

Protocolo do Ensaio **ISCHEMIA**

International **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness
with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches (Estudo
Internacional de Eficácia Comparativa na Saúde com as
Abordagens Medicamentosa e Invasiva)

Promotor:	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
Diretor do Estudo	Judith S. Hochman, MD
Co-Diretor do Estudo	David J. Maron, MD
<u>Centro Clínico Coordenador</u>	Cardiovascular Clinical Research Center Universidade de Nova Iorque, Faculdade de Medicina
<u>Centro Coordenador de Estatísticas e Dados</u>	Duke Clinical Research Institute
<u>Data da versão do Protocolo:</u>	<u>18 de janeiro de 2012</u>

VERSÃO DO PROTOCOLO E REGISTO DE ALTERAÇÕES

Número da versão/Alteração	Data de aprovação

Página de Assinatura do Protocolo

A assinatura abaixo constitui a aprovação do presente protocolo e respetivos anexos e proporciona as garantias necessárias de que este ensaio será realizado de acordo com todas as estipulações do protocolo, incluindo todas as declarações relativas a confidencialidade, e de acordo com os requisitos legais locais, regulamentos aplicáveis e diretrizes da ICH.

Data da versão: 18 de janeiro de 2012

Assinatura do Investigador-Chefe

Data

Nome em letra de imprensa do Investigador-Chefe

Nome das Instalações

Localização das Instalações (cidade, país)

RESUMO DO ENSAIO CLÍNICO

Título	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (Estudo Internacional de Eficácia Comparativa na Saúde com as Abordagens Medicamentosa e Invasiva)
Objetivos do estudo	<p>O <u>objetivo primário</u> é determinar se uma estratégia invasiva (INV) de cateterismo cardíaco precoce de rotina com intenção de revascularização ótima, em conjunto com terapêutica medicamentosa ótima, em doentes com cardiopatia isquémica estável (CIE) e pelo menos isquemia moderada nos exames imagiológicos de esforço reduz a incidência do composto de morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal, em comparação com uma estratégia conservadora (CON) de apenas terapêutica medicamentosa ótima com o cateterismo cardíaco e a revascularização reservados para os doentes com angina refratária, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquémica aguda ou reanimação de paragem cardíaca.</p> <p>O <u>objetivo secundário</u> é determinar se uma estratégia INV é mais eficaz do que a estratégia CON na melhoria do controlo da angina, conforme avaliado pela escala da Frequência de Angina do Questionário de Angina de Seattle (SAQ), e da qualidade de vida específica da doença, conforme avaliado pela escala da Qualidade de Vida do SAQ.</p> <p>Outros objetivos secundários incluem comparar a incidência do composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; componentes individuais deste endpoint; morte por todas as causas; AVC; bem como comparar a utilização, custos e custo-eficácia dos recursos de saúde entre as duas estratégias de aleatorização.</p>
Desenho do estudo	O ensaio ISCHEMIA é um estudo internacional de eficácia comparativa. Os participantes serão recrutados na sequência de exames de esforço clinicamente indicados, mas antes do cateterismo, e aleatorizados numa proporção de 1:1 para uma estratégia INV ou CON.
Número de participantes	Cerca de 8000 participantes aleatorizados
Localização do ensaio	Multinacional: cerca de 500 centros em todo o mundo
Crítérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> Pelo menos isquemia moderada num exame imagiológico de esforço com perfusão miocárdica por medicina nuclear (miocárdio $\geq 10\%$), movimento da parede por ecocardiografia ou ressonância

	<p>magnética cardíaca (segmentos com hipocinesia ou acinesia grave induzida pelo esforço $\geq 3/16$) ou perfusão por ressonância magnética cardíaca (miocárdio $\geq 12\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • O participante está disposto a cumprir todos os aspetos do protocolo, incluindo a adesão à terapêutica medicamentosa e às consultas de acompanhamento • O participante está disposto a assinar um consentimento informado. • Idade ≥ 21 anos
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> • FEVE $< 35\%$ • Historial de estenose da artéria coronária principal esquerda não protegida $\geq 50\%$ em angiografias coronárias por tomografia computadorizada (CCTA) prévias ou cateterismo cardíaco prévio (se disponível) • Determinação de “ausência de DAC obstrutiva” (estenose $< 50\%$ em todos os principais vasos epicárdicos) em CCTA prévias ou cateterismo prévio realizados nos últimos 12 meses • Anatomia coronária já conhecida como inadequada para ICP ou CABG • Nível de angina inaceitável, apesar do recurso à máxima terapêutica medicamentosa • Muito insatisfeito com o tratamento medicamentoso da angina • Antecedentes de não adesão à terapêutica medicamentosa • Síndrome coronária aguda nos últimos 2 meses • ICP ou CABG nos últimos 12 meses • AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer altura • Historial de taquicardia ventricular exigindo terapia para ser eliminada ou taquicardia ventricular sintomática sustentada • Insuficiência cardíaca da classe III-IV da NYHA no momento da admissão ou hospitalização por exacerbação de insuficiência cardíaca crónica nos últimos 6 meses • Cardiomiopatia não isquémica dilatada ou hipertrófica • Insuficiência renal de fase terminal em diálise ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min • Valvulopatia grave ou valvulopatia com probabilidade de exigir

	<p>cirurgia nos próximos 5 anos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergia ao meio de contraste radiográfico que não permite a adequada pré-medicação ou qualquer anafilaxia prévia ao meio de contraste radiográfico • Cirurgia maior prevista que exija interrupção da terapêutica antiplaquetária dupla • Esperança de vida inferior a 5 anos devido a comorbilidade não cardiovascular • Gravidez (conhecida; a ser confirmada antes da CCTA e/ou aleatorização, se aplicável) • Doente com uma TFGe de 30-59 ml/min que, na opinião do médico do doente, deverá ter uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda não protegida • Inscrito num ensaio da concorrência que envolve um fármaco ou dispositivo cardíaco não aprovado • Impossibilidade de cumprir o protocolo • Excede o peso ou limite de tamanho para CCTA ou cateterismo cardíaco nas instalações em causa
Endpoint primário	Tempo até à primeira ocorrência de morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal.
Endpoints secundários	<ul style="list-style-type: none"> • Controlo da angina de acordo com a escala da Frequência de Angina do SAQ • Qualidade de vida específica da doença de acordo com a escala da Qualidade de Vida do SAQ • Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC • Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca • Morte por todas as causas • Morte cardiovascular • EM não fatal • Reanimação de paragem cardíaca • Hospitalização por angina instável

	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalização por insuficiência cardíaca • AVC • Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca • Utilização, custos e custo-eficácia dos recursos de saúde
Programa de Avaliações	Rastreio pré-elegibilidade, consulta para a CCTA, aleatorização, 1,5 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses e, posteriormente, a cada 6 meses.
Duração do estudo	O período de inscrição durará cerca de 4 anos, com um período de acompanhamento mínimo previsto de 18-24 meses e uma média de cerca de 4 anos de acompanhamento.
Comissão de Adjudicação de Eventos Clínicos	Os seguintes eventos serão adjudicados por uma Comissão de Adjudicação de Eventos Clínicos em ocultação: morte, enfarte do miocárdio, reanimação de paragem cardíaca, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVC e acidente isquémico transitório.
Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança	Um Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança independente vai aconselhar o NHLBI e a direção do estudo nos aspetos de segurança e em termos do progresso geral do estudo.
Considerações estatísticas	Prevê-se que uma amostra de cerca de 8000 participantes aleatorizados proporcione uma possibilidade superior a 90% de detetar uma redução em 15% na taxa de eventos compostos primários nos participantes aleatorizados para a estratégia INV, em comparação com a estratégia CON.

ÍNDICE

TOC

1. LISTA DE ABREVIATURAS E DEFINIÇÕES

ACC	American College of Cardiology
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
SCA	síndrome coronária aguda
AHA	American Heart Association
AST	aspartato aminotransferase
ALT	alanina aminotransferase
BARI 2D	ensaio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (Investigação da Revascularização por Bypass ou Angioplastia na Diabetes 2)
CABG	cirurgia de pontagem (bypass) coronária
DAC	doença das artérias coronárias
CAT	cateterismo cardíaco
CCC	Centro Clínico Coordenador
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	angiografia coronária por tomografia computadorizada
CAEC	Comissão de Adjudicação de Eventos Clínicos
CK-MB	creatinaquinase MB
LP	laboratório principal
RMC	ressonância magnética cardíaca
CON	estratégia de tratamento conservadora (tratamento inicial apenas com TMO, estando o CAT e a revascularização reservados para sintomas refratários ou eventos isquêmicos agudos)
COURAGE	ensaio Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (Resultados Clínicos Utilizando a Avaliação da Revascularização e Fármacos Agressivos)
CV	cardiovascular
DASI	Duke Activity Status Index (índice da capacidade funcional de Duke)

