

CAPÍTULO 18

APLICAÇÕES CLÍNICAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

Claudio Alves Senne;
Guilherme Ruiz Polatto;
Livia Huck;
Mariana de Paula Peres;
Renan Murilo Dias de Moraes;
Renato Cabral de Paula;
Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza;
Tiago Cherbo;
Delfino da Costa Machado Filho.

RESUMO

A reserva de fluxo fracionário (FFR) é uma importante medida de avaliação da gravidade da obstrução coronariana e para a tomada de decisões terapêuticas, principalmente, em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Esse parâmetro indica a capacidade de o vaso sanguíneo fornecer fluxo sanguíneo adequado ao músculo cardíaco durante o estresse induzido pelo exercício ou agentes farmacológicos. A determinação da FFR é frequentemente realizada durante um procedimento de cateterismo cardíaco, onde um fio sensor é inserido no vaso coronário para medir as pressões distais e proximais à estenose. A relação entre essas pressões, quando o vaso está em repouso e quando é submetido a estresse, fornece o valor da FFR. Seu valor normal é considerado igual ou superior a 0,80, indicando que o vaso é capaz de fornecer fluxo sanguíneo adequado ao músculo cardíaco. Valores de FFR abaixo de 0,80 sugerem que a estenose está restringindo o fluxo sanguíneo e podem justificar intervenções coronárias invasivas, como angioplastia com ou sem colocação de stents. A utilidade da FFR vai além da simples visualização anatômica das obstruções coronarianas. Estudos demonstraram que a orientação terapêutica com base na FFR pode resultar em melhores desfechos clínicos em comparação com a avaliação anatômica convencional. Além disso, avanços tecnológicos têm permitido o desenvolvimento de sistemas de FFR sem fio e guias de pressão mais avançados, tornando o procedimento mais acessível e preciso.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana. Circulação coronariana. Hemodinâmica. Estresse fisiológico. Angiografia coronária.

1. FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

Complexa, função cardíaca é altamente dependente da manutenção e modulação do fluxo sanguíneo coronariano. O miocárdio, particularmente o subendocárdio, é o tecido com as maiores demandas aeróbicas basais do corpo – equivalente a 8 a 10 ml de O₂/min/100 g vs. a 0,15 ml de O₂/min/100 g no músculo esquelético. Os três principais determinantes dessa demanda são o estresse da parede, o estado inotrópico e a frequência cardíaca^{1,2}.

O fluxo sanguíneo coronariano é influenciado pela compressão extravascular. Ao longo do ciclo cardíaco, variações na pressão intramiocárdica e intracavitária alteram drasticamente a resistência vascular coronariana. O fluxo sanguíneo coronariano é modulado por variações na resistência do leito vascular. Enquanto o fluxo sanguíneo é predominantemente diastólico na artéria coronária esquerda, na artéria coronária direita também há fluxo sanguíneo sistólico, devido à baixa compressão extravascular exercida pelo ventrículo direito e átrios^{3,4}.

Durante a sístole cardíaca, o fluxo retrógrado ocorre no artérias coronárias e o fluxo anterógrado nas veias coronárias. Como resultado da compressão extravascular resultante da sístole, o leito vascular microcirculatório e intramural se esvazia em duas direções – retrógrada no sentido arterial e anterogradamente no sentido venoso, o que provoca uma diferença de fase de 180° no fluxo nas artérias coronárias e nos seios venosos^{1,5-7}.

Durante a diástole, parte do fluxo anterógrado preenche o leito microcirculatório intramiocárdico. Embora o fluxo sanguíneo coronariano seja fundamentalmente diastólico, durante a protodiástole o fluxo sanguíneo epicárdico e a perfusão miocárdica se dissociam, pois o fluxo sanguíneo se dissipa em um fenômeno de capacitância, à medida que o preenchimento dos ramos intramurais e a microcirculação ordenada durante a sístole são preenchidos^{5,8}.

Em circunstâncias basais, a relação entre a pressão arterial e o fluxo nas artérias coronárias não são lineares. Se a única situação considerada for análoga à da diástole média final, ou seja, uma situação em que a compressão extravascular é mínima e constante e não há variações na condutância coronária, o fluxo sanguíneo coronário permanece estável numa ampla faixa de pressões. Esse fenômeno é denominado autorregulação coronariana, sendo resultado do tônus miogênico intrínseco, resposta das células musculares lisas das arteríolas coronárias às variações de pressão. A autorregulação coronariana só é eficaz dentro da faixa de pressões indicada: quando a pressão de perfusão cai abaixo dessa pressão, o fluxo sanguíneo coronariano diminui^{1,9-11}.

Durante a hiperemia coronariana máxima, a relação entre pressão arterial coronariana e fluxo é linear. Nesse caso, a vasodilatação completa dos vasos de resistência induzida por um estímulo hiperêmico fisiológico ou farmacológico máximo – aumento do metabolismo miocárdico – estabelece uma relação fixa entre a pressão de perfusão coronariana e o fluxo sanguíneo. A inclinação dessa relação é influenciada pela resistência do sistema: quanto menor for a inclinação (condutância), maior será a resistência do sistema¹². A relação pressão-fluxo durante a hiperemia máxima constitui um teto dos valores esperados de fluxo coronariano para diferentes pressões de perfusão¹³.

O aumento do fluxo sanguíneo – desde a autorregulação até a situação de hiperemia máxima – é um indicador do estado funcional do sistema coronariano. Esse conceito constitui a reserva de fluxo coronariano, um indicador funcional do estado da circulação coronariana utilizado em técnicas diagnósticas⁹⁻¹¹. Em condições normais, a reserva coronariana é transmuralmente heterogênea: no subendocárdio, ela é menor, pois há um maior grau basal de vasodilatação arteriolar como resultado de maiores necessidades metabólicas subendocárdicas².

A presença de estenose epicárdica causa uma perda de energia associada ao fluxo sanguíneo, que é expressa como uma queda na pressão de perfusão efetiva. As estenoses provocam dois tipos de resistência, uma relacionada com o atrito (f) e outra relacionada com a turbulência e a dispersão do fluxo sanguíneo após a passagem da(s) estenose(s). O gradiente de pressão transtenótica (P) tem relação não linear com as componentes f e s e fluxo (Q), de acordo com a expressão $P=fQ+sQ^2$ ^{13,14}.

Os componentes resistivos de atrito e turbulência são influenciados pelas características do sangue (viscosidade e densidade) e da geometria da estenose – correspondente à redução da área luminal, do comprimento e dos ângulos de entrada e saída^{13,14}. A complexa interrelação entre esses fatores contrasta com a simplicidade dos índices de gravidade angiográfica comumente utilizados na prática clínica, como, por exemplo, a porcentagem do diâmetro luminal, e revela as limitações da angiografia para avaliar as repercussões funcionais da estenose¹⁵.

