

Utilização do Fluxo Fracionado de Reserva do Miocárdio para Identificar Variáveis Predictoras de Pior Prognóstico Após Intervenções Coronárias Percutâneas

Marcelo Bastos Brito¹, Fernando Mendes Sant'Anna², Ricardo Santana Parente Soares Jr³, Sérgio Lívio Menezes Couceiro⁴, Leonardo da Costa Buczynski⁵, Carlos Alberto Mussel Barrozo⁶

RESUMO

Introdução: Vários estudos foram realizados para definir preditores de eventos adversos pós-intervenção coronária percutânea (ICP). Pacientes cujo fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) pós-procedimento é $< 0,90$ apresentam índice de eventos cardíacos adversos maiores em 6 meses pelo menos 3 vezes maior do que aqueles cujo FFR é $\geq 0,90$. Este estudo teve por objetivo identificar fatores clínicos, angiográficos e do procedimento associados a FFR pós-ICP $< 0,90$. **Métodos:** Foram incluídos 193 pacientes (256 lesões) tratados entre 2004 e 2005, e o FFR foi medido antes e depois da ICP em todos os vasos tratados. Os pacientes foram divididos nos grupos FFR $< 0,90$ e FFR $\geq 0,90$. Análise multivariada por regressão logística foi utilizada para determinar as razões de chances (*odds ratio* – OR) ajustadas. **Resultados:** Foi possível obter o FFR em todas as lesões. Não se observou diferença nos parâmetros clínicos entre os dois grupos de pacientes. Houve diferença em alguns parâmetros angiográficos e do procedimento, porém, ao aplicarmos o modelo de regressão logística, a única variável que se associou com FFR pós-ICP $< 0,90$ foi o tratamento da artéria descendente anterior (OR = 12,1; IC 95% 6,4-22,9; $P < 0,01$). **Conclusões:** A única variável preditora de FFR $< 0,90$ foi o tratamento da artéria descendente anterior.

DESCRIPTORIOS: Intervenção coronária percutânea. Stents. Circulação coronária. Estenose coronária.

Sabe-se que o fator prognóstico mais importante em pacientes com doença arterial coronária (DAC) é a presença de isquemia miocárdica.^{1,2} Por outro lado, o valor do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR), na detecção da isquemia miocárdica, já foi amplamente estabelecido.³⁻⁵ Vasos que apresentam FFR $\geq 0,80$ podem ser tratados com segurança de

ABSTRACT

Use of Myocardial Fractional Flow Reserve to Identify Predictors of Poor Prognosis After Percutaneous Coronary Interventions

Background: Several studies were performed to define predictors of adverse events after percutaneous coronary intervention (PCI). Patients whose post-procedure myocardial fractional flow of reserve (FFR) is < 0.90 have an incidence of major cardiac events at 6 months at least 3 times higher than those whose FFR is ≥ 0.90 . The aim of this study was to identify clinical, angiographic and procedure-related factors associated with a post-PCI FFR < 0.90 . **Methods:** One hundred and ninety-three patients (256 lesions) treated between 2004 and 2005 were included, and FFR was measured before and after PCI in all of the treated vessels. Patients were divided into groups with FFR < 0.90 and FFR ≥ 0.90 . Logistic regression multivariate analysis was used to determine the adjusted odds ratio (OR). **Results:** FFR was measured in all lesions. No difference was observed in clinical parameters between groups. There were differences in angiographic and procedure-related parameters, however, when the logistic regression model was used, the only variable associated to post-PCI FFR < 0.90 was the treatment of the left anterior descending artery (OR, 12.1; 95% CI, 6.4-22.9; $P < 0.01$). **Conclusions:** The only predictor of a FFR < 0.90 after PCI was the treatment of the left anterior descending artery.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Coronary circulation. Coronary stenosis.