ADN	ácido desoxirribonucleico
CSDS	Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança
ECG	eletrocardiograma
Eco	ecocardiografia
eCRF	caderno de registo de dados eletrónico
EDC	captura eletrónica de dados
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
ERES	registos eletrónicos, assinaturas eletrónicas
TFGe	taxa de filtração glomerular estimada
EQ-5D	medição genérica da saúde baseada nas preferências dos doentes desenvolvida pelo EuroQol Group
EQOL	dados económicos e da qualidade de vida
EQOLCC	Centro Coordenador EQOL
SEC	Sociedade Europeia de Cardiologia
Diretiva da UE	Diretiva da União Europeia relativa à Privacidade dos Dados
FFR	reserva de fluxo fracional
HbA1c	hemoglobina A1c
HDL	lipoproteínas de alta densidade
IC	insuficiência cardíaca
HIPAA	Lei da Portabilidade e Responsabilidade dos Seguros de Saúde (EUA)
CCI	Centro Coordenador da Imagiologia de Isquemia
ICH	Conferência Internacional sobre Harmonização
CEIC	comissão de ética para a investigação clínica
INV	estratégia de tratamento invasiva (CAT com intenção de revascularização ótima mais terapêutica medicamentosa ótima)
IRB	conselho de avaliação da instituição

ISCHEMIA	ensaio Estudo Internacional de Eficácia Comparativa na Saúde com as Abordagens Medicamentosa e Invasiva
IVRS	sistema interativo de resposta por voz
IVUS	ecografia intravascular
IXRS	sistema interativo de resposta pela Web
DAC PE	doença da artéria coronária principal esquerda
LOT-R	Teste de Orientação de Vida – Revisto
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
EM	enfarte do miocárdio
ME	margem de erro
MO	Manual de Operações
IPM	imagiologia de perfusão miocárdica
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NIH	National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde)
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NYHA	New York Heart Association
TMO	terapêutica medicamentosa ótima
TRO	terapêutica de revascularização ótima
PACE	Avaliação e Aconselhamento para o Exercício e Nutrição Centrados no Doente
ICP	intervenção coronária percutânea
PET	tomografia por emissão de positrões
ISP	informações de saúde protegidas
PHQ-8	Questionário da Saúde do Doente-8
IC	Investigador-Chefe
PIPEDA	Lei da Proteção dos Dados Pessoais e Documentos Eletrônicos

PSS	Escala de Percepção do Stress
REB	comissão de ética para a investigação
ARN	ácido ribonucleico
CAS	centro de análise estatística
SAQ	Questionário de Angina de Seattle
CCED	Centro Coordenador de Estatísticas e Dados
CIE	cardiopatía isquémica estável
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fotão único
WHF	Federação Mundial do Coração

2. ENQUADRAMENTO E FUNDAMENTAÇÃO

A doença das artérias coronárias (DAC) é a principal causa de morte e invalidez em todo o mundo e afeta 17,6 milhões de norte-americanos, resultando em cerca de 450 000 mortes anualmente nos Estados Unidos.¹ Globalmente, todos os anos, a DAC provoca 7,2 milhões de mortes.² Uma abordagem invasiva à avaliação e tratamento da DAC é comum, mas as evidências de que esta abordagem ao tratamento influencia favoravelmente os resultados clínicos a longo prazo em doentes com cardiopatia isquémica estável (CIE) estão desatualizadas. Em ensaios clínicos aleatorizados realizados na década de 1970, a revascularização cirúrgica (cirurgia de pontagem [bypass] coronária [CABG]) melhorou a sobrevivência, em comparação com a terapêutica medicamentosa, em doentes com CIE.³⁻⁶ O benefício foi mais patente em subgrupos com características anatómicas de alto risco. A relevância destes estudos para os doentes atuais com CIE não está clara por várias razões. Acima de tudo, o recurso à terapêutica medicamentosa eficaz, que, em ensaios mais recentes, provou que reduz os eventos clínicos, foi mínimo ou inexistente. Essas terapêuticas incluem aspirina, bloqueadores beta, estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e intervenções ao nível do estilo de vida.⁷⁻¹⁷ As estatinas de dose elevada, em particular, são agentes modificadores da doença e do prognóstico. Além disso, no seu conjunto, pode esperar-se que estas terapêuticas produzam uma redução relativa em ~50% do risco de eventos clínicos.^{9, 18-20} Desse modo, a continuada relevância dos achados dos ensaios de CABG vs. medicamentosos realizados numa época mais antiga é, no mínimo, especulativa.

Na época contemporânea, a revascularização em conjunto com terapêutica medicamentosa vs. terapêutica medicamentosa apenas foi estudada em várias populações de doentes. O ensaio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure, Tratamento Cirúrgico para a Insuficiência Cardíaca Isquémica) avaliou a mortalidade por todas as causas na CABG vs. terapêutica medicamentosa apenas, numa coorte de insuficiência cardíaca com elevado risco de morte: os doentes com IC grave, uma fração de ejeção $\leq 35\%$ e doença das artérias coronárias. Estes doentes estão excluídos do ensaio ISCHEMIA. O STICH não reportou qualquer diferença significativa na mortalidade por todas as causas (o endpoint primário) entre as duas estratégias de tratamento (P = 0,12); a CABG reduziu o composto de morte CV e hospitalização.²¹ Num subestudo do STICH, a viabilidade miocárdica não identificou doentes

com um efeito de tratamento diferencial da CABG, em comparação com a terapêutica medicamentosa apenas.²²

Os ensaios COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, Resultados Clínicos Utilizando a Avaliação da Revascularização e Fármacos Agressivos)²³ e BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, Investigação da Revascularização por Bypass ou Angioplastia na Diabetes 2)²⁴ demonstraram que, nos doentes com CIE, predominantemente sem disfunção grave do VE, uma estratégia de tratamento de revascularização mais terapêutica medicamentosa ótima (TMO) não reduziu o risco de morte ou EM, em comparação com a TMO apenas. É importante notar que ambos os ensaios aleatorizaram os doentes após cateterismo cardíaco (CAT). O CAT é um teste de diagnóstico invasivo que normalmente desencadeia uma cascata terapêutica envolvendo revascularização.²⁵ Este fenómeno é em parte atribuído à atitude comum entre doentes e médicos de que as estenoses visualizadas têm de ser “corrigidas” e que um procedimento de revascularização vai prolongar as suas vidas e/ou evitar um EM e não apenas aliviar a angina.²⁶⁻²⁸ <C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 26> Consequentemente, a decisão de avançar com a revascularização assenta, muitas vezes, na viabilidade anatómica, mais do que nas evidências de que a revascularização é clinicamente benéfica.^{26, 28} <C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 26> O pressuposto inerente a esta abordagem é que a revascularização coronária das estenoses limitadoras do fluxo vai prevenir ou reduzir os eventos clínicos. Este pressuposto não está garantido, com base nos resultados dos ensaios aleatorizados modernos.

A isquemia moderada a grave é um marcador de risco acrescido de eventos cardiovasculares.²⁹ Não está claro se o risco acrescido associado a uma maior magnitude de isquemia está relacionado com os efeitos adversos da isquemia, oclusão de estenoses graves que causam a isquemia, ou se a isquemia mais grave é simplesmente um marcador de aterosclerose mais extensa e placas mais vulneráveis. As placas vulneráveis que, em si mesmo, poderão não ser limitadoras do fluxo, são mais frequentemente locais de rotura de placa e de trombose e a causa de EM do que as estenoses graves.³⁰⁻³³ <C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 30> Contudo, é mais provável que ocorra oclusão nas placas individuais com estenoses graves do que nas placas estenóticas menos graves.³⁴ O poder da cascata diagnóstico-terapêutica coloca desafios para traduzir os resultados dos ensaios COURAGE e BARI 2D na prática. Em ambos os ensaios, a aleatorização dos doentes após visualização da anatomia coronária levanta receios de que muitos doentes com as lesões mais graves e tratáveis poderão não ter sido inscritos, mas antes preventivamente revascularizados quando estavam na mesa operatória do CAT, excluindo assim um grupo de alto risco importante de um estudo prospetivo rigoroso. Apesar de o achado de que uma revascularização atempada em doentes estáveis não preveniu a morte nem EM sugerir que o CAT poderá não ser necessário nesta coorte de doentes, esta conclusão não é válida devido ao desenho do protocolo destes dois ensaios de referência.

Os dados observacionais sugerem que uma revascularização precoce está associada a uma menor probabilidade de morte e EM em doentes com pelo menos isquemia moderada na imagiologia de perfusão miocárdica (IPM),³⁵⁻³⁷ <C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 35> mas este conceito nunca foi totalmente testado num ensaio clínico prospetivo aleatorizado. Num pequeno (n=314) subestudo nuclear de doentes que realizaram exames de perfusão em esforço no início e nas consultas de acompanhamento dos meses 6-18 do estudo COURAGE, houve 105 doentes com pelo menos isquemia moderada no início do estudo, conforme medido pela IPM num laboratório principal. Entre esses 105 doentes, nos exames de IPM de acompanhamento, houve uma redução bastante maior na isquemia associada a ICP e TMO do que na TMO apenas.³⁸ Relativamente aos grupos da ICP e da TMO em conjunto, a taxa de morte ou de EM ao longo de 3,6 anos foi de 16% para os que tiveram uma redução da isquemia, em comparação com 34% para os que não apresentaram uma redução significativa da isquemia nos exames de IPM de acompanhamento. Estes resultados apoiam a hipótese de o benefício de uma estratégia invasiva em doentes com CIE ter mais probabilidades de ser observado em doentes com pelo menos isquemia moderada. Pelo contrário, uma análise mais recente não publicada dos resultados do ensaio COURAGE *por tratamento* em 189 doentes com pelo menos isquemia moderada nos exames de IPM de acompanhamento realizados no laboratório principal no início do estudo, sem ter em conta a verificação de um estudo de acompanhamento, não mostrou qualquer redução nos casos de morte/EM (ICP e TMO vs. TMO 24% vs. 21%, respetivamente, razão de risco [RR] 1,19, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,65-2,18). A mesma falta de benefício na ICP foi demonstrada para uma coorte maior de 468 doentes com isquemia moderada a grave no início do estudo *determinada pelo centro*.