A autorregulação coronariana compensa a queda da pressão arterial causada pela estenose, com o objetivo de manter o fluxo sanguíneo coronariano contínuo. O mecanismo de autorregulação – que em condições fisiológicas ajusta a resistência microcirculatória às necessidades energéticas do miocárdio – tem função compensatória crônica em resposta à queda da pressão intracoronária secundária à estenose. À medida que a estenose aumenta em gravidade, a vasodilatação arteriolar sustentada compromete cada vez mais a função autorreguladora para manter um fluxo sanguíneo miocárdico adequado. A função compensatória da autorregulação coronariana em um vaso estenótico, portanto, ocorre em decorrência da redução da reserva coronariana. A princípio, a reserva coronária

comprometida é evidente no subendocárdio, onde a vasodilatação arteriolar basal é maior devido às maiores demandas energéticas¹⁵.

O efeito hemodinâmico de uma estenose se manifesta com a menor inclinação da relação pressão-fluxo. A utilidade diagnóstica do conceito de reserva coronariana é resultado desse achado. O aumento potencial no fluxo sanguíneo coronariano desde uma determinada pressão basal até a hiperemia máxima – ou seja, a reserva coronariana – diminui na presença de estenose. Este efeito é quantificável em termos absolutos se estiverem disponíveis medições no início do estudo e na hiperemia. Como os leitos vasculares adjacentes apresentam reserva coronariana conservada, a indução de hiperemia máxima também tende a aumentar a heterogeneidade da perfusão miocárdica constituindo a base para diferentes técnicas diagnósticas¹⁵.

Nesse sentido, os vasodilatadores arteriais puros – adenosina, papaverina, dipiridamol – administrados sistemicamente, potencializam a heterogeneidade da perfusão miocárdica regional e transmural, induzindo o fenômeno de roubo quando os vasos das camadas epicárdicas se dilatam. A dobutamina esgota a reserva coronária no vaso estenótico como resultado do aumento metabólico da demanda miocárdica – elevando a contratilidade e o consumo de oxigênio miocárdico mais do que o exercício físico – e induz a vasodilatação da microcirculação. Por exemplo, doses de 30-40 µg/kg/min produzem vasodilatação coronariana semelhante à da adenosina administrada sistemicamente. O exercício físico, por sua vez, é o estímulo mais fisiológico, pois combina estímulos metabólicos com modulação neural da circulação coronariana¹⁶.

A disfunção microcirculatória também se manifesta pela menor inclinação da relação pressão-fluxo. Isso é importante para a correta interpretação das técnicas diagnósticas baseadas na reserva coronariana e explica o desenvolvimento de métodos de avaliação específica da resistência epicárdica e microcirculatória¹⁷⁻²⁰. Muitas entidades clínicas que causam remodelamento da microcirculação coronariana participam do desenvolvimento de estenoses epicárdicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo e hipercolesterolemia, assim como vasculopatia de transplante cardíaco²⁰.

Da mesma forma, a resistência microcirculatória pode aumentar em relação à estimulação alfa-adrenérgica, como, por exemplo, em relação ao exercício físico ou estresse mental, durante isquemia miocárdica aguda, ou como resultado de microembolização, incluindo agregados plaquetários ou trombóticos, partículas resultantes de aterectomia rotacional^{21,23}. Outro aspecto importante para técnicas diagnósticas é que a disfunção microcirculatória reduz o gradiente de pressão transtenótica em uma estenose epicárdica que depende do fluxo sanguíneo coronariano. Este fenômeno pode levar a uma interpretação incorreta de testes diagnósticos baseados na fórmula de Bernouilli ou na medição do gradiente translesional, comprovando a relevância dos testes que permitem uma avaliação

independente da gravidade de uma estenose epicárdica e do estado de microcirculação²⁴.

2. DEFINIÇÕES E CONCEITOS DE RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

A reserva de fluxo fracionário (FFR) é definida como a razão entre o fluxo hiperêmico no território miocárdico índice e o fluxo hiperêmico no mesmo território, no caso hipotético de que o vaso epicárdico estivesse completamente normal. A FFR se baseia no princípio de que durante a hiperemia máxima, a relação pressão-fluxo na árvore coronária torna-se linear. Isso possibilita a utilização de um gradiente de pressão para avaliar a gravidade da estenose em termos de comprometimento do fluxo. Assim, quando a relação pressão-fluxo é linear, a relação entre duas pressões coronárias é idêntica à razão entre os fluxos coronários correspondentes a essas pressões. Este conceito se aplica à pressão proximal e distal a uma estenose. A FFR, portanto, representa a fração do fluxo máximo que é mantida apesar da presença da estenose ou o fluxo máximo expresso como fração do seu valor normal²⁵⁻²⁷.

De forma mais simples, o fluxo sanguíneo miocárdico máximo normal (QN) é dado por $QN = (Pa - Pv)/R$, onde R é a resistência miocárdica na vasodilatação máxima, enquanto Pa e Pv representam a pressão aórtica média e a pressão venosa central média, respectivamente. Na presença de estenose, o fluxo sanguíneo máximo real corresponde a $Q = (Pd - Pv)/R$ onde Pd representa a pressão coronária distal hiperêmica. Como o leito vascular miocárdico está vasodilatado ao máximo, sua resistência é mínima e constante. Portanto, a FFR definiu Q/QN , correspondendo a $FFR = Pd - Pv/Pa - Pv$ onde Pa, Pd e Pv representam a pressão média aórtica, coronariana distal e venosa central, obtida na hiperemia coronariana máxima²⁸⁻³².

Esta equação pode ser ainda mais simplificada para: $FFR = Pd/Pa$ durante hiperemia máxima. Supondo que um sistema constituído por uma artéria coronária e seu miocárdio dependente estudado na vasodilatação máxima, correspondendo à hiperemia coronariana e miocárdica máxima quando a resistência miocárdica é mínima (e, portanto, constante) e o fluxo sanguíneo é proporcional à pressão motriz. Na ausência de estenose coronária, a pressão de perfusão sobre o miocárdio seria de 100 mmHg²⁸⁻³². Na presença de estenose coronariana, resultando em gradiente hiperêmico de 30 mmHg, a pressão de perfusão diminui para 70 mmHg. Portanto, o fluxo sanguíneo máximo atingível para o miocárdio na presença de estenose é de apenas 70% do fluxo máximo normal. Nesse caso, a FFR do miocárdio suprida por esta artéria é de 70% ou 0,7. Assim, a FFR é definido como a razão entre o fluxo hiperêmico no território miocárdico índice e o fluxo hiperêmico nesse mesmo território no caso hipotético de o vaso epicárdico estar normal^{33,34}.

Em outras palavras, a FFR expressa o fluxo sanguíneo hiperêmico máximo no território miocárdico como uma fração do seu valor normal, ou mais simplesmente, ela expressa a extensão em que o fluxo sanguíneo miocárdico máximo é limitado pela presença de uma estenose epicárdica. Por exemplo, se a FFR for 0,60, significa que o fluxo sanguíneo miocárdico máximo atinge apenas 60% do seu valor normal. Importante destacar, que a FFR é independente da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade com um valor normal inequívoco de 1,0^{34,35}.