forma conservadora, enquanto FFR $< 0,80$ é sinal de isquemia miocárdica, estando indicada, por vezes, a revascularização percutânea ou cirúrgica.⁶⁻⁹

Registro multicêntrico publicado em 2002 mostrou que o valor do FFR pós-intervenção coronária percutânea (ICP) tem importantes implicações prognósticas.¹⁰

¹ Cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

² Doutor. Diretor do Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

³ Cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

⁴ Cardiologista da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

⁵ Cirurgião cardiovascular da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

⁶ Cirurgião cardiovascular da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

Correspondência: Fernando Mendes Sant'Anna. Praça Tiradentes, 143 – Centro – Cabo Frio, RJ, Brasil – CEP 28906-290
E-mail: fmsantanna@bol.com.br

Recebido em: 22/9/2013 • Aceito em: 25/11/2013

Pacientes cujo FFR pós-procedimento foi $< 0,90$ apresentaram índice de eventos cardíacos adversos maiores após 6 meses pelo menos 3 vezes maior do que aqueles com $\text{FFR} \geq 0,90$.

O objetivo deste estudo foi analisar quais são as variáveis preditoras de um FFR pós-procedimento $< 0,90$ em pacientes submetidos à ICP em um serviço de cardiologia intervencionista, identificando, assim, fatores que poderiam conduzir à evolução clínica desfavorável no seguimento tardio.

MÉTODOS

A casuística deste estudo constituiu-se de pacientes encaminhados para o Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica Santa Helena no período de outubro de 2004 a abril de 2005, para ICP eletiva. Foram excluídos da análise os pacientes com oclusão crônica do vaso ou lesão de tronco da coronária esquerda $\geq 50\%$.

Cateterismo cardíaco e medidas pressóricas intracoronárias

O cateterismo foi realizado por via femoral, utilizando-se cateteres-guia 6 ou 7 F sem orifícios laterais. Antes da angiografia, foram administradas 10.000 UI de heparina endovenosa e 0,5 mg de nitroglicerina por via intracoronária. A seguir, foram realizadas medidas pressóricas intracoronárias em todos os vasos com estenose $\geq 50\%$ pela estimativa visual, usando-se uma corda-guia 0,014" (PressureWire® 4 Sensor, RAD Medical Systems, Uppsala, Suécia) colocada no leito distal de cada coronária a ser analisada, uma de cada vez.¹¹ Administrou-se adenosina endovenosa por meio de bainha colocada na veia femoral, na dosagem de 140 mg/kg/min, para induzir à hiperemia máxima. O FFR foi 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.³ Todas as estenoses responsáveis por isquemia ($\text{FFR} < 0,75$, valor de corte utilizado na época anterior ao estudo FAME) foram tratadas por ICP, desde que tecnicamente possível. Após o procedimento, o FFR foi medido novamente, e as lesões e os pacientes, divididos em dois grupos: $\text{FFR} \geq 0,90$ (85 pacientes/107 lesões) e $\text{FFR} < 0,90$ (108 pacientes/149 lesões). Em casos em que o paciente apresentou mais de uma lesão tratada e uma delas mostrou FFR pós-procedimento $< 0,90$ e a(s) outra(s) $\text{FFR} \geq 0,90$, esse paciente foi alocado para o grupo $\text{FFR} < 0,90$.

Angiografia coronária quantitativa

A angiografia coronária quantitativa foi realizada *off-line*, tomando-se a projeção segundo a qual seria possível demonstrar a lesão mais grave, utilizando-se *software* com algoritmo de detecção automática de contorno (CAAS II, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands), conforme descrito previamente.¹²

Análise estatística

Todas as variáveis foram testadas para normalidade pelos testes de Shapiro-Wilks e/ou Kolmogorov-Smirnov. Na análise descritiva, as variáveis numéricas foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou medianas e intervalos interquartis [IQ], e as categóricas, como números (n) e porcentagens (%). Testes qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas; o teste *t* de Student não pareado e o de Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para variáveis contínuas. Nas variáveis com diferença entre os grupos significativa ($P < 0,05$), foi utilizada análise multivariada por regressão logística para determinar os preditores independentes de $\text{FFR} < 0,90$ pós-procedimento. A análise estatística foi realizada com o programa R 3.0.1 (R Core Team, Viena, Áustria). Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, sendo que todos os testes foram bicaudais.

