subgrupo (176 pacientes/370 estenoses) alguma mudança na estratégia de tratamento ocorreu em 55% dos pacientes versus 31% de mudança em pacientes uniarteriais ( $p<0,001$ ). Além disto, após a medida do FFR, apenas 26% dos pacientes permaneceram como multiarteriais, e 14% de todos os pacientes não apresentaram DAC significativa do ponto de vista funcional (Figura 3).

Com relação à angiografia, as diferenças entre os grupos são mostradas na Tabela 2. De todas as estenoses selecionadas para ICP, de acordo com a avaliação angiográfica do painel de cardiologistas, 2/3 apresentavam FFR  $< 0,75$  e foram submetidas à implante de stent, enquanto entre aquelas lesões consideradas inocentes pela angiografia, 43% mostraram FFR  $< 0,75$  e também necessitaram de tratamento (Figura 1).



**Figura 3**  
Extensão da doença coronariana avaliada pela angiografia (A) comparada com a extensão funcional da doença segundo o FFR (B).

### Discussão

Este estudo indica que, quando se utiliza o FFR na tomada de decisão durante as intervenções coronarianas percutâneas (ICP), em 32% de todas as estenoses e em 48% dos pacientes, a estratégia de tratamento inicial baseada na coronariografia deve ser revista. Entre as mudanças na conduta terapêutica, estenoses inicialmente selecionadas para serem tratadas não o foram em 22% dos casos, e uma intervenção não planejada foi realizada em 10% dos casos. Essas observações são importantes, pois o tratamento de lesões isquêmicas geralmente beneficia o paciente e melhora seu prognóstico, enquanto tratar obstruções que não sejam responsáveis por isquemia é, no mínimo, questionável<sup>4-6</sup>.

Levando-se em conta os consensos do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para justificar uma ICP, deve-se provar a existência de isquemia<sup>11</sup>. Como geralmente os pacientes são enviados para ICP sem evidência objetiva de isquemia<sup>3</sup>, e como o FFR é um índice eficaz e específico por lesão para indicar se uma estenose em particular é culpada<sup>8,9</sup>, este estudo sugere que muitos pacientes, especialmente os multiarteriais, são submetidos a tratamento não ideal por não utilizar a medida do FFR para a seleção das lesões que deverão ser tratadas.

Este estudo, envolvendo todos os pacientes admitidos no Serviço para se submeter à ICP eletivas durante mais de 6 meses, estende as observações de dois pequenos ensaios clínicos recentemente publicados<sup>12,13</sup> referentes ao uso do FFR como guia para a escolha do tratamento correto na DAC, e expande seus resultados para uma população maior e não selecionada, o que reflete o mundo real.

Em pacientes com DAC, a decisão de se revascularizar não devia ser baseada apenas na anatomia coronariana, mas também em provas objetivas de isquemia na área de interesse, que é o fator prognóstico mais importante<sup>14,15</sup>. Por um lado, em estenoses responsáveis por isquemia (mesmo silenciosa), a ICP melhora significativamente o prognóstico, como demonstrado no estudo ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*)<sup>1</sup> no qual 558 pacientes com isquemia documentada foram randomizados para cirurgia, angioplastia ou tratamento clínico, havendo nítida superioridade da revascularização em relação ao tratamento medicamentoso no seguimento de 2 anos.

Por outro lado, nos pacientes com doença uniarterial, como aqueles do estudo DEFER (*Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis*)<sup>4</sup>, mostrou-se que era seguro adiar a ICP quando a estenose não era responsável por isquemia, conforme indicado pelo FFR. O grupo no qual os valores do FFR eram  $\geq 0,75$  (91 pacientes) e a ICP foi adiada, mostrou uma sobrevida livre de eventos cardíacos de 89% comparado com 83% do grupo (90 pacientes) no qual a mesma foi realizada ( $p=0,27$ ). É importante notar que nesse estudo, assim como no presente estudo, a angiografia não foi capaz de distinguir com precisão as estenoses que estavam ou não associadas com isquemia miocárdica.

Nos casos de doença multiarterial, três estudos recentes mostraram resultados interessantes. Berger et al.<sup>5</sup> relataram o follow-up de 102 pacientes nos quais 113 estenoses foram tratadas por angioplastia com stent (FFR  $< 0,75$ ) e 127 foram mantidas em tratamento conservador (FFR  $\geq 0,75$ ). O índice de eventos cardíacos após 2 anos foi de apenas 6,3% nos vasos que foram mantidos em tratamento conservador. Legalery et al.<sup>6</sup> analisaram a evolução clínica, após 1 ano, de 407 pacientes em que o FFR foi medido, porém não foi utilizado de forma consistente para orientar a estratégia terapêutica. Após 1 ano, nos pacientes tratados de acordo com o FFR, a taxa de eventos cardíacos foi 2,5 vezes menor (15,5%  $\times$  6%,  $p=0,035$ ) do que nos pacientes tratados em desacordo com o valor do FFR. Wongpraparut et al.<sup>7</sup> também investigaram o valor da ICP guiada pelo FFR versus ICP convencional, baseada somente na estimativa visual da angiografia em 137 pacientes seguidos por 30 meses. A sobrevida livre de eventos após 30 meses foi maior no grupo FFR-ICP do que no grupo ICP convencional (89% versus 59%,  $p<0,01$ ). Além disso, o custo do procedimento no grupo FFR-ICP foi significativamente menor. Um achado interessante foi que no grupo FFR-ICP, 128 vasos foram analisados

e apenas 53 (41%) precisaram ser tratados. Este achado é corroborado pelo presente estudo no qual entre as 327 lesões intermediárias analisadas, apenas 139 (42%) necessitaram de tratamento percutâneo.

Há várias limitações maiores neste estudo: primeiro, não houve seguimento sistemático dos pacientes envolvidos. No entanto, o objetivo do estudo não era seguimento clínico, mas investigar a percentagem de mudança na estratégia de tratamento baseada na angiografia comparada com a estratégia de acordo com o FFR. Em segundo lugar, o processo de avaliação das lesões coronarianas foi subjetivo, baseado em experiências individuais, ainda que dessa forma reflita com maior precisão o que acontece no mundo real. Em terceiro lugar, os cardiologistas revisores não sabiam dos dados clínicos dos pacientes, o que poderia mudar sua estratégia em alguns casos. No entanto, isto não alteraria o resultado final, pois os dois grupos (mudança e não mudança de estratégia) mostraram percentuais semelhantes de pacientes com ou sem sintomas (Tabela 1). Finalmente, pacientes com infarto agudo do miocárdio transmural há menos de 1 semana foram excluídos, e por isso este estudo não pode ser usado para guiar a estratégia nesses pacientes.

#### Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Marco Aurélio P. Oliveira pelo valioso auxílio na análise estatística deste estudo.

#### Referências

1. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95(8):2037-2043.
2. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
3. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation*. 1993;87(5):1489-497.
4. Bech GJW, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis – A randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-934.
5. Berger A, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Long-term guided clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):438-42.

6. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2623-629.
7. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(7):877-84.
8. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-1093.
9. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-708.
10. Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation*. 1985;71(2):280-88.
11. Smith Jr SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2215-239.
12. Brueren BRG, ten Berg JM, Suttorp MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenosis when taking fractional flow reserve as the gold standard? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(2):73-76.
13. Lindstaedt M, Fritz MK, Yazar A, et al. Optimizing revascularization strategies in patients with multivessel coronary disease: Impact of intracoronary pressure measurements. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(4):897-903.
14. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Consensus for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J*. 2005;26(8):804-47.
15. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-478.