A princípio, a FFR foi denominada FFR miocárdico (FFRmyo), pois esse índice leva em consideração a contribuição do fluxo colateral e, conseqüentemente, expressa a FFR para um determinado território miocárdico. O termo FFR coronário (FFRcor) se refere à razão entre o fluxo sanguíneo máximo na artéria coronária alvo e o fluxo sanguíneo máximo hipotético na mesma artéria na ausência de estenose. Seu cálculo requer a exclusão de contribuições para o fluxo sanguíneo miocárdico que não seja o vaso coronário principal, como colaterais coronárias ou enxerto de bypass. Portanto, FFRcor é definida como $(P_d - P_w)/(P_a - P_w)$, onde P_a representa a pressão aórtica média, P_d representa a pressão coronária distal média e P_w pode ser considerada a pressão de cunha coronária, que é assumida como um estimativa do fornecimento de fluxo colateral e é medida na oclusão coronária. A diferença entre FFRmyo e FFRcor representa a contribuição do fluxo colateral para a perfusão miocárdica total, conhecida como fluxo colateral fracionado. Como a FFRmyo reflete a contribuição anterógrada e colateral para a perfusão miocárdica máxima, é o índice de fluxo mais importante do ponto de vista clínico e por esse motivo ganhou a definição FFR³³⁻³⁶.

2.1 LIMITAÇÕES POTENCIAIS DO FFR

Devido à sua facilidade de uso, a FFR é cada vez mais utilizada em todo o mundo. Porém, algumas limitações potenciais são relacionadas às bases sobre as quais a FFR foi desenvolvida. Primeiramente, a relação pressão-fluxo real na hiperemia não é linear, mas na verdade curvilínea, ou seja, é linear incremental na faixa fisiológica de pressões de perfusão, mas tem uma interceptação de pressão diferente de zero, pois o fluxo sanguíneo coronário cessa a uma pressão de perfusão de aproximadamente 20 mmHg³⁷.

A contrapressão venosa, o fluxo colateral, a capacitância epicárdica – que descreve o efeito do armazenamento de sangue nos vasos epicárdicos durante a sístole e sua subsequente descarga nos vasos subendocárdicos durante a diástole – e a complacência intramiocárdica contribuem para a pressão de interceptação³³. A pressão venosa foi subtraída da pressão aórtica e coronariana distal na validação experimental da FFR. Porém, essa correção não é frequentemente realizada na prática clínica diária, pois a pressão venosa costuma ser muito baixa e sua influência é,

consequentemente, considerada insignificante em comparação com os demais determinantes do intercepto pressórico diferente de zero³⁸.

Em pacientes com disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca, a contribuição da pressão venosa deve ser levada em consideração. Como mencionado, o mesmo grau de estenose pode produzir resultados diferentes de FFR na presença de disfunção microvascular, pois pode reduzir o gradiente de pressão, levando à superestimação do FFR e à subestimação da gravidade da estenose³⁸.

Essa possibilidade deve ser considerada quando há suspeita de disfunção microvascular, devido ao agrupamento de muitos fatores de risco, incluindo diabetes ou em pacientes com síndrome coronariana aguda, onde a microcirculação pode ser afetada³⁹. Curiosamente, a reserva de fluxo coronário (CFR) e o FFR podem ser discordantes em um cenário com FFR normal ($> 0,80$), mas reserva de fluxo coronário reduzida ($< 2,0$), devido à disfunção microvascular (FFR falso-negativo suposto)⁴⁰⁻⁴³. Este grupo de pacientes parece apresentar um alto risco de eventos cardiovasculares no acompanhamento de longo prazo^{44,45}.

Menos comumente, a reserva de fluxo coronariano pode ser normal, mas a FFR anormal em decorrência de um grande aumento (supernormal) no fluxo na presença de estenose moderada, levando a maior gradiente e valores mais baixos de FFR (FFR falso-positivo suposto)^{44,45}. O roubo coronário, por sua vez, pode ocorrer quando um vaso colateral fornecedor é estenose⁴⁶.

Nesse cenário, a pressão distal será menor devido ao fenômeno de roubo. Na verdade, quando a resistência distal no território do segundo vaso diminui, como, por exemplo, após a administração de um estímulo vasodilatador, o fluxo sanguíneo aumenta e, como resultado, a pressão coronariana distal diminui, resultando em uma menor pressão de perfusão sobre as colaterais e diminuição do fluxo colateral para território da primeira artéria, levando a maiores gradientes transtenóticos e menores valores de FFR. Teoricamente, a infusão de vasodilatadores por via intracoronária no vaso interrogado deveria levar a uma FFR mais elevada, uma vez que a pressão distal não será reduzida pelo roubo coronário e a contribuição da pressão colateral será mantida. Porém, faltam estudos nessa área⁴⁶.

2.2 VALIDAÇÕES DE FFR E LIMIARES ISQUÊMICOS

A FFR foi validada por sua precisão na identificação de estenoses coronárias associadas à isquemia miocárdica reversível detectada por testes de estresse não invasivos⁴⁷. Inicialmente, um valor de corte de FFR de 0,66 foi proposto por De Bruyne et al⁴⁸, pois esse valor refletia com mais precisão os resultados do teste eletrocardiográfico de tolerância ao exercício, com sensibilidade e especificidade associadas de aproximadamente 86%.

Posteriormente, Pijls et al³³ sugeriram um segundo valor de corte de 0,74 com base na comparação da FFR com a isquemia induzível durante o teste de estresse. Porém, nesse estudo os pacientes só foram incluídos se o

teste de estresse positivo estivesse associado à presença de doença uniaxial e o teste de estresse fosse negativo após tratamento bem-sucedido da estenose com angioplastia com balão. A partir daí, foi proposto um valor de corte de 0,75, como resultado da comparação multitestes com testes eletrocardiográficos de tolerância ao exercício, ecocardiografia sob estresse e imagens de perfusão miocárdica⁴⁹. Esse valor de corte foi adotado no primeiro ensaio de tomada de decisão usando FFR, o estudo DEFER⁵⁰.

Outros estudos não conseguiram reproduzir a alta acurácia diagnóstica do ponto de corte de 0,75 FFR observado por Pijls et al no teste de tolerância ao exercício e no estudo multiteme (97% e 93%, respectivamente)^{33,49}. No entanto, muitos estudos não incluíram pacientes com alívio documentado da isquemia após uma revascularização bem-sucedida, mas simplesmente correlacionaram testes não invasivos com valores de FFR. Isso pode ter influenciado a precisão da FFR ao inscrever pacientes com isquemia falso-positiva durante testes de estresse não invasivos. Uma FFR < 0,75 tem especificidade de 100%, sensibilidade de 88%, valor preditivo positivo de 100% e precisão geral de 93% para isquemia. Porém, para melhorar a sensibilidade (>90%) com o objetivo de obter mais resultados falsos positivos e menos especificidade, ensaios de FFR em grande escala mudaram o ponto de corte para realizar intervenção coronária percutânea (ICP) para 0,80⁵¹.