RESULTADOS

Durante 7 meses consecutivos, 284 pacientes foram admitidos no serviço para se submeterem à ICP com ou sem implante de stent. Destes, 9 apresentaram infarto agudo do miocárdio, 25 mostravam oclusão crônica do vaso culpado e 57 apresentavam lesões cujo FFR pré-ICP $> 0,75$, sendo excluídos da presente análise. Desse modo, 193 pacientes (256 lesões) foram incluídos neste estudo. Em todos os pacientes, a cineangiocoronariografia diagnóstica foi realizada 2 dias a 3 semanas antes.

As características clínicas desses pacientes podem ser vistas na Tabela 1. A média de idades foi de $61,6 \pm 10,5$ anos, 34,7% eram do sexo feminino e 24,4% eram diabéticos. A maioria dos pacientes apresentava angina estável (71,5%), doença multiarterial (71%) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ($59 \pm 15\%$). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as características clínicas dos dois grupos analisados.

A medida do FFR foi obtida com sucesso em todas as lesões analisadas. Foi realizada ICP com implante de stent em 238 estenoses de 179 pacientes, com 100% de sucesso no procedimento. Em 18 estenoses (14 pacientes), foi realizada ICP com cateter balão, também com sucesso angiográfico e clínico em todos os casos.

Características angiográficas e do procedimento das lesões abordadas

As características angiográficas das lesões podem ser observadas na Tabela 2. A artéria descendente anterior (DA) foi o vaso mais frequentemente tratado no grupo $\text{FFR} < 0,90$. Os pacientes desse grupo tinham diâmetro de referência do vaso menor ($2,61 [2,29-2,93]$ mm vs. $2,84 [2,49-3,11]$ mm; $P < 0,01$), maiores diâmetros lúminais mínimos pré ($0,89 [0,7-1,14]$ mm vs. $0,80 [0,63-1]$ mm; $P = 0,02$) e igual extensão da lesão ($14,0 [9,7-20,1]$ mm vs. $15,1 [10,3-20,2]$ mm; $P = 0,41$). A

TABELA 1
Características clínicas basais

Características clínicas	Pacientes (n = 193)	Grupos		Valor de P
		FFR pós-ICP < 0,90 (n = 108)	FFR pós-ICP ≥ 0,90 (n = 85)	
Idade, anos	61,6 ± 10,5	60,8 ± 10	62,6 ± 11,1	0,24
Sexo feminino, n (%)	67 (34,7)	33 (30,6)	34 (40,0)	0,22
Sintomas, n (%)				0,30
Angina estável	138 (71,5)	82 (75,9)	56 (65,9)	
Isquemia silenciosa	39 (20,2)	19 (17,6)	20 (23,5)	
Angina instável	16 (8,3)	7 (6,5)	9 (10,6)	
Fatores de risco, n (%)				
Hipertensão arterial	162 (83,9)	90 (83,3)	72 (84,7)	0,85
Dislipidemia	90 (46,6)	52 (48,1)	38 (44,7)	0,66
HF de DAC	74 (38,3)	47 (43,5)	27 (31,8)	0,10
Diabetes	47 (24,4)	27 (25)	20 (23,5)	0,87
Tabagismo	43 (22,3)	24 (22,2)	19 (22,4)	> 0,99
IAM prévio, n (%)	92 (47,7)	50 (46,3)	42 (49,4)	0,77
ICP prévia, n (%)	31 (16,1)	19 (17,6)	12 (14,1)	0,56
RM prévia, n (%)	6 (3,1)	4 (4,7)	2 (1,9)	0,41
Fração de ejeção do VE, %	59 ± 15	56,9 ± 15,3	60,7 ± 14,6	0,08
Acometimento multiarterial, n (%)	137 (71)	79 (73,1)	58 (68,2)	0,52

FFR = fluxo fracionado de reserva do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; HF de DAC = história familiar de doença arterial coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio; VE = ventrículo esquerdo.