Dados de 9 relatórios representativos de 5833 doentes sugerem que apenas 35 a 65% dos doentes com isquemia moderada a grave na IPM de acompanhamento são reencaminhados para CAT, refletindo o equilíbrio na comunidade.³⁹⁻

⁴⁷<C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 39> Neste momento, não se sabe se as taxas de utilização do cateterismo cardíaco e da revascularização são apropriadas para o tratamento ótimo dos doentes. Os resultados dos ensaios COURAGE e BARI 2D são extremamente valiosos para os médicos que tratam doentes com CIE. Contudo, um ensaio clínico para determinar o tratamento ótimo para doentes com CIE de risco uniformemente mais elevado não podia ter sido realizado antes de os resultados do COURAGE e do BARI 2D estarem disponíveis. A isquemia moderada a grave é um marcador de risco acrescido de morte, mas nenhum ensaio clínico bem concebido de doentes com este grau de isquemia já estudou se uma estratégia invasiva melhora os resultados clínicos e a qualidade de vida. Dado o potencial benefício clínico da revascularização, por um lado, e a despesa significativa de uma estratégia invasiva, por outro,

esta é uma questão crítica a resolver. Os resultados do ensaio ISCHEMIA terão profundas implicações nas diretrizes, política de saúde e prática clínica.

3. HIPÓTESE

Uma abordagem invasiva (INV) de cateterismo cardíaco precoce de rotina com intenção de revascularização ótima em conjunto com TMO vai reduzir a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores durante uma média de cerca de 4 anos em participantes com CIE e pelo menos isquemia moderada, em comparação com uma abordagem inicial conservadora (CON) de apenas TMO, estando o cateterismo reservado aos sintomas de angina refratária, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou reanimação de paragem cardíaca.

4. OBJETIVOS DO ESTUDO

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário do ensaio ISCHEMIA é determinar se uma estratégia invasiva de cateterismo cardíaco precoce de rotina seguido de revascularização ótima, em conjunto com TMO, vai reduzir o endpoint composto primário de morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal em participantes com CIE e pelo menos isquemia moderada, durante um período de acompanhamento médio de cerca de 4 anos, em comparação com uma estratégia inicial conservadora de TMO apenas, estando o cateterismo cardíaco reservado aos sintomas de angina refratária, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou reanimação de paragem cardíaca.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários são comparar os seguintes resultados clínicos e económicos em participantes aleatorizados para as estratégias INV ou CON:

- Controlo da angina, conforme avaliado pela escala da Frequência de Angina do Questionário da Angina de Seattle (SAQ)
- Qualidade de vida específica da doença, conforme avaliada pela escala da Qualidade de Vida do SAQ
- Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC
- Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca
- Morte por todas as causas
- Morte cardiovascular
- EM não fatal
- Reanimação de paragem cardíaca
- Hospitalização por angina instável
- Hospitalização por insuficiência cardíaca
- AVC
- Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca
- Utilização, custos e custo-eficácia dos recursos de saúde

5. DESENHO DO ESTUDO

O ensaio ISCHEMIA é um estudo internacional aleatorizado de eficácia comparativa. Cerca de 8000 participantes em cerca de 500 centros em todo o mundo com CIE e pelo menos isquemia moderada nos exames imagiológicos de esforço serão aleatorizados na proporção de 1:1 para as estratégias INV ou CON.

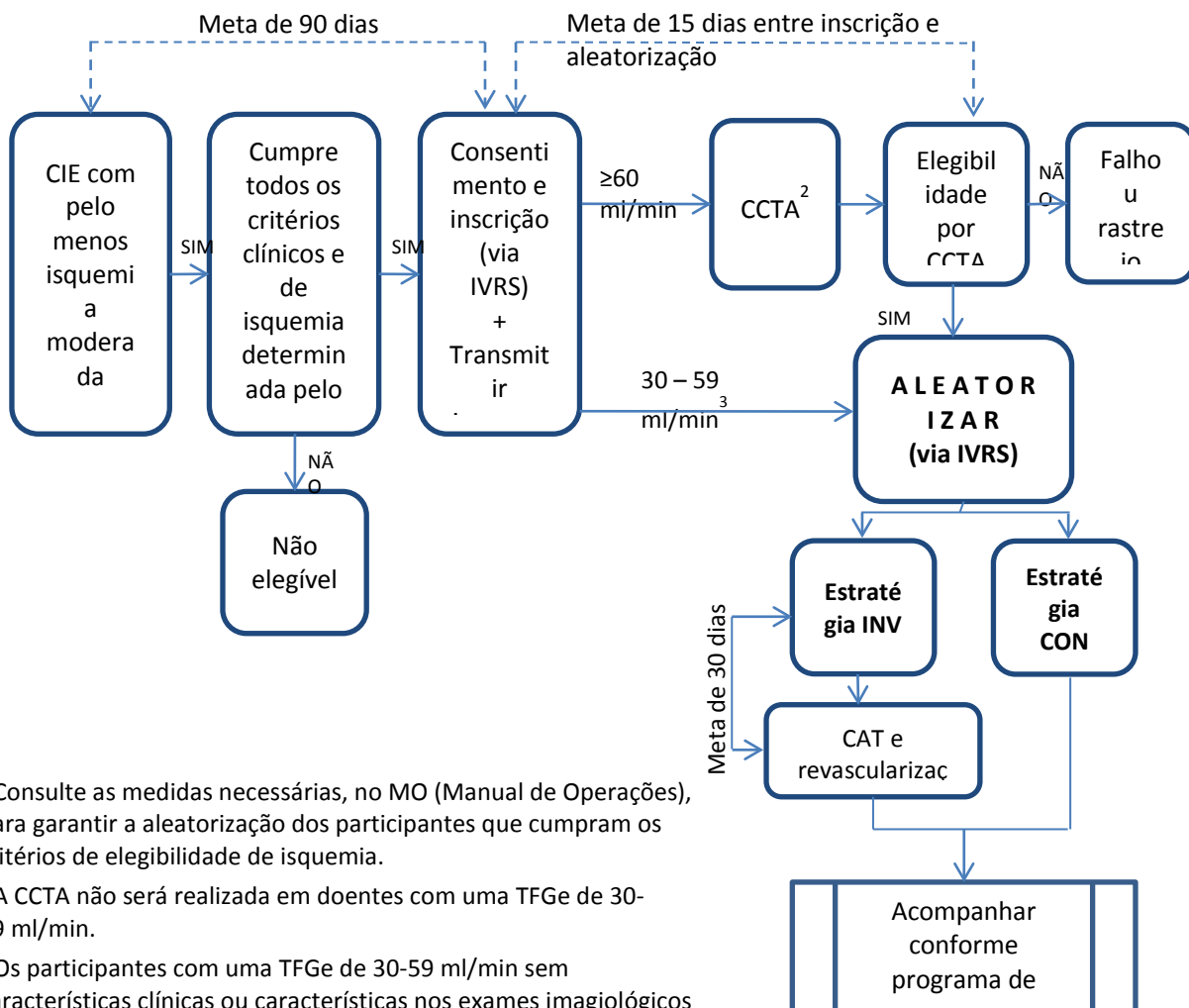
5.1 Fluxograma do estudo

Consulte a Figura 1 para mais pormenores. Os doentes serão submetidos a rastreio após exames de esforço clinicamente indicados, mas antes do cateterismo cardíaco. Os doentes com pelo menos isquemia moderada nos exames imagiológicos de esforço (ver secção 6.1) serão identificados e rastreados quanto aos critérios clínicos de inclusão/exclusão (ver secção 5.3). Os doentes que cumpram os critérios de elegibilidade clínicos e de isquemia (interpretada pelo centro) e que estejam interessados em participar no ensaio serão inscritos através da assinatura de um consentimento informado e receberão um número de estudo através do sistema interativo de resposta por voz (IVRS) ou do sistema interativo de resposta pela Web (IXRS) (ver secção 6.3). As imagens dos exames de esforço serão transferidas eletronicamente para o laboratório principal de imagiologia para todos os participantes inscritos (ver Figura 1). Todos os participantes com uma TFG_e ≥ 60 ml/min serão submetidos a CCTA em ocultação. As imagens da CCTA também serão transferidas eletronicamente para o laboratório principal de CCTA para efeitos de interpretação. As CCTAs apenas serão interpretadas pelo laboratório principal de CCTA e NÃO no centro. O participante, o médico do participante e o centro não terão acesso aos resultados da CCTA, a menos que o laboratório principal determine que os resultados revelam: 1) estenose da artéria coronária principal esquerda não protegida (definida como $\geq 50\%$ e não tendo sido previamente submetida a pontagem); 2) nenhuma lesão obstrutiva ($\geq 50\%$) numa artéria coronária *major*, ou 3) achados acidentais de importância clínica, como um aneurisma aórtico ou suspeita de neoplasia. Na eventualidade de qualquer destes três achados, o participante não será elegível para continuar no estudo e estes resultados serão comunicados ao centro. As imagens serão então disponibilizadas ao centro para efeitos de utilização clínica. Todos os participantes que cumpram os critérios de elegibilidade da CCTA (ver secção 6.5) serão então aleatorizados para a estratégia INV ou CON através do sistema IVRS/IXRS.