Ao utilizar esse ponto de corte, o resultado clínico foi melhorado pela FFR tanto nos estudos FAME como nos estudos FAME 2^{51,52}. No entanto, o conceito de um ponto de corte fixo foi desafiado por uma meta-análise, sugerindo que a FFR demonstra uma relação contínua e independente com resultados subsequentes, com lesões com valores mais baixos de FFR recebendo maiores benefícios absolutos da revascularização⁵³. Importante destacar que a FFR tem alta reprodutibilidade, como mostrado em um estudo com medição seriada da FFR em 325 pacientes nos quais a FFR foi medida duas vezes em um intervalo de 10 minutos (R de correlação = 0,983)⁵⁴.

3. OBTENÇÃO DA RESERVA DE FLUXO FRACIONÁRIO

Atualmente, a medição do FFR requer cateterismo cardíaco. O método mais comum é usar um fio de pressão de 0,014 polegadas, que contém um transdutor de pressão com um sensor piezoelétrico a uma distância fixa na extremidade distal do fio. A anticoagulação é administrada, semelhante aos protocolos de intervenção coronária percutânea (ICP)⁵⁵⁻⁵⁹.

Inicialmente, as pressões medidas a partir da ponta do cateter-guia e do transdutor de pressão no fio de pressão são equalizadas na aorta ascendente. Após o encaixe do segmento arterial coronário que será avaliado com o cateter-guia, o fio de pressão é avançado por meio de uma lesão coronária estenótica. Após induzir um estado de hiperemia máxima com medicamentos vasodilatadores epicárdicos e microvasculares, as leituras de pressão pelo cateter-guia (pressão arterial aórtica) e do transdutor de fio de

pressão de ponta distal são registradas simultaneamente, fornecendo tanto as leituras de pressão instantânea quanto os valores médios⁵⁵⁻⁵⁹.

É tomado cuidado durante a medição para desencaixar o cateter-guia das artérias coronárias. A menor relação média da pressão distal-aórtica registrada determina o valor da FFR para o segmento arterial estudado. Uma proporção completamente normal é 1. Uma FFR de 0,7 indica que a reserva relativa do fluxo sanguíneo miocárdico nessa distribuição coronária é 70% do que seria se fosse completamente normal⁵⁵⁻⁵⁹.

Um retrocesso do fio pode ser realizado para determinar o comprimento e a localização espacial exata da diminuição da pressão. Isso ajuda a verificar se não ocorreu nenhum desvio eletrônico enquanto as pressões foram registradas. No cenário de múltiplas lesões seriadas, o fio é colocado além da lesão mais distal e, da mesma forma, um recuo pode determinar a contribuição relativa de cada lesão. O significado fisiológico de uma lesão em outro segmento arterial coronário pode ser determinado pela repetição da medição da FFR^{60,61}.

4. INDICAÇÕES E APLICAÇÕES DA FFR

A FFR pode ser usada tanto na doença arterial coronariana (DAC) estável quanto na síndrome coronariana aguda (SCA), embora a indicação direta seja diferente. Além disso, pode ser útil como preditor de eventos cardiovasculares e na avaliação da relevância hemodinâmica de uma ponte miocárdica⁶².

4.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FFR

A angiografia coronária invasiva (ACI) com FFR é o padrão atual para diagnosticar DAC hemodinamicamente significativa e determinar a necessidade de revascularização. A FFR está indicada em todos os pacientes com lesões coronárias intermediárias visíveis durante a ACI, que é definida como uma estenose de 40 a 90% pelas diretrizes europeias. As diretrizes se baseiam em vários ensaios publicados nas últimas décadas⁶²⁻⁶⁴. O estudo DEFER⁵⁰ foi o primeiro a avaliar o impacto clínico da revascularização guiada por FFR em pacientes com estenoses intermediárias. Seus resultados mostraram que a intervenção coronária percutânea (ICP) para estenose, com valores de FFR <0,75, melhora a angina de peito e os sintomas associados.

O segundo ensaio sobre tratamento guiado por FFR foi o FAME⁶⁵. Verificou-se que o tratamento guiado por FFR, utilizando um valor de corte diferente de 0,80, está associado a uma redução significativa em procedimentos invasivos e eventos cardíacos adversos maiores (MACE) – composto de morte, infarto do miocárdio e revascularização repetida – até 2 anos após a ICP em comparação com o tratamento guiado por ACI. O ensaio FAME-2 foi desenvolvido para determinar se essa diferença poderia ser atribuída à estratégia guiada por FFR, mas foi encerrado prematuramente. Foi observado um número inaceitavelmente maior de MACE no grupo terapia médica otimizada (OMT), impulsionado pela alta incidência de procedimentos

urgentes de revascularização⁶⁶. Esses resultados foram confirmados após 5 anos de acompanhamento⁶⁷.

Para pacientes sem DAC hemodinamicamente significativa, a adição de ICP à OMT não leva a uma redução adicional de MACE⁶⁸. Além disso, a carga anatômica residual da doença não foi associada à falência do vaso alvo 2 anos após a ICP⁶⁴. O estudo DEFER mostra, após 15 anos de acompanhamento, que os pacientes nos quais a ICP foi adiada com base na FFR não significativa tiveram menos infartos do miocárdio do que os pacientes que receberam ICP apesar da FFR não significativa. Estes resultados sugerem que a ICP de lesões funcionalmente não significativas, na realidade, piora os resultados a longo prazo⁶⁹.

Vários estudos avaliaram o uso da FFR para orientação do tratamento em estenoses intermediárias do tronco da coronária esquerda (TCE) para decidir entre revascularização cirúrgica e OMT. Esses estudos descobriram que a revascularização – geralmente por cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) nesses estudos – pode ser adiada com segurança para pacientes com valores de FFR >0,80. Nenhuma diferença foi encontrada nas taxas de sobrevida entre pacientes com FFR >0,80 tratados com OMT e pacientes com FFR ≤0,80 que submetidos à CABG. A FFR é uma ferramenta segura e útil no processo de tomada de decisão em relação às estenoses do TCE, sendo recomendada para pacientes com estenoses intermediárias do TCE para evitar procedimentos desnecessários de revascularização^{70,71}.

4.2 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

A ICP é a estratégia de revascularização mais rápida e disponível, sendo, portanto, o método de escolha em pacientes com SCA⁷². A FFR não é recomendada como estratégia de avaliação funcional da lesão culpada. Detritos microcirculatórios após a lesão culpada causam resistência elevada da microvasculatura e geram uma falsa elevação do valor FFR⁷³. A FFR, porém, é necessária para a avaliação de lesões adicionais na presença de doença multiarterial (DMV)⁷⁴.

Os estudos PRAMI⁷⁵, COMPLETE⁷⁶ e CvLPRIT⁷⁷ mostraram que a revascularização completa de todas as estenoses angiograficamente significativas de pacientes com Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST (IAMCSST) levou a uma redução significativa de MACE durante o acompanhamento em comparação com o tratamento apenas da lesão culpada. Além disso, os estudos Compare-Acute⁷² e o estudo DANAMI-3-PRIMULTI⁷⁸, por sua vez, usaram uma estratégia de tratamento baseada em FFR para pacientes com IAMCSST com DMV e também encontraram menos MACE após revascularização completa, especialmente devido a revascularizações mais urgentes somente depois do tratamento da lesão culpada.