TABELA 2
Características angiográficas e do procedimento (análise por lesão)

Características	Lesões (n = 256)	Grupos		Valor de P
		FFR pós-ICP < 0,90 (n = 149)	FFR pós-ICP ≥ 0,90 (n = 107)	
Artéria coronária, n (%)				< 0,01
Descendente anterior	140 (54,7)	117 (78,5)	23 (21,5)	
Coronária direita	61 (23,8)	13 (8,7)	48 (44,9)	
Circunflexa	55 (21,5)	19 (12,8)	36 (33,6)	
ACC/AHA B2 ou C, n (%)	127 (49,6)	69 (46,3)	58 (54,2)	0,25
Lesões calcificadas, n (%)	117 (45,7)	75 (50,3)	42 (39,3)	0,10
Número de stents por lesão	1,02 ± 0,39	0,97 ± 0,43	1,08 ± 0,34	0,02
Diâmetro médio do stent, mediana [IQ], mm	3 [2,5-3,5]	2,75 [2,5-3]	3,0 [2,75-3,5]	< 0,01
DR pré, mediana [IQ], mm	2,70 [2,35-2,99]	2,61 [2,29-2,93]	2,84 [2,49-3,11]	< 0,01
DLM pré, mediana [IQ], mm	0,83 [0,66-1,10]	0,89 [0,7-1,14]	0,80 [0,63-1]	0,02
Diâmetro da estenose pré, mediana [IQ], %	68 [60-75]	66 [58-73]	70 [64,5-78]	< 0,01
Extensão da lesão, mediana [IQ], mm	14,5 [10,1-20,2]	14,0 [9,7-20,1]	15,1 [10,3-20,2]	0,41
FFR pré, mediana [IQ]	0,60 [0,47-0,69]	0,61 [0,49-0,69]	0,57 [0,46-0,69]	0,63
DR pós, mm	3,0 ± 0,49	2,90 ± 0,50	3,14 ± 0,46	< 0,01
DLM pós, mm	2,63 ± 0,50	2,52 ± 0,52	2,78 ± 0,43	< 0,01
Diâmetro da estenose pós, mediana [IQ], %	12 [9-16]	12 [8-14,5]	12 [9-16]	0,10
FFR pós-ICP, mediana [IQ]	0,88 [0,82-0,93]	0,84 [0,80-0,86]	0,95 [0,92-0,97]	< 0,01

FFR = fluxo fracionado de reserva do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; DR = diâmetro de referência; DLM = diâmetro luminal mínimo.

importância funcional da lesão, medida pelo FFR pré-ICP, foi a mesma nos dois grupos (0,61 [0,49-0,69] vs. 0,57 [0,46-0,69]; P = 0,63).

A Figura 1 mostra a mediana [IQ] do FFR pós-ICP quando o vaso tratado foi a artéria DA, comparado com outros vasos. Podemos notar claramente que os valores medianos do FFR pós-ICP na artéria DA foram significativamente menores que aqueles medidos em outros vasos (0,84 vs. 0,93; P < 0,01).