Os participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min não serão submetidos a CCTA devido ao risco acrescido de desenvolvimento de nefropatia induzida pelo meio de contraste. Os participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min que, na opinião do médico do participante, deverão ter uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda não protegida, avançam diretamente para a aleatorização. (Os doentes com uma TFG_e < 30 ml/min não são elegíveis para o ensaio.) Os doentes com uma TFG_e de 30-59 ml/min não serão inscritos no estudo se o médico do doente suspeitar da existência de uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda com base nos resultados de exames hemodinâmicos, ECG e exames imagiológicos de esforço.

Os participantes determinados como elegíveis para aleatorização devem ser aleatorizados num período máximo de 15 dias após o consentimento e os participantes aleatorizados para a estratégia INV devem ser submetidos a cateterismo cardíaco num período máximo de 30 dias após a aleatorização, com terapêutica de revascularização ótima (TRO) pouco tempo depois, conforme apropriado. Os participantes serão inscritos durante um período aproximado de 4 anos. Os participantes aleatorizados serão acompanhados durante uma média de cerca de 4 anos. O período de acompanhamento mínimo para os participantes aleatorizados será de aproximadamente 18-24 meses após a aleatorização do último participante. O programa de avaliações está apresentado na [secção 10](#).

Figura 1 Fluxograma do estudo



¹ Consulte as medidas necessárias, no MO (Manual de Operações), para garantir a aleatorização dos participantes que cumpram os critérios de elegibilidade de isquemia.

² A CCTA não será realizada em doentes com uma TFG de 30-59 ml/min.

³ Os participantes com uma TFG de 30-59 ml/min sem características clínicas ou características nos exames imagiológicos de esforço sugestivas de estenose significativa da artéria coronária principal esquerda são elegíveis para aleatorização.

5.2 População do estudo

Doentes com CIE e pelo menos isquemia moderada em exames imagiológicos de esforço. A CIE é sinónimo de doença das artérias coronárias estável e refere-se aos doentes com doença das artérias coronárias que estejam clinicamente estáveis (*i.e.*, que não estejam numa fase instável, como a síndrome coronária aguda).

5.3 Critérios de inclusão/exclusão

O rastreio dos critérios de inclusão/exclusão será realizado em duas fases. Primeiro, os critérios clínicos e de isquemia no centro local serão utilizados para obter o consentimento informado; e, depois de obtido o consentimento informado, mas antes da aleatorização, serão avaliados os critérios de elegibilidade da CCTA. Os laboratórios principais de imagiologia de esforço vão colaborar com os centros com vista a assegurar a aleatorização de participantes com pelo menos isquemia moderada.

5.3.1 Critérios antes do consentimento informado

Os doentes serão avaliados quanto aos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão (pré-consentimento informado)

1. Pelo menos isquemia moderada num exame imagiológico de esforço qualificado (ver [Tabela 1](#))
2. O participante está disposto a assinar um consentimento informado
3. Idade ≥ 21 anos

Exclusão (pré-consentimento informado)

1. FEVE $< 35\%$
2. Historial de estenose da artéria coronária principal esquerda não protegida $\geq 50\%$ em angiografias coronárias por tomografia computadorizada (CCTA) prévias ou cateterismo cardíaco prévio (se disponível)
3. Determinação de “ausência de DAC obstrutiva” (estenose $< 50\%$ em todos os principais vasos epicárdicos) em CCTA prévias ou cateterismo prévio realizados nos últimos 12 meses
4. Anatomia coronária já conhecida como inadequada para ICP ou CABG
5. Nível de angina inaceitável, apesar do recurso à máxima terapêutica medicamentosa
6. Muito insatisfeito com o tratamento medicamentoso da angina
7. Antecedentes de não adesão à terapêutica medicamentosa
8. Síndrome coronária aguda nos últimos 2 meses
9. ICP ou CABG nos últimos 12 meses

10. AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer altura
11. Historial de taquicardia ventricular exigindo terapia para ser eliminada ou taquicardia ventricular sintomática sustentada
12. Insuficiência cardíaca da classe III-IV da NYHA no momento da admissão ou hospitalização por exacerbação de insuficiência cardíaca crónica nos últimos 6 meses
13. Cardiomiopatia não isquémica dilatada ou hipertrófica
14. Insuficiência renal de fase terminal em diálise ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <30 ml/min
15. Valvulopatia grave ou valvulopatia com probabilidade de exigir cirurgia nos próximos 5 anos
16. Alergia ao meio de contraste radiográfico que não permite a adequada pré-medicação ou qualquer anafilaxia prévia ao meio de contraste radiográfico
17. Cirurgia maior prevista que exija interrupção da terapêutica antiplaquetária dupla
18. Esperança de vida inferior a 5 anos devido a comorbilidade não cardiovascular
19. Gravidez (conhecida; a ser confirmada antes da CCTA e/ou aleatorização, se aplicável)
20. Doente com uma TFGe de 30-59 ml/min que, na opinião do médico do doente, deverá ter uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda não protegida
21. Inscrito num ensaio da concorrência que envolve um fármaco ou dispositivo cardíaco não aprovado
22. Impossibilidade de cumprir o protocolo
23. Excede o peso ou limite de tamanho para CCTA ou cateterismo cardíaco nas instalações em causa

5.3.2 Critérios pós-inscrição (consentimento informado) e pré-aleatorização

Os participantes que forneçam o seu consentimento informado e sejam clinicamente elegíveis serão registados através do sistema IVRS/IXRS. Consideram-se inscritos e serão submetidos a medição da isquemia pelo laboratório principal de imagiologia de esforço e a uma CCTA em ocultação (se a TFGe for ≥ 60 ml/min). Os participantes que cumpram os seguintes critérios de exclusão não serão aleatorizados.

Exclusão (após o consentimento informado e antes da aleatorização)

1. Gravidez (teste de gravidez negativo antes da CCTA exigido para mulheres na pré-menopausa)
2. Estenose da artéria coronária principal esquerda $\geq 50\%$ (não protegida) na CCTA
3. Determinação de “ausência de doença das artérias coronárias obstrutiva” (estenose <50%) em todos os principais vasos epicárdicos na CCTA

4. Achados acidentais na CCTA de importância clínica (p. ex., massa pulmonar com suspeita de malignidade; ver mais detalhes no MO)
5. Desenvolvimento intercalar de um critério clínico de exclusão ou de um evento de endpoint primário ou secundário.

6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

6.1 Exames de imagiologia de esforço qualificados

As seguintes modalidades de provas de esforço por imagiologia serão permitidas para avaliar os critérios de inclusão utilizando o esforço físico ou o esforço farmacológico:

- Imagiologia de perfusão nuclear (tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT] ou tomografia por emissão de positrões [PET])
- Ecocardiografia (Eco)
- Ressonância magnética cardíaca (RMC)

As provas de esforço não imagiológicas (apenas ECG) não serão permitidas para determinar a elegibilidade. Os critérios para “pelo menos isquemia moderada” em cada modalidade de imagiologia estão enunciados na [Tabela 1](#). As provas de esforço que documentem a elegibilidade podem ser realizadas antes ou depois de iniciada ou ajustada a terapêutica medicamentosa para CIE. Da mesma forma, os participantes que já tomam terapêutica medicamentosa para CIE poderão ter tomado ou não a medicação no dia do exame imagiológico de esforço que documenta a elegibilidade, consistente com a prática clínica habitual.^{36, 37} Haverá uma linha de apoio aos centros, disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana, para ajudar com questões de comprovação da elegibilidade, inscrição e cumprimento do protocolo.

Tabela 1: Critérios para “pelo menos isquemia moderada” por modalidade de prova de esforço imagiológica

Modalidade imagiológica	Critério de diagnóstico
Perfusão nuclear por SPECT ou PET	Miocárdio isquêmico $\geq 10\%$
Eco	Segmentos com hipocinesia ou acinesia grave induzida pelo esforço $\geq 3/16$
RMC	Perfusão: Miocárdio isquêmico $\geq 12\%$ e/ou movimento da parede: Segmentos com hipocinesia ou acinesia grave induzida pelo esforço $\geq 3/16$

SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único, PET = tomografia por emissão de positrões; Eco = ecocardiografia; RMC = ressonância magnética cardíaca

6.2 Processo de consentimento informado

O estudo será analisado com o potencial participante pelo investigador ou seu representante. O potencial participante no estudo terá tempo para ler o formulário de consentimento. O investigador ou seu representante estará disponível para responder a perguntas sobre o estudo, incluindo

procedimentos, riscos e alternativas. O formulário de consentimento informado será assinado e datado pelo doente de acordo com o regulamento local.