Um subestudo FAME⁷⁹ indicou que a revascularização guiada por FFR é suficiente, e a revascularização de lesões que eram apenas

angiograficamente significativas não reduziu ainda mais o risco de MACE. Com isso, as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2018 sobre revascularização recomendam a revascularização completa de todas as lesões significativas em pacientes com SCA com DMV.

4.3 FFR PÓS-ICP

A avaliação das estenoses apenas pela gravidade anatômica não é confiável e isso se estende à análise dos resultados da ICP⁸⁰. Valores ideais de FFR pós-ICP, geralmente significando $\text{FFR} \geq 0,90$, estão associados a melhores resultados, como uma menor taxa de MACE e recorrência de angina^{80,81}. Com resultados de ICP angiograficamente satisfatórios, a avaliação do FFR pós-ICP mostra valores de FFR subótimos em 30 a 65% dos pacientes e valores de FFR prejudicados ($\text{FFR} \leq 0,80$) em até 20% dos pacientes⁸⁰⁻⁸³.

Os valores de FFR pós-ICP são influenciados por vários fatores, como DAC difusa sem lesões focais, presença de lesões residuais inadequadas para ICP, trajetória inicial estreita ou curta do stent, mau posicionamento do stent ou expansão subótima, dissecção da borda e placa saliência^{80,81,83}. Além disso, a melhora do fluxo coronariano após ICP pode mostrar que outras estenoses na mesma artéria coronária também são funcionalmente significativas, especialmente lesões mais distais⁸¹.

Estudos avaliaram a prevalência e o tratamento subsequente de valores de FFR abaixo do ideal e prejudicados após ICP⁸⁰⁻⁸³. Geralmente, o tratamento é realizado por pós-dilatação ou implante de stent adicional, às vezes auxiliado por técnicas de imagem intracoronárias, como ultrassom intracoronário (USIC) e tomografia de coerência óptica (OCT)⁸¹. Embora os tratamentos adicionais, muitas vezes, melhorem o valor do FFR pós-ICP, os valores de FFR ideais são obtidos apenas em uma minoria das lesões tratadas⁸⁰⁻⁸³. Evidências limitadas estão disponíveis, enquanto o único ensaio clínico randomizado e controlado não mostrou nenhuma diferença significativa nos resultados entre a avaliação dos resultados da ICP guiada pela fisiologia e pelo FFR⁸³.

É possível que os fatores que influenciam os valores de FFR pós-ICP também sejam fatores de risco para aterosclerose futura e falência do vaso-alvo, especialmente doença coronariana difusa e lesões residuais. A causa dos valores de FFR pós-ICP abaixo do ideal e prejudicados normalmente está localizada fora do stent. Pode ser que os pacientes com maior risco de MACE futuros ou falência do vaso-alvo também tenham maior probabilidade de apresentar valores de FFR pós-ICP abaixo do ideal, independentemente de qualquer relação causal existente⁸¹.

Embora teoricamente provável, ainda não se sabe se tratamentos adicionais baseados em FFR pós-ICP subótimo ou prejudicado levam a melhores resultados a longo prazo. São necessários mais ensaios clínicos randomizados e com seguimento prolongado para avaliar esse fato. Portanto,

as evidências atualmente disponíveis não apoiam medições de FFR pós-ICP⁸¹.

4.4 FFR GLOBAL

A FFR global é definida como a soma dos valores de FFR nas três principais artérias coronárias – artéria coronária direita (ACD), artéria descendente anterior esquerda (ADA), artéria circunflexa (Cx). Um estudo retrospectivo comparou os valores globais de FFR entre pacientes dos estudos FAME sem lesões hemodinamicamente significativas. Valores globais mais baixos de FFR (<2,80) foram associados a uma taxa MACE mais alta em comparação com valores globais intermediários (2,80-2,88) e altos (>2,88), impulsionados principalmente por uma taxa maior de revascularização aguda. Não foi encontrada relação entre o resultado em 5 anos e a presença ou número de lesões angiograficamente significativas ou se os pacientes foram ou não submetidos a ICP⁸⁴.

4.5 AVALIAÇÃO DA SIGNIFICÂNCIA HEMODINÂMICA DA PONTE MIOCÁRDICA

A ponte miocárdica é uma anomalia congênita na qual parte de uma artéria coronária é coberta pelo miocárdio sobrejacente⁸⁵. Isso resulta em compressão dos vasos durante a sístole e pode causar angina e isquemia miocárdica na ausência de doença arterial coronariana^{85,86}. A ultrassonografia intravascular é o padrão para detecção de ponte miocárdica. Apenas em uma minoria de casos, a ponte pode ser identificada pelo característico efeito de ordenha durante a ACI regular^{85,87}. Como a FFR regular é baseada nas pressões médias ao longo de todo o ciclo cardíaco, e o excesso de pressão sistólica ocorre na ponte miocárdica, a FFR não é confiável. Técnicas mais recentes como a razão livre de ondas instantânea (iFR) podem superar essas limitações⁸⁸.

5. SELEÇÃO DE PACIENTES

As diretrizes atualmente recomendam a medição do FFR em todos os pacientes com lesões coronarianas intermediárias observadas durante a ACI. Porém, diversas comorbidades podem influenciar o desempenho e a segurança da FFR⁶²⁻⁶⁵.

5.1 PACIENTES IDOSOS

Com o aumento da idade ocorre um aumento da disfunção microvascular e da velocidade do fluxo coronário, levando a uma redução da pressão de perfusão coronária e do enchimento coronário diastólico. Teoricamente, isso afeta a avaliação da FFR, assim como sua precisão. Estudos demonstraram que os valores da FFR aumentam com a idade, independentemente de outros fatores, como a gravidade da estenose. A diferença entre a pressão de repouso e a pressão durante a hiperemia máxima é menor em pacientes idosos^{89,90}.

Observou-se uma FFR significativamente maior para graus semelhantes de estenose e extensão da lesão em pacientes mais velhos (>70 anos de idade) em comparação com pacientes mais jovens. Considera-se que isso possa ser atribuído à redução da resposta de hiperemia, significando redução da resposta vasodilatadora à adenosina. Essa possibilidade é apoiada por uma diminuição significativamente maior dos valores de FFR em pacientes mais jovens após a administração de doses crescentes de adenosina⁹¹. Essas diferenças podem levar ao subtratamento de lesões coronarianas em pacientes idosos quando se utiliza FFR.

Por outro lado, o possível impacto da microvasculatura doente nas medições da FFR permanece em discussão. Tem-se argumentado que a resistência miocárdica ainda deve ser mínima na presença de uma microvasculatura comprometida e, portanto, a pressão coronária deve ser proporcional ao fluxo coronário, independentemente da resposta vasodilatadora⁹².