Ao inserimos as variáveis cujos testes estatísticos mostraram diferenças significativas entre os dois grupos no modelo de análise multivariada por regressão logística, constatamos que apenas o tratamento da artéria DA mostrou ser preditor independente de FFR < 0,90 após a ICP (Tabela 3 e Figura 2). O tratamento desse vaso mostrou risco 12 vezes maior de se obter FFR pós-ICP < 0,90 comparado às demais artérias coronárias (OR = 11,9; IC 95% 6,4-23,2; P < 0,01). Dentre os vasos que, depois de tratados, apresentavam FFR < 0,90, em cerca de 79% dos casos a lesão foi localizada na artéria DA; por outro lado, de todas as lesões tratadas na artéria DA, 84% produziram FFR pós-ICP < 0,90 (Figura 3) e, em mais de 75% dos casos, esse FFR foi devido à presença de doença aterosclerótica difusa presente ao longo do vaso, de acordo com os resultados obtidos pela curva de retração da corda-guia após a ICP. Ademais, em 23% das lesões tratadas na artéria DA (33/140 lesões), o FFR pós-ICP foi < 0,80, de modo que esse vaso ainda mostrava sinais de isquemia miocárdica, apesar de suas lesões angiograficamente visíveis já terem sido abordadas pela ICP.

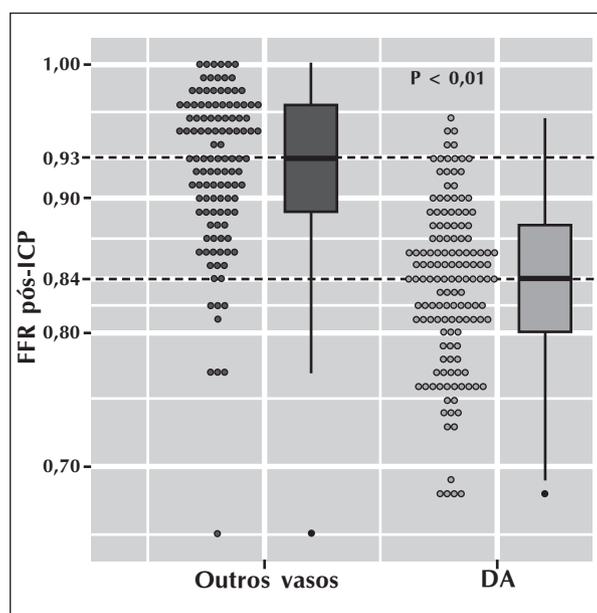


Figura 1. Distribuição do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) pós-stent, quando se trata a artéria descendente anterior (DA) vs. outros vasos. Nota-se que o FFR mediano pós-stent na DA é significativamente menor do que nas outras coronárias (0,84 vs. 0,93; P < 0,01).

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo confirmam que o tratamento da artéria DA é um preditor importante de FFR pós-intervenção coronária percutânea < 0,90, dado este que pode ter importância prognóstica. As demais variáveis clínicas e angiográficas analisadas não se mostraram predictoras independentes após a análise multivariada.

Estudo multicêntrico coordenado por Pijls et al.,¹⁰ envolvendo 750 pacientes eletivos tratados por ICP

TABELA 3
Razão de chances (*odds ratio* – OR) para fluxo fracionado de reserva do miocárdio pós-intervenção coronária percutânea (ICP) < 0,90 com intervalo de confiança de 95% (IC 95%)

	OR	IC 95%	Valor de P
Artéria descendente anterior	11,9	6,4-23,2	< 0,01
Número de stents por lesão	0,8	0,3-2,3	0,69
Diâmetro médio do stent	0,7	0,3-1,4	0,32
DR pré-ICP	0,3	0,03-2,9	0,33
DLM pré-ICP	15,8	0,08-329	0,30
% Estenose pré-ICP	57,2	0,08-752	0,56
DR pós-ICP	0,7	0,07-7,8	0,81
DLM pós-ICP	0,8	0,08-8,4	0,89

DR = diâmetro de referência; DLM = diâmetro luminal mínimo.