Além disso, será solicitado aos potenciais participantes o seu consentimento para a colheita de uma amostra de biorrepositório, bem como para a utilização da mesma para realização de testes genéticos (ADN). Os potenciais participantes serão informados de que a sua recusa em participar na parte do estudo referente aos Testes Genéticos e de Biomarcadores não impossibilita a sua participação no estudo principal. Será entregue uma cópia do formulário de consentimento informado ao participante e o original será guardado em segurança com a ficha do estudo de investigação do doente.

Antes da realização de qualquer procedimento exigido ao abrigo do protocolo que exija consentimento (incluindo a CCTA), será obtido um consentimento específico. O consentimento permitirá a transferência de informações de saúde protegidas (ISP) para o Centro Clínico Coordenador (CCC) e/ou Organização de Investigação Regional que serve de Centro Coordenador do país/região em causa, a menos que seja proibido por lei. Isto permitirá que outro centro nesse país ou o CCC acompanhe os participantes e procure saber o estado vital dos mesmos se o centro encerrar ou não puder continuar o acompanhamento por qualquer motivo. As leis sobre privacidade serão respeitadas em todos os países (p. ex., Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] nos EUA; Personal Information Protection and Electronic Documents Act [PIPEDA] no Canadá; Diretiva da União Europeia relativa à Privacidade dos Dados [Diretiva da UE] na UE). No caso dos participantes norte-americanos, as ISP também serão enviadas para o EQOLCC.

6.3 Sistema interativo de resposta por voz (IVRS) e sistema interativo de resposta pela Web (IXRS)

A inscrição e a aleatorização serão realizadas através de contacto pelo IVRS ou IXRS. Quando um participante que cumpre os critérios clínicos e de imagiologia de esforço determinados pelo centro tiver fornecido o consentimento informado, o coordenador ou investigador do estudo no centro contacta o IVRS ou acede ao IXRS para receber um número de identificação de participante. Nesta altura, o participante fica registado como *inscrito*.

Várias opções de língua serão disponibilizadas para centros internacionais utilizando o IVRS/IXRS. Para eliminar quaisquer erros de transcrição manual, o IVRS/IXRS será programado para transferir eletronicamente os dados e número de identificação do participante, com vista a criar o caderno de registo de dados do participante no sistema EDC (captura eletrónica de dados).

Para aleatorizar o participante, o coordenador ou investigador do estudo contacta o IVRS ou acede ao IXRS uma segunda vez. Os participantes que cumpram todos os critérios clínicos, do centro e do laboratório principal para inclusão/exclusão serão então aleatorizados para a estratégia INV ou CON e ficam registados como *aleatorizados*. Esta informação será transmitida para o caderno eletrónico de registo de dados do participante no sistema EDC.

Informações específicas sobre a inscrição e aleatorização serão disponibilizadas no MO e nos materiais específicos do IVRS/IXRS.

6.4 Verificação de isquemia pelo laboratório principal

Os exames imagiológicos de esforço de todos os participantes serão transferidos eletronicamente para o laboratório principal de imagiologia de esforço apropriado após a inscrição do participante no estudo. O laboratório principal analisa e interpreta o grau de isquemia. A finalidade da análise pelo laboratório principal é assegurar que os participantes inscritos neste estudo têm pelo menos isquemia moderada. Com base na interpretação dos exames que corresponda à definição de “pelo menos isquemia moderada”, os laboratórios principais de imagiologia de esforço certificarão de que os centros podem encaminhar os participantes para o passo seguinte, a CCTA (ou a aleatorização, se a TFG_e for de 30-59 ml/min). (Consulte o MO.)

6.5 Angiografia coronária por tomografia computadorizada (CCTA)

A angiografia coronária por tomografia computadorizada (CCTA) será realizada em todos os participantes com uma TFG_e ≥ 60 ml/min, com vista a identificar e excluir os participantes com estenose da artéria coronária principal esquerda obstrutiva (definida como estenose não protegida $\geq 50\%$) e os participantes sem estenoses coronárias obstrutivas (com estenose $< 50\%$ em todos os vasos coronários epicárdicos). A equipa do estudo não vai ver a CCTA; apenas o laboratório principal de CCTA vai interpretar os resultados, que estarão ocultados para os centros. O exame e a interpretação não ficam guardados no sistema de imagiologia clínica local. Os participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min não serão submetidos a CCTA devido ao risco de desenvolvimento de nefropatia induzida pelo meio de contraste. Nesta subpopulação, os participantes podem ser aleatorizados se o médico assistente não suspeitar de uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda não protegida com base nos resultados da prova de esforço, incluindo a parte da imagiologia. Porém, se houver suspeita de uma estenose significativa da artéria coronária principal esquerda, esses participantes não serão inscritos no estudo.

Serão utilizadas técnicas de redução das radiações. Vamos prescrever protocolos normalizados de aquisição de imagens específicos de cada doente que permitem realizar uma CCTA de alta qualidade com baixa dose de radiação. Os métodos de redução da radiação incluirão a modulação da dose no ECG, tensão do tubo de raios X baseada no peso, minimização da cobertura do eixo Z, limitação do campo de visão e controlo automático da exposição. É importante notar que todas estas técnicas de redução da dose são complementares, podem ser programadas num único protocolo predefinido e estão disponíveis em todos os aparelhos de TC com uma fila de detetores ≥ 64 . O grupo de investigação avaliou a eficácia de utilizar técnicas de redução da dose combinadas e determinou uma redução $> 90\%$ na dose de radiação biológica (1-2 mSv), sem comprometer a qualidade da imagem nem a exatidão do diagnóstico.⁴⁸⁻⁵² <C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 49C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 49C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 49> Será disponibilizado a cada centro um manual conciso de fácil leitura e um vídeo educativo, preparado para este ensaio, sobre como obter imagens de CCTA de alta qualidade com baixa dose de radiação. No caso de aparelhos mais recentes, vamos empregar algoritmos de maior redução da dose, incluindo ativação prospetiva por ECG, minimização do tempo de preenchimento (*padding*) e técnicas de reconstrução iterativa.

O laboratório principal de CCTA vai interpretar as imagens e os centros serão informados sobre se o participante é ou não elegível devido à presença de estenose significativa da artéria coronária principal esquerda não protegida ou à ausência de estenoses obstrutivas. Uma maior definição da anatomia não será divulgada ao participante, médicos assistentes ou centro, a menos que o participante não seja elegível para aleatorização. Os participantes com achados acidentais de importância clínica, como aneurisma aórtico ou suspeita de neoplasia (ver mais detalhes no MO), não serão aleatorizados e a interpretação da TC, incluindo a anatomia coronária, será disponibilizada aos médicos assistentes. Além disso, poderá haver achados de potencial importância clínica na TC, como, por exemplo, pequenos nódulos pulmonares, que não excluirão os doentes do estudo. Nesses casos, os médicos assistentes terão acesso às imagens da TC localmente, sendo incentivados a analisar as mesmas.

Se um participante que deu o seu consentimento ao ensaio não for aleatorizado após a CCTA, apesar de ter sido confirmado como elegível pelo laboratório principal de CCTA, a manutenção da ocultação para o investigador será averiguada.

Os participantes que cumpram os critérios de elegibilidade clínicos, de isquemia e da CCTA (ou a opinião do médico para participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min) serão aleatorizados para a estratégia INV ou CON através do sistema IVRS/IXRS. O tempo previsto para a aleatorização de um doente após a obtenção do consentimento é de 15 dias (ver Figura 1).

7. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Tabela 3. Componentes das estratégias de tratamento CON e INV

CON (secção 7.1)	INV (secção 7.2)
<ul style="list-style-type: none">• Terapêutica medicamentosa ótima (TMO; inclui tratamento de angina) (secção 7.3)• Cateterismo cardíaco provisório (secção 7.6)	<ul style="list-style-type: none">• Terapêutica medicamentosa ótima (TMO; inclui tratamento de angina) (secção 7.3)• Cateterismo cardíaco• Terapêutica de revascularização ótima (TRO) (secção 7.4)

7.1 Estratégia conservadora (CON)

Nos participantes aleatorizados para a estratégia CON, será empregue o tratamento inicial com **TMO apenas** (descrita abaixo). Um princípio fundamental da estratégia CON é o de limitar o CAT aos participantes que falhem a TMO, *i.e.*, aos que sofram de síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquémica aguda ou reanimação de paragem cardíaca ou que sofram de angina que seja refratária à máxima terapêutica medicamentosa. Nos participantes que exijam CAT durante o período de acompanhamento, a revascularização deve ser realizada de acordo com os princípios da terapêutica de revascularização ótima, conforme estabelecidos abaixo.

7.2 Estratégia invasiva (INV)

Nos participantes aleatorizados para a estratégia INV, **será realizado o tratamento inicial com CAT, com posterior revascularização**, conforme apropriado, em função da anatomia coronária e de outras considerações clínicas. Os princípios da terapêutica de revascularização ótima serão seguidos (descritos abaixo). Além disso, **todos os participantes da estratégia INV receberão TMO, conforme delineado abaixo**.