O impacto das diferenças mencionadas nas decisões de tratamento, na condição clínica e nos eventos cardíacos adversos não foi mencionado nos estudos. Porém, um subestudo FAME identificou que, embora os valores de FFR sejam menos propensos a serem anormais em pacientes idosos para qualquer grau de estenose, a ICP guiada por FFR foi benéfica em comparação à ICP guiada por angiografia tanto para pacientes com mais de 65 anos de idade com DMV quanto para pacientes mais jovens com DMV. Portanto, o uso da orientação FFR no tratamento da DAC é atualmente recomendado em pacientes idosos⁹⁰.

5.2 DIABETES MELLITUS

Avaliar visualmente a gravidade da DAC é ainda mais desafiador em pacientes que sofrem de diabetes mellitus (DM) devido à aterosclerose difusa e acelerada. Além disso, os diabéticos sofrem mais de disfunção microvascular, levando a pressão elevada na microcirculação, o que leva a valores elevados de FFR. Por isso, a acurácia da FFR tem sido questionada em pacientes diabéticos^{93,94}. Estudos que compararam valores de FFR entre pacientes diabéticos e não diabéticos com resultados semelhantes de Análise Coronária Quantitativa (ACQ) demonstraram que a avaliação da gravidade funcional da estenose coronariana usando FFR foi confiável em pacientes diabéticos. Porém, observaram medições de FFR abaixo do ideal em pacientes diabéticos com HbA1c >7%, o que ocorre em pacientes com glicose plasmática cronicamente elevada – ou seja, DM não controlada^{93,95}.

O adiamento da ICP em diabéticos demonstrou ser seguro quando os valores de FFR indicam uma estenose hemodinâmica não significativa, mas foi relatada uma tendência a mais revascularizações da lesão-alvo⁹⁶. Uma análise secundária do estudo DEFINE-FLAIR⁹⁷ descreveu um risco 2 vezes maior de MACE para pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos, devido, principalmente, a mais infartos do miocárdio não fatais e revascularizações não planejadas. Não foi observada interação significativa

entre a estratégia de revascularização e a presença de diabetes para risco de morte, morte cardiovascular e revascularização não planejada.

5.3 HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Efeitos crescentes e decrescentes nos valores medidos de FFR foram observados em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na precisão da FFR. Com base na teoria hemodinâmica, deveria haver uma relação inversa entre a massa do miocárdio suportada por um segmento coronário e o valor da FFR desse segmento, onde uma estenose semelhante produz um valor de FFR mais baixo na presença de uma massa miocárdica maior^{98,99}.

Foi demonstrado que uma estenose em um segmento coronário que suporta uma grande quantidade de miocárdio tem maior probabilidade de ter um valor FFR $\leq 0,80$ do que uma estenose de grau semelhante em um segmento que suporta uma pequena quantidade de miocárdio. Esses achados apoiam a teoria hemodinâmica, embora esta não tenha sido avaliada em pacientes com HVE grave⁹⁸.

Por outro lado, a HVE está associada à disfunção microvascular e à diminuição do fluxo coronariano. A disfunção diastólica, presente em algum grau na HVE, leva ao aumento da compressão extravascular da microcirculação e, portanto, eleva a FFR. Esses fatores podem equilibrar os efeitos uns dos outros, explicando por que vários estudos que investigaram o impacto da HVE na FFR não encontraram diferença entre pacientes com e sem HVE^{99,100}.

5.4 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA PREJUDICADA

A maioria dos estudos sobre a combinação de insuficiência cardíaca e DAC foi realizada em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. A revascularização bem-sucedida em pacientes com cardiomiopatia isquêmica baseada em DAC não tratada pode melhorar a função ventricular esquerda (FVE) e o prognóstico, especialmente quando há presença de miocárdio hibernante. As diretrizes sugerem uma abordagem semelhante em relação à avaliação da gravidade da DAC em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁰¹. Porém, existe uma preocupação de que a FFR seja menos precisa em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida. Isso se baseia nos possíveis efeitos que o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, a elevação da pressão venosa e a redução da massa de miocárdio viável poderiam ter sobre a pressão e o fluxo coronários¹⁰².

Uma subanálise do estudo FAME, comparando pacientes com FEVE preservada com aqueles com FEVE $<50\%$ e subsequentemente $<40\%$, não mostrou nenhum impacto da FEVE reduzida no valor da FFR, com exceção de estenose grave ($>90\%$) no segmento medido. A redução de MACE e de seus componentes individuais no braço guiado por FFR foi semelhante para

pacientes com FEVE reduzida em comparação com aqueles com FEVE preservada¹⁰².

Além disso, o tratamento guiado por FFR foi associado a taxas mais baixas de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE) e procedimentos de tratamento menos invasivos. Os pacientes foram submetidos com mais frequência a ICP em vez de CABG e foram mais frequentemente adiados para OMT¹⁰³. Também foi demonstrado que as diferenças nos valores de FFR em pacientes com pressões atriais direitas elevadas tiveram impacto clínico insignificante e geralmente estavam dentro dos limites da repetibilidade teste-reteste¹⁰⁴.

5.5 ESTENOSE GRAVE DA VÁLVULA AÓRTICA

Como a DAC é comum em pacientes com estenose aórtica grave, recomenda-se angiografia coronariana antes da troca valvar para avaliar se a revascularização é necessária. A precisão das medições de FFR em pacientes com estenose aórtica grave não é clara. Considera-se que as pressões ventriculares mais elevadas, as pressões aórticas mais baixas, o fluxo coronário mais baixo e a disfunção microvasculatória que estão associadas à estenose aórtica afetam os valores do FFR. Além disso, a estabilidade hemodinâmica em pacientes com estenose aórtica grave é frágil, o que pode fazer com que os profissionais médicos evitem o uso de medicação vasoativa e medidas invasivas de pressão intracoronária¹⁰⁵.

O uso de FFR em pacientes com estenose valvar aórtica está associado à redução da gravidade da DAC, a mais procedimentos de revascularização com ICP em vez de revascularização miocárdica e adiamento da troca valvar. A CABG guiada por FFR em pacientes com estenose aórtica está associada a menos enxertos venosos e menos anastomoses. As taxas de MACE após 5 anos de acompanhamento parecem ser comparáveis para orientação por FFR e orientação por angiografia em pacientes com estenose aórtica¹⁰⁶. Geralmente, em pacientes com valores de FFR $\leq 0,80$ pré-implante transcater de válvula aórtica (TAVI), indicando estenose hemodinamicamente significativa, a FFR tende a ser ainda menor após o procedimento. Para pacientes com valores de FFR $>0,80$ pré-TAVI, a FFR tende a aumentar após o procedimento¹⁰⁷.

As alterações do FFR após TAVI parecem ser ligeiras, mas valores limítrofes negativos podem se tornar positivos após TAVI em uma minoria de pacientes e vice-versa. Um estudo comparando os valores de FFR pré e pós-TAVI descobriu que os valores negativos de FFR pré-TAVI se tornaram positivos pós-TAVI em 6% dos pacientes, e os valores limítrofes positivos de FFR (0,75–0,80) pré-TAVI se tornaram negativos após TAVI em 5% dos pacientes. Porém, também foi encontrada uma diminuição do FFR pós-TAVI com redução adicional após acompanhamento de longo prazo, atribuída ao aumento da velocidade do fluxo coronariano hiperêmico¹⁰⁷.