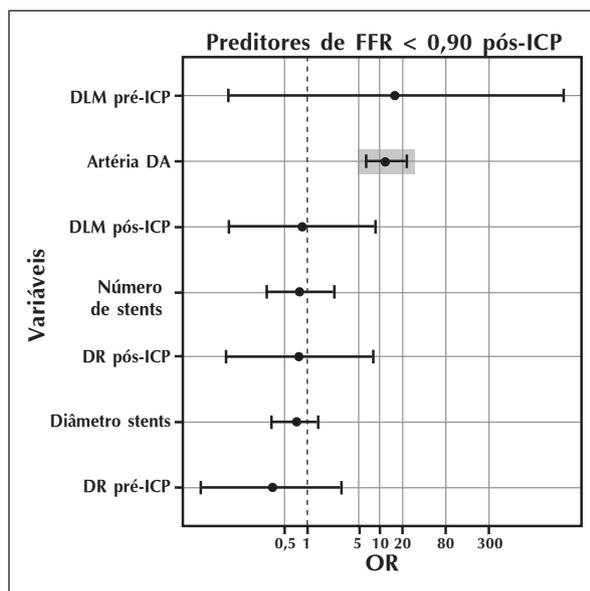


Figura 2. Razão de chances (*odds ratio* – OR) determinada pela análise multivariada por regressão logística. Nota-se que apenas o tratamento da artéria descendente anterior (DA) é preditor independente significativo de um fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) < 0,90 (OR = 12,1; IC 95% 6,5-23,4; P < 0,01). DLM = diâmetro luminal mínimo; DR = diâmetro de referência.

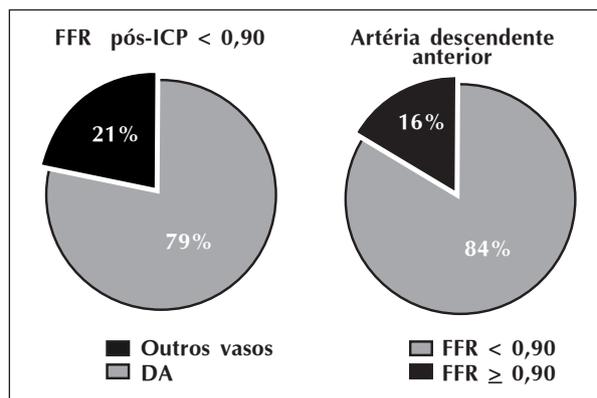


Figura 3. Distribuição, em percentagens, das lesões tratadas na artéria descendente anterior (DA) de acordo com o fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) e do FFR pós-ICP de acordo com a artéria tratada (DA vs. outros vasos).

com implante de stents não farmacológicos e seguidos durante 6 meses, mostrou um índice global de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) de 10,2%. No entanto, quando se separaram os pacientes de acordo com seu FFR pós-stent, notou-se que aqueles cujo FFR era $\geq 0,90$ apresentaram taxas de ECAM de apenas 6,2%, enquanto que, nos que mostravam FFR pós-stent $< 0,90$, a taxa de ECAM foi de 20,3% ($P < 0,001$). Em 6% dos pacientes, o FFR pós-stent foi $< 0,80$ e, nesses pacientes, a taxa de eventos alcançou a cifra de 29,5%. Em outras palavras, quanto maior o FFR pós-stent, menor a taxa de eventos tardios e vice-versa. A obtenção de um FFR pós-stent menor do que o ideal pode ser explicada, resumidamente, de três maneiras: (1) implante subótimo do stent não detectado pela angiografia, que poderia ser reconhecido e corrigido com o emprego da ultrassonografia intracoronária; (2) a presença de um gradiente persistente ao longo do segmento tratado por stent indica padrão de fluxo anormal naquele local, com tensões de corte (*shear stress*) baixas e heterogêneas, o que pode favorecer o processo da reestenose, apesar do bom resultado anatômico;¹³ (3) a medida do FFR pós-ICP não apenas aponta anormalidades no local tratado, mas também ao longo do restante do vaso.¹⁴ Embora não detectável pela angiografia ou mesmo pela ultrassonografia, uma doença “difusa” pode ser responsável pela maior taxa de eventos no grupo FFR $< 0,90$.