7.3 Terapêutica medicamentosa ótima (TMO)

A TMO consistirá na prevenção secundária abrangente e intensiva com intervenção farmacológica e ao nível do estilo de vida aplicada igualmente a ambos os grupos de tratamento, utilizando regimes de tratamento individualizados com base em algoritmos de alvo de tratamento sob supervisão do IC do centro e em conjunto com o médico de cuidados primários e/ou cardiologista do participante. A equipa de investigação, em colaboração com os médicos assistentes do participante, implementará alterações na terapêutica medicamentosa, mantendo-se dentro das recomendações das diretrizes. A equipa de investigação obterá os resultados de análises laboratoriais de rotina, prescritas pelo médico do participante, que reflitam alvos de prevenção

secundária e fornecerá ao médico do participante os resultados de quaisquer análises obtidas pelo estudo. As intervenções comportamentais vão concentrar-se na cessação tabágica, nutrição, atividade física, controlo do peso e adesão à medicação. As intervenções farmacológicas incluirão medicamentos anti-aterotrombóticos e anti-iskémicos. Os objetivos mínimos da TMO serão os recomendados para doentes com CIE pelas organizações nacionais/internacionais (p. ex., o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (EUA), o American College of Cardiology, a American Heart Association, a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Organização Mundial da Saúde). Pormenores desta estratégia estão indicados no MO e serão atualizados, conforme necessário, no decurso do ensaio.

7.3.1 Tratamento de angina em participantes da estratégia CON

O tratamento medicamentoso da angina nos participantes da estratégia CON será intensificado de acordo com o algoritmo de tratamento de angina do ISCHEMIA (ver MO). O objetivo para todos os participantes da estratégia CON é controlar a angina de modo a que os participantes possam reportar uma boa qualidade de vida relacionada com a angina. Se o nível de angina não for aceitável para o participante apesar da máxima terapêutica medicamentosa, recomenda-se o CAT e eventual revascularização, em consonância com os bons cuidados médicos.

7.3.2 Tratamento de angina em participantes da estratégia INV

Os participantes aleatorizados para a estratégia INV que sofram de angina após revascularização podem ser tratados com medicação, de acordo com o algoritmo de tratamento de angina do ISCHEMIA (ver MO). O objetivo para todos os participantes da estratégia INV é controlar a angina de modo a que os participantes possam reportar uma boa qualidade de vida relacionada com a angina. Ao contrário da abordagem aos participantes da estratégia CON com angina, é possível repetir o CAT e a revascularização sem primeiro maximizar a terapêutica medicamentosa em participantes da estratégia INV.

7.4 Terapêutica de revascularização ótima (TRO)

A terapêutica de revascularização ótima será realizada com base em achados do cateterismo cardíaco de diagnóstico e informações clínicas relevantes. Embora a escolha entre ICP e CABG (ou terapêutica medicamentosa apenas, em casos de artérias coronárias normais, doença difusa dos pequenos vasos, etc.) fique ao critério da equipa de tratamento em consonância com as normas e experiência locais, vários princípios gerais devem ser seguidos:

- A modalidade de revascularização selecionada deve apresentar o maior grau de probabilidade de aliviar a isquemia significativa, de uma forma segura e eficaz, em todos os territórios miocárdicos viáveis de dimensão pelo menos moderada.
- As decisões relativas aos testes de viabilidade e as decisões de revascularização baseadas nesses testes devem assentar na prática clínica de rotina.
- A revascularização deve ser realizada com o objetivo de aliviar todas as áreas de isquemia significativa, *i.e.*, isquemia que seria detetada por imagiologia não invasiva.

- Antes da escolha da modalidade de revascularização, será necessário identificar os territórios isquêmicos com base nos resultados de testes não invasivos, angiografia e, em determinados casos, FFR (conforme estabelecido no MO).

Pormenores da TRO estão indicados no MO e serão atualizados, conforme necessário, no decurso do ensaio.

7.4.1 Critérios para escolher a ICP vs. CABG

Em geral, a decisão entre ICP e CABG será determinada de acordo com as normas e práticas do hospital local. O processo de decisão deve incorporar diretrizes de sociedades profissionais e critérios de adequação. É aconselhável que a Equipa de Cardiologia do estudo (cardiologista de intervenção e cirurgião cardíaco) discuta cada caso, após o angiograma de diagnóstico, para chegar a um consenso quanto à melhor técnica de revascularização a utilizar.

Reconhece-se, porém, que, nalguns casos de doença das artérias coronárias não complexa, o desempenho da ICP “ad hoc” na sequência de angiografia de diagnóstico pode ser preferido por participantes e médicos. Sempre que possível, a Equipa de Cardiologia deve registar uma opinião sobre cada participante relativamente ao melhor método de revascularização, chegando a um consenso quando possível e anotando a discordância quando esse consenso não for possível.

O MO contém pormenores.

7.4.2 Diretrizes para uma intervenção coronária percutânea ótima

A ICP deve ser realizada de um modo considerado ótimo pelos padrões e diretrizes contemporâneos. A estratégia de procedimento, a seleção do dispositivo, a terapêutica medicamentosa adjuvante, a preparação pré-procedimento, os cuidados pós-procedimento e serviços de apoio e a experiência do centro clínico e dos técnicos são áreas em que se exige um desempenho ótimo. Pormenores destas diretrizes estão indicados no MO e serão atualizados, conforme necessário, no decurso do ensaio.

7.4.3 Diretrizes para uma revascularização cirúrgica ótima

O termo “CABG ótima” está reservado para uma abordagem abrangente à revascularização cirúrgica que minimiza o risco periprocedimento e otimiza os resultados de curto e longo prazo no que respeita à natureza progressiva da cardiopatia arterosclerótica. Isto ultrapassa em grande medida os aspetos técnicos intraoperatórios da revascularização cirúrgica.

Os princípios para uma CABG ótima incluem:

- Avaliação exata de potenciais participantes candidatos a CABG
- Revascularização completa (critérios anatómicos e fisiológicos)
- Otimizar o tratamento intraoperatório, incluindo proteção do miocárdio

- Minimizar as lesões nos órgãos e sistemas associados
- Maximizar a oportunidade de desobstrução de longa duração do enxerto
- Otimizar a prevenção secundária de cardiopatia aterosclerótica após a CABG.

O MO contém pormenores destas diretrizes.

7.5 Maximizar a adesão à estratégia CON

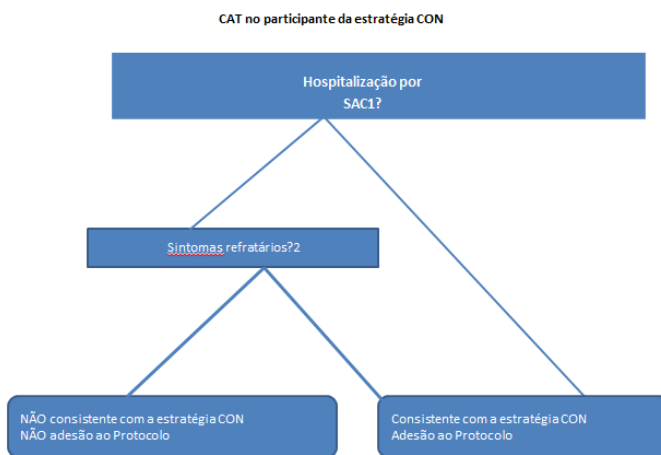
A adesão à estratégia CON significa que todos os participantes da estratégia CON recebem TMO e que nenhum é submetido a CAT ou revascularização, a não ser que 1) tenham uma síndrome coronária aguda, reanimação de paragem cardíaca ou insuficiência cardíaca isquémica aguda, ou que 2) tenham angina inaceitável refratária à máxima terapêutica medicamentosa (ver a definição e tratamento recomendado para angina refratária no MO). A realização de CAT por qualquer outro motivo, incluindo a mudança de médico ou preferências do participante, não revela adesão à estratégia CON, sendo considerada uma violação do protocolo. Todas as violações do protocolo serão reportadas de acordo com as diretrizes indicadas no MO, podendo exigir uma notificação ao IRB (CEIC) local, conforme estipulado pelos regulamentos locais.

Os investigadores são desincentivados a realizar provas de esforço para efeitos de monitorização de participantes que estejam clinicamente estáveis. As diretrizes para evitar a transferência (*crossover*) de participantes com sintomas de agravamento na ausência de SAC estão indicadas no MO. Em resumo, se a angina se agravar, a terapêutica medicamentosa será intensificada. Se os sintomas forem refratários à máxima terapêutica medicamentosa, ou se se tornarem instáveis, os participantes devem ser submetidos a CAT. Os investigadores do centro devem proporcionar documentação, incluindo a atual intensidade da terapêutica medicamentosa, frequência cardíaca, pressão arterial e um SAQ repetido para documentar a adequação do CAT. Quando se contemplar a realização de CAT eletivo, os centros devem contactar a linha de apoio 24 horas e têm de preencher uma lista de controlo.