6. IMPACTO DO FFR NA ESTRATÉGIA DE REVASCULARIZAÇÃO

A vantagem de uma estratégia de revascularização guiada por FFR em comparação com a revascularização guiada por ICA foi comprovada por grandes ensaios randomizados. Para a CABG, porém, o benefício da orientação da FFR ainda é controverso. Além disso, algumas lesões são mais difíceis de abordar para qualquer estratégia de revascularização¹⁰⁸.

6.1 CABG

Conforme mencionado, a análise visual das artérias coronárias não é suficiente para avaliar o significado hemodinâmico de uma lesão coronária. Porém, meta-análises não encontraram diferença no MACE entre CABG guiada por FFR e por ICA. Foi descoberto que a CABG guiada por FFR reduz a complexidade da cirurgia. Os pacientes guiados por FFR receberam menor número de anastomoses, mais enxertos arteriais e foram submetidos com maior frequência a procedimentos sem bomba, que estão associados à redução de complicações de curto prazo¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Também se observa uma melhora significativa na patência do enxerto em comparação com a CABG guiada por ICA¹⁰⁸. Uma possível explicação para a aparente falta de benefícios da CABG guiada por FFR pode ser encontrada na colateralização cirúrgica – o enxerto pode proteger contra os efeitos da progressão de lesões coronarianas em segmentos proximais¹¹⁰.

O enxerto de artérias coronárias não gravemente doentes está associado a uma maior taxa de fechamento do enxerto, devido ao fluxo competitivo na artéria coronária enxertada. Testes funcionais podem ajudar a orientar a estratégia de revascularização cirúrgica em lesões ambíguas⁶². Como a CABG guiada por FFR levou a procedimentos menos complexos, a FFR poderia ser uma ferramenta útil nas discussões do Heart Team para escolher a melhor e menos invasiva abordagem cirúrgica para cada paciente individual¹¹⁰.

6.2 LESÕES DE BIFURCAÇÃO

O tratamento das lesões de bifurcação é complexo e está associado a maiores taxas de eventos^{112,113}. O uso da FFR no diagnóstico de lesões significativas de bifurcação e ramos laterais é seguro e leva a menos intervenções nos ramos laterais com resultados clínicos semelhantes. A FFR apresenta estenose funcional significativa em apenas uma minoria dos ramos laterais angiograficamente significativos e aponta significado funcional em ramos laterais angiograficamente não significativos. Porém, uma estenose funcionalmente significativa proximal ou distal da lesão do ramo lateral pode influenciar o valor medido da FFR, levando a uma FFR falsamente reduzida ou elevada, respectivamente. Considerando essa influência, o momento e a colocação adequados das medições de FFR são importantes ao avaliar lesões nos ramos laterais¹¹⁴⁻¹¹⁷.

7. FFR NA PRÁTICA DIÁRIA

Na era atual, uma abordagem baseada em evidências é importante para orientar as decisões de revascularização, especialmente quando a avaliação funcional de uma estenose coronária está disponível. Embora a maioria dos estudos favoreça a incorporação do FFR, vale a pena mencionar que os estudos clínicos que apoiam o FFR têm algumas desvantagens, como, por exemplo, o estudo DEFER, que selecionou um número relativamente pequeno de pacientes, enquanto o desenho dos ensaios FAME e FAME II os tornaram suscetíveis a viés de seleção, pois a maioria dos pacientes incluídos apresentava DAC de menor complexidade⁵⁰⁻⁵².

Além disso, na prática clínica, muitos fatores podem influenciar a decisão de realizar a revascularização, incluindo a preferência do paciente, a adesão à medicação, a tendência ao sangramento, a complexidade da lesão coronariana e vários outros fatores que podem levar a uma decisão discordante da FFR. A medição da FFR também pode ser subótima em casos de hiperemia submáxima ou de lesão coronária ostial, que causa amortecimento da pressão e reduz o fluxo sanguíneo máximo. Apesar dos possíveis desafios na medição da FFR que podem ser consideradas pelo médico e afetar a decisão clínica, a maioria dos resultados da FFR obtida em grande parte dos cenários clínicos representa o verdadeiro significado fisiológico da lesão e pode, portanto, orientar a intervenção coronária¹¹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Opie LH. The Heart: physiology, from cell to circulation. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998; p. 267-94.
2. Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. En: Marcus ML, editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw-Hill, 1983; p. 65-92.
3. Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. En: Marcus ML, editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw- Hill, 1983; p. 337-47.
4. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Okura H. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996;76:240-4.
5. Hoffman J, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-90.
6. Klues HG, Schwartz ER, von Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-13.
7. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75.

8. Kajiya F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y, Nishihara H. Evaluation of local flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method. *J Biomech Eng* 1985;107:10-5.
9. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in un sedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-3.
10. Gould K. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. Londres: Arnold Publishers, 1999; p. 3-29.
11. Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:131-41.
12. Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow vs pressure relation: a new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* 1989;80:941-50.
13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional redistribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87- 94.
14. Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:103-13.
15. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
16. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243-49.
17. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S, de Feyter PM, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tipped guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993;71:41D-53D.
18. Serruys PW, Murphy ES, Pijls NHJ. Application of coronary flow measurements to decision making in angioplasty. En: Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ, editors. *Quantitative coronary angiography in clinical practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; p. 181-230.
19. Kern MJ. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101: 1344-51.
20. L'Abatte A, Sambuceti G, Haunsø S, Schneider-Eicke. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999;20:1300-13.
21. Baumgart D, Haude M, Görge G, Liu F, Ge J, Brobe-Eggebrecht C, et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999;99:2090-97.

22. Marzilli M, Sambuceti G, Fedele S, L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:327-34.
23. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary non-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.
24. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-7.
25. Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, Yin L, Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52: 794–801.
26. Mosher P, Ross Jr J, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res.* 1964;14:250–9.
27. Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation.* 1994;90:1215–24.
28. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J.* 1998;136:136–49.
29. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:459–74.
30. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res.* 2001;50:151–61.
31. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation.* 1990;81:1319–30.
32. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng.* 2000;28:884–96.
33. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354–67.
34. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92:3183–93.
35. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation.* 1996;94:1842–9.

36. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2000.
37. Grattan MT, Hanley FL, Stevens MB, Hoffman JI. Transmural coronary flow reserve patterns in dogs. *Am J Physiol.* 1986;250:H276–83.
38. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation.* 2006;113:446–55.
39. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation.* 2001;103:184–7.
40. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:193–202.
41. Van de Hoef TP, Nolte F, Echavarría Pinto M, van Lavieren MA, Damman P, Chamuleau SAJ, Voskuil M, Verberne HJ, Henriques JPS, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JAE, Siebes M, Tijssen JGP, Meuwissen M, Piek JJ. Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment. *Heart.* 2014;100:951–9.
42. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, Piek JJ, Escaned J. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:564–70.
43. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil IJ, Fernandez C, Alfonso F, Banuelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;128:2557–66.
44. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:301–11.
45. van de Hoef TP, Bax M, Damman P, Delewi R, Hassell ME, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, van Eck-Smit BL, Verberne HJ, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Meuwissen M. Impaired coronary autoregulation is associated with long-term fatal events in patients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:329–35.
46. Gross GJ, Warltier DC. Coronary steal in four models of single or multiple vessel obstruction in dogs. *Am J Cardiol.* 1981;48:84–92.

47. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of and fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2007;99:450–6.
48. 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;92:39–46.
49. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334:1703–8.
50. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally non significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2015–111.
51. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–24.
52. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF, FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991–1001.
53. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1641–54.
54. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–34.
55. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71:198–204.
56. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107:1877–1883.

57. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine- induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000; 140:651–657.
58. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:1079–1084.
59. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:1085–1092.
60. Elgendy IY, Conti R, Bavry AA. Fractional flow reserve: an updated review. *Clin Cardiol* 2014; 37:371–380.
61. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101:1840–1847.
62. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40 (2):87–165.
63. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477.
64. Lee JM, Hwang D, Choi KH, et al. Prognostic impact of residual anatomic disease burden after functionally complete revascularization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020.
65. Tonino PAL, de Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med*. 2009;360(3):213–224.
66. de Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve–guided PCI for stable coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2014;371(13):1208–1217.
67. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *New Engl J Med*. 2018;379(3):250–2.
68. Okutucu S, Cilingiroglu M, Feldman MD. Physiologic assessment of coronary stenosis: current status and future directions. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):1–10.
69. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of function ally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182–3188.
70. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A, et al. Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*. 2006;152 (1):156.e1–156.e9.
71. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical out come after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically

- equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120(15):1505–1512.
72. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve–guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2017;376(13):1234–1244.
73. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42 (14):1289–1367.
74. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(12):1274–1281.
75. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963–972.
76. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2013;369(12):1115–1123.
77. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2019;381(15):1411–1421.
78. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3 - PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665–671.
79. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PAL, et al. The prognostic value of residual coronary stenoses after functionally complete revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1701–1711.
80. Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):1022–1031.
81. Ding D, Huang J, Westra J, et al. Immediate post-procedural functional assessment of percutaneous coronary intervention: current evidence and future directions. *Eur Heart J*. 2021;42 (27):2695–2707.
82. Azzalini L, Poletti E, Demir OM, et al. Impact of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve measurement on procedural management and clinical outcomes: the REPEAT-FFR study. *J Interv Cardiol*. 2019;31(8):229–234.
83. Collison D, Didagelos M, Aetesam-ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J*. 2021:1–13.

84. Fournier S, Collet C, Xaplanteris P, et al. Global fractional flow reserve value predicts 5-year outcomes in patients with coronary atherosclerosis but without ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2020;9 (24).
85. Pargaonkar VS, Kimura T, Kameda R, et al. Invasive assessment of myocardial bridging in patients with angina and no obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2021;16 (13):1070–1078.
86. Hakeem A, Cilingeroglu M, Leeser MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(2):229–236.
87. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1608–1613.
88. Escaned J, Cortés J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (2):226–233.
89. Jin X, Lim HS, Tahk SJ, et al. Impact of age on the functional significance of intermediate Epicardial artery disease. *Circ J.* 2016;80(7):1583–1589.
90. Lim HS, Tonino PAL, de Bruyne B, et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol.* 2014;177 (1):66–70.
91. Verdoia M, Gioscia R, Nardin M, et al. Impact of age on the functional evaluation of intermediate coronary stenoses with instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *Angiology.* 2021;72(1):62–69.
92. McClish JC, Ragosta M, Powers ER, et al. Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1102–1106.
93. Sahinarslan A, Kocaman SA, Olgun H, et al. The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2009;20(5):317–321.
94. Di Gioia G, Flores NS, Franco D, et al. Coronary artery bypass grafting or fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in diabetic patients with multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;153–171.
95. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. *Circ J.* 2004;68:11.
96. Domínguez-Franco AJ, Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Alonso-Briales JH, Hernández-García JM, Galván EDT. Long-term prognosis in diabetic patients in whom revascularization is deferred following fractional flow reserve assessment. *Revista Española de Cardiología.* 2008;61(4):352–359.
97. Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Comparison of major adverse cardiac events between instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve-

- guided strategy in patients with or without type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):857–864.
98. Leone AM, de Caterina AR, Basile E, et al. Influence of the amount of myocardium subtended by a stenosis on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):29–36.
99. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Lønborg J, et al. Fractional flow reserve-guided PCI in patients with and without left ventricular hypertrophy: a DANAMI-3-PRIMULTI substudy. *EuroIntervention.* 2021;16(7):584–590.
100. Chhatrwalla AK, Ragosta M, Powers ER, et al. High left ventricular mass index does not limit the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of lesion severity. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(11):544–549.
101. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8).
102. Kobayashi Y, Tonino PAL, de Bruyne B, et al. The impact of left ventricular ejection fraction on fractional flow reserve: insights from the FAME (Fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) trial. *Int J Cardiol.* 2016;204 (2016):206–210.
103. Di Gioia G, de Bruyne B, Pellicano M, et al. Fractional flow reserve in patients with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1665–1672.
104. Toth GG, de Bruyne B, Rusinaru D, et al. Impact of right atrial pressure on fractional flow reserve measurements comparison of fractional flow reserve and myocardial fractional flow reserve in 1600 coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9 (5):453–459.
105. Mejia-Renteria H, Nombela-Franco L, Paradis JM, et al. Angiography-based quantitative flow ratio versus fractional flow reserve in patients with coronary artery disease and severe aortic stenosis. *EuroIntervention.* 2021;16(4):E285–E292.
106. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1511–1515.
107. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, et al. Functional assessment of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: influence of pressure overload on the evaluation of lesions severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9 (11):1–10.
108. Changal K, Patel M, Salman FNU, Nazir S, Gupta R. Meta-analysis comparing angiography-guided versus ffr-guided coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2020;135:184–185.
109. Timbadia D, Ler A, Sazzad F, Alexiou C, Kofidis T. FFR-guided versus coronary angiogram-guided CABG: a review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *J Card Surg.* 2020;35(10):2785–2793.
110. Bruno F, D’Ascenzo F, Marengo G, et al. Fractional flow reserve guided versus angiographic guided surgical revascularization: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020.

111. Fournier S, Toth GG, de Bruyne B, et al. Six-year follow-up of fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11 (6):1–7.
112. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2008;29 (6):726–732.
113. Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):113–119.
114. Ahn JM, Lee JY, Kang SJ, et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):155–161.
115. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):633–637.
116. Koo BK. Physiologic evaluation of bifurcation lesions using fractional flow reserve. *J Interv Cardiol.* 2009;22(2):110–113.
117. Kang SJ, Ahn JM, Kim WJ, et al. Functional and morphological assessment of side branch after left main coronary artery bifurcation stenting with cross-over technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(4):545–552.
118. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, et al. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49:1–16.