Nosso estudo levanta a possibilidade de que um FFR pós-ICP subótimo ($< 0,90$) é consequência da abordagem de vasos com doença aterosclerótica difusa e aponta a artéria DA como o sítio mais comum da ocorrência desse padrão fisiológico anormal. Infelizmente, o aspecto angiográfico do vaso nem sempre permite inferir a presença desse tipo de doença, como já foi demonstrado.^{14,15}

O advento dos stents farmacológicos, utilizados nos estudos FAME 1 e 2,^{8,9} diminuiu a importância da

mensuração do FFR pós-ICP, pois o índice de eventos cardíacos adversos tardios com o uso desses stents é muito baixo. Mesmo assim, não se têm dados a respeito do FFR após o implante de stents farmacológicos e seu impacto na evolução clínica dos pacientes tratados, comparando aqueles cujo FFR normalizou aos que demonstraram ainda alguma isquemia residual. Além disso, o uso de stents farmacológicos não é a realidade em nosso país, onde a maior parte dos pacientes submetidos à ICP recebem stents não farmacológicos, os únicos subvencionados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Registros do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)¹⁶ mostram que, em 2008, ocorreram cerca de 47 mil internações no SUS para realização de ICP e que a tendência desse número é crescer.

Nesse contexto, nosso estudo tem grande importância, pois a medida do FFR pós-ICP poderia identificar pacientes nos quais o resultado fisiológico pós-ICP não foi adequado, os quais mereceriam acompanhamento clínico mais de perto e a utilização de todo o arsenal terapêutico disponível, de modo a minimizar o risco de eventos tardios.

Existem algumas limitações no presente estudo: em primeiro lugar, trata-se de estudo retrospectivo, não randomizado e no qual não foi realizado seguimento clínico dos pacientes. No entanto, o objetivo do estudo foi identificar as variáveis preditoras de isquemia miocárdica pós-ICP, e não avaliar a evolução clínica desses pacientes. Desse modo, nosso estudo presta-se mais a gerar hipóteses a serem investigadas do que propriamente a tirar conclusões clínicas e recomendar condutas. Em segundo lugar, não foram utilizados stents farmacológicos na população tratada, o que diminui, como citado anteriormente, a importância da avaliação fisiológica pós-ICP. Como a prática corrente em 90% das ICP realizadas no Brasil é o implante de stents não farmacológico, acreditamos que nosso estudo reflete adequadamente, sob esse aspecto, nossa prática clínica.

CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que a única variável clínica ou angiográfica que pode prever adequadamente o fluxo fracionado de reserva do miocárdio pós-implante de stent foi o vaso tratado. O tratamento da artéria descendente anterior associou-se a um fluxo fracionado de reserva do miocárdio pós-intervenção coronária percutânea $< 0,90$ na maior parte dos casos, o que poderia resultar numa evolução clínica desfavorável nesse grupo de pacientes, devendo tal achado ser investigado adequadamente em ensaios clínicos futuros.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, 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):2037-43.
2. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
3. Pijls NH, Van Gelder B, Van Der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11): 3183-93.
4. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92(1):39-46.
5. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8.
6. Bech GW, Pijls NH, De Bruyne B, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-34.
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
8. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-84.
9. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
10. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon W, et al.; Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multi-center registry. *Circulation*. 2002;105(25):2950-4.
11. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-93.
12. Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation*. 1985;71(2):280-8.
13. Wentzel J, Krams R, Schuurbiers JCH, Oomen JA, Kloet J, van Der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation*. 2001;103(13):1740-5.
14. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech GJ, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
15. SantAnna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Diffuse atherosclerotic disease unmasked by invasive physiologic assessment of coronary flow. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(2):135-7.
16. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) [Internet]. Brasília; 2009 [citado 2013 set. 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/piuf.def>