7.6 CAT em participantes aleatorizados para a estratégia CON

O CAT e/ou a revascularização para uma síndrome coronária aguda, reanimação de paragem cardíaca ou insuficiência cardíaca isquémica aguda é consistente com a estratégia CON. Da mesma forma, o CAT para sintomas refratários (de acordo com a definição do ensaio) também é consistente com a estratégia CON. A [Figura 2](#) descreve o CAT em participantes aleatorizados para a estratégia CON e as definições de adesão e não adesão ao protocolo a este respeito. Tomada a decisão de que a realização de um CAT num participante da estratégia CON é consistente com a estratégia CON, aplicam-se os mesmos princípios descritos para a revascularização ótima ([7.4](#)).

Figura 2 CAT em participantes aleatorizados para a estratégia CON



8. REGISTO E LEVANTAMENTO DE RASTREIO AUXILIAR

8.1 Registo de rastreio

Durante o período de inscrição no estudo, os centros manterão um registo de rastreio por escrito, sem dados de identificação, dos doentes com isquemia moderada a grave determinada pelo centro que tenham realizado exames no laboratório principal de imagiologia de esforço designado pelo centro. As características do doente (a idade [anotada para os doentes <90 anos de idade, anotada como 90 se ≥ 90 anos de idade], o sexo e, se excluído, as razões para a exclusão) ficarão registadas.

O registo de rastreio será enviado para o CCC regularmente, onde ajudará a identificar as principais razões por que os doentes não são inscritos, permitindo assim à equipa do CCC desenvolver planos de medidas corretivas para os centros que não estejam a preencher a meta de inscrições. Dependendo da taxa de inscrições do centro, o CCC poderá decidir que um determinado centro já não precisa de apresentar o seu registo de rastreio, embora o centro deva continuar a manter o registo até ao fim do período de inscrição. No caso de a taxa de inscrições ser baixa, poderá ser solicitado aos centros que forneçam informações comparáveis sobre os doentes encaminhados para cateterismo cardíaco sem exames imagiológicos de esforço prévios.

8.2 Levantamento de rastreio

Por breves períodos de tempo, os centros vão recolher dados não identificativos de todos os doentes com pelo menos isquemia moderada que foram rastreados, mas não inscritos pela equipa do estudo. O objetivo desta tarefa será descrever as características dos doentes que foram rastreados, mas não inscritos e documentar as principais razões da exclusão. Este levantamento de rastreio vai incluir o laboratório principal de imagiologia de esforço do centro e outras eventuais fontes de rastreio e de encaminhamento. Os dados serão introduzidos através de um sistema EDC na Web, o qual não incluirá números de identificação dos doentes e será separado do sistema EDC principal do ensaio. Para efeitos de análise, vamos comparar as características no início do estudo e o plano de tratamento dos doentes que foram rastreados e cumpriram os critérios de inclusão, mas que não foram aleatorizados, com os que foram aleatorizados. Estas informações vão ajudar a perceber qualquer potencial tendência no processo de inscrição do ensaio. Exemplos de elementos a serem recolhidos, quando disponíveis, incluem:

- Idade (excluindo qualquer idade ≥ 90)
- Sexo
- Raça/etnia
- FEVE
- Resultados do exame imagiológico de esforço (gravidade e localização da isquemia)
- Historial médico básico do relatório do exame imagiológico de esforço (se disponível)
- Presença ou ausência de estenose da artéria coronária principal esquerda $\geq 50\%$ em CCTA prévia ou cateterismo cardíaco prévio

- Historial de SAC nos últimos 2 meses
- Historial de ICP ou CABG nos últimos 12 meses
- Historial de AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer altura
- Insuficiência renal de fase terminal ou TFGe de 15-29 ml/min
- Historial de insuficiência cardíaca da classe III-IV da NYHA ou hospitalização nos últimos 6 meses
- Cirurgia não cardíaca programada para os próximos 12 meses
- Gravidade dos sintomas de angina
- Atual medicação anti-angina
- Disposição para tomar medicamentos
- Plano de tratamento (p. ex., cateterismo cardíaco, modo de revascularização, se aplicável)
- Tratamento efetivamente recebido (p. ex., cateterismo cardíaco, modo de revascularização, se aplicável)
- Razão para não participar no ensaio

Apenas serão registadas informações de saúde não identificativas do doente. Será obtida uma dispensa do consentimento informado quando aplicável. Não haverá um acompanhamento relativamente a estes doentes do levantamento de rastreio.

9. Avaliações do estudo

9.1 Testes de creatinina e de gravidez

Na consulta de rastreio, é preciso colher uma amostra para o teste da creatinina sérica, se não houver um teste realizado nos últimos 90 dias. Além disso, é preciso fazer um teste de gravidez, se a participante estiver na fase pré-menopausa.

9.2 Análises ao sangue de rotina

Nesta população, com doença das artérias coronárias estabelecida, os seguintes testes serão normalmente prescritos pelo médico assistente do participante, como parte integrante da prática normal: hemograma completo, eletrólitos, creatinina, glucose, transaminases hepáticas, perfil lipídico e HbA1c. Se houver resultados da HbA1c no caso de participantes não diabéticos, eles serão registados. Se estes resultados não estiverem disponíveis dentro da janela de tempo especificada, por altura da consulta de aleatorização (ver MO), eles serão então obtidos (HbA1c necessária apenas para os diabéticos, mas recomendada para todos os participantes). Será feita uma tentativa de coordenar as consultas de acompanhamento do participante de modo a que ocorram perto das consultas de acompanhamento de rotina com os respetivos médicos, quando se realizarem análises ao sangue de rotina. Nas consultas de acompanhamento, se os resultados dos testes lipídicos (e da HbA1c nas consultas anuais para diabéticos) não estiverem disponíveis dentro da janela de tempo especificada, eles serão obtidos pelo coordenador do estudo ou os participantes serão encaminhados para os seus médicos assistentes para a realização desses testes.

9.3 Avaliações dos endpoints

Em cada consulta após a aleatorização, o coordenador do estudo perguntará aos participantes se, desde a última consulta do estudo, tiveram algum sintoma ou se têm algum relatório de um prestador de cuidados de saúde que seja consistente com um evento de endpoint. Consulte o MO para obter instruções detalhadas sobre a recolha de documentos.

9.4 Biomarcadores sanguíneos e biorrepositório genómico

Os participantes aleatorizados serão convidados a participar no protocolo do biorrepositório, a menos que sejam impedidos por regulamentos locais. Os participantes que deem o seu consentimento informado serão solicitados a permitir a conservação de amostras do seu sangue em dois protocolos de biorrepositório: um para biomarcadores e outro para testes genéticos. Os participantes que recusem a participação num ou em ambos os protocolos de biorrepositório continuam a ser elegíveis para participar no ensaio principal. Os biorrepositórios servirão de recursos para futuras análises. Apesar de o presente protocolo não apresentar qualquer proposta científica específica, prevemos uma série de oportunidades para realizar estudos auxiliares e partilhar recursos com outros investigadores. Será solicitado aos participantes o seu consentimento à utilização das suas amostras de sangue para o biorrepositório de biomarcadores e biorrepositório genético (ADN). Se um centro não tiver meios para processar amostras de sangue, os participantes poderão, ainda assim, participar no biorrepositório genético; nesse caso, amostras de saliva poderão ser colhidas dos participantes.

Será colhido sangue para o biorrepositório no momento da aleatorização, podendo ser colhido após 3 meses de acompanhamento. No momento da aleatorização, serão colhidos até 49 ml de sangue total, que será processado e conservado como soro, plasma, ARN e, quando permitido, ADN. Na consulta de acompanhamento aos 3 meses, poderão ser colhidos até 49 ml de sangue.

Serão tomadas medidas para proteger a identidade do dador da amostra de sangue eliminando qualquer elemento de identificação dos bioespécimes no centro de inscrição. A ligação entre o nome do participante e o código numérico não estará disponível à equipa que gere as amostras no biorrepositório nem a qualquer técnico de investigação que solicite amostras. A estrita confidencialidade e a manutenção da cadeia de custódia serão respeitadas nos processos de colheita e conservação dos bioespécimes. O MO contém todos os pormenores sobre o protocolo do biorrepositório.

9.5 Adesão à medicação

Para avaliar a adesão à medicação, os participantes vão preencher um questionário de adesão de Morisky modificado de 4 itens (respostas a 4 perguntas na escala de Likert)⁵³⁻

⁵⁶<C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 54>:<C:\Users\cumpis\Google Drive\Clients\Margaret\Portuguese\092913-0820-CS\Delivery\ ENREF 54> na consulta de aleatorização, na consulta dos 6 meses e em todas as consultas posteriores.

9.6 Avaliação do estilo de vida

Para avaliar a prontidão de cada participante para alterar comportamentos relacionados com a saúde, os coordenadores do estudo utilizarão questionários desenvolvidos pelo programa PACE (Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition, Avaliação e Aconselhamento para o Exercício e Nutrição Centrados no Doente). As respostas a estes breves questionários serão utilizadas para personalizar o aconselhamento em matéria de alterações no estilo de vida. Estas avaliações vão ocorrer no momento da aleatorização, aos 3 meses, 12 meses, anualmente e na consulta final.

9.7 Avaliação da qualidade de vida

Para quantificar todo o espetro de resultados na qualidade de vida comunicados pelo doente no ensaio ISCHEMIA, vai recorrer-se a uma bateria de instrumentos validados. A qualidade de vida relacionada com a angina será medida pelo Questionário de Angina de Seattle (SAQ); os sintomas de dispneia pela escala de Dispneia de Rose; a função física pelo índice da capacidade funcional de Duke (DASI) específico da doença e pela subescala de limitações físicas do SAQ específica da angina; uma classificação geral da saúde de Rand; os sintomas psicológicos de bem estar e de depressão pela Escala de Perceção do Stress (PSS) e o questionário da saúde do doente PHQ-8; uma medição do otimismo em relação ao futuro pelo Teste de Orientação de Vida – Revisto (LOT-R); o EQ-5D como medição da saúde em geral; e elementos demográficos (p. ex., estado civil, educação, rendimento). Vamos utilizar estes dados para analisar o estado de saúde dos

participantes de ambos os grupos ao longo do tempo, de modo a quantificar a magnitude e a trajetória da recuperação do estado de saúde em função da estratégia de tratamento atribuída.

9.8 Avaliação dos dados económicos

Como forma de medir a utilização dos recursos médicos, durante o ensaio, os Coordenadores dos Centros vão recolher dados de utilização dos recursos, incluindo hospitalizações, visitas às urgências e determinados procedimentos e exames cardíacos, em cada consulta ou contacto do estudo ISCHEMIA, e introduzi-los na principal base de dados EDC do estudo. Esses dados, em conjunto com os dados de faturação (recolhidos apenas para os participantes do estudo nos EUA pela equipa dos dados económicos do EQOLCC e introduzidos numa base de dados diferente da principal base de dados EDC do estudo), serão utilizados para estimar e comparar os custos com cuidados médicos da perspetiva do sistema de cuidados de saúde dos EUA para ambos os grupos de tratamento. Serão igualmente utilizados, juntamente com os endpoints clínicos e dados da qualidade de vida, para calcular o custo incremental líquido e a esperança de vida ajustada pela qualidade de vida associados à estratégia invasiva, bem como a resultante relação custo-eficácia incremental do ensaio. O MO contém pormenores.

10. PROGRAMA DE AVALIAÇÕES

Descrição geral das consultas

Todos os participantes serão submetidos a rastreio de elegibilidade, consentimento informado, CCTA (para todos os participantes com uma TFG_e ≥ 60 ml/min) e procedimentos de aleatorização.

O acompanhamento dos participantes aleatorizados vai ocorrer nos meses 1,5, 3, 6 e 12 após a aleatorização durante o primeiro ano e, posteriormente, a cada 6 meses, com consultas clínicas, acompanhamento telefónico e outros exames, conforme descrito abaixo (consultar o programa de avaliações completo na [Tabela 4](#)). O programa de avaliações ([Tabela 4](#)) especifica o método de contacto preferido para cada consulta. As consultas de seis em seis meses podem ser feitas por telefone ou e-mail, dependendo da estabilidade do participante, do controlo dos fatores de risco e da distância entre a residência do participante e a clínica (“geografia”) ([ver Tabela 4](#)). Na eventualidade de não ser possível realizar uma consulta agendada na clínica, para assegurar o acompanhamento do participante, outras formas de contacto devem ser utilizadas, como o telefone, e-mail, comunicação por parte de um médico pessoal, outro profissional de saúde aliado ou membro da família, ou deve fazer-se uma análise da ficha de saúde eletrónica ou dos registos públicos. Após o primeiro ano, os participantes serão acompanhados a cada 6 meses até ao final do ensaio, altura em que os centros serão informados para realizarem uma consulta final.

Dependendo da existência ou não de financiamento adicional, o acompanhamento por telefone ou e-mail a cada 6 meses ou a averiguação do estado vital do doente na base de dados poderá continuar depois de concluídas todas as consultas clínicas, a menos que seja proibido pelos regulamentos locais. Nestes contactos de acompanhamento de longo prazo, serão recolhidas informações sobre o estado de saúde e medicamentos atuais, bem como sobre eventuais hospitalizações.

Dependendo da existência ou não de financiamento adicional, poderá realizar-se o acompanhamento por telefone, em pessoa ou por e-mail de participantes que foram inscritos e posteriormente excluídos da aleatorização devido a achados na CCTA de DAC PE não obstrutiva. Esse acompanhamento poderá incluir até 5 consultas nos primeiros 18 meses e até 2 consultas por ano posteriormente até o estudo terminar. Os participantes que sejam excluídos com base nos achados da CCTA ou prova de esforço terão de dar o seu consentimento a futuros contactos para efeitos de investigação.

Afastamento do estudo: Um acompanhamento completo e exato durante todo o estudo é extremamente importante. Porém, o participante pode recusar-se a continuar a sua estratégia de tratamento atribuída a qualquer altura. Isto não constitui um afastamento do estudo. Os participantes continuarão a ser acompanhados de acordo com o programa de avaliações. Se, em qualquer momento, o participante se recusar a continuar as consultas do estudo, todas as tentativas serão feitas para manter o contacto, por telefone, carta, e-mail, através do contacto com a família, amigos ou profissionais de saúde aliados, ou será feita uma análise dos registos para determinar se ocorreram eventos, a não ser que o participante rejeite especificamente esse tipo de acompanhamento. As bases de dados nacionais que registem óbitos serão utilizadas para averiguar o estado vital do participante, a menos que seja proibido pelos regulamentos locais. A

razão (e grau) do afastamento será documentada para todos os participantes afastados do estudo ou para aqueles que tenham um acompanhamento limitado. O participante terá de especificar por escrito qual o tipo de acompanhamento que ele permite - se é que permite - na altura da conversa sobre o afastamento.

Descrição geral da qualidade de vida (QdV) e dos dados económicos

A recolha de Dados Económicos e da QdV, incluindo as escalas validadas de questionários sobre a QdV, será repetida nos meses 3, 12, 24 e 36 a contar da aleatorização, bem como na consulta final do estudo ISCHEMIA, através de entrevista telefónica por técnicos formados do Centro Coordenador EQOL (EQOLCC) para os participantes inscritos nos EUA e, fora dos EUA, pelo coordenador do centro. Será utilizado um questionário substituto sobre a QdV de um familiar, prestador de cuidados de saúde ou com base num registo médico quando um participante tiver falecido durante o intervalo de acompanhamento ou estiver demasiado doente, incapacitado ou incapaz de participar. Por último, o coordenador do centro irá recolher um pequeno conjunto de elementos que captam determinados sintomas de angina e dispneia e dados da QdV, os quais serão introduzidos na base de dados EDC do estudo em cada consulta do estudo até aos 36 meses e, depois, a cada 6 meses até à consulta final do ISCHEMIA. Todos os dados sobre sintomas e QdV serão processados e analisados pela equipa da qualidade de vida do EQOLCC. Como parte integrante do processo da principal base de dados EDC do estudo, será feita uma avaliação das hospitalizações de todos os participantes aleatorizados do ISCHEMIA, em cada intervalo de acompanhamento durante o ensaio, com vista a proporcionar uma medição da utilização dos recursos. Além disso, integrando os dados económicos do ISCHEMIA, as faturas médicas apenas dos participantes inscritos em centros nos EUA serão recolhidas durante o ensaio pela equipa dos dados económicos do EQOLCC com base nessa avaliação das hospitalizações. Os dados da faturação médica serão obtidos, extraídos, processados e analisados pelo EQOLCC.

Tabela 4 Programa de Avaliações e Procedimentos do Estudo (ver janelas de tempo das consultas no MO)

	Consulta de rastreio	Consulta de CCTA	aleatorização (consulta do início do cateterismo	cardíaco e ICP ou CABG	Acompanhamento								Frequência após os 36 meses
					1,5 m ^A Consu lta 1	3 m ^A Consu lta 2	6 m ^B Consul ta 3	12 meses A Consul ta 4	18 m ^B Consul ta 5	24 m Consul ta 6	30 m ^B Consul ta 7	36 m ^C Consul ta 8	
Rastreio de elegibilidade	X												
Consentimento informado (incluindo o consentimento para o biorrepositório, se aplicável)	X												
Testes de creatinina e de gravidez ^D	X												
Historial médico/estado de saúde	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Medicamentos cardiovasculares	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Transmitir imagens de esforço ao laboratório principal ^E	X												
Classe da NYHA* e da CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Autorização de registos médicos assinada			X				X			X		X	Q12 m
Angiografia coronária por TC (CCTA)		X ^F											
Avaliação da segurança ^G		X		X									
Sinais vitais, peso, altura ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 m
Resultados das análises laboratoriais de rotina ^I			X ^J		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 m
Colheita de sangue para o biorrepositório			X			X ^K							
Biomarcadores sanguíneos ^L				X									
Eletrocardiograma (ECG) ^M			X	X ^N			X			X			Na consulta final
Avaliação do estilo de vida (PACE) ^{***}			X			X	X			X		X	Q12 m
Aconselhamento em matéria de estilo de vida (PACE) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Questionário de adesão à medicação de Morisky modificado			X			X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Avaliação completa da qualidade de vida (QdV) ^O			X			X	X			X		X	Na consulta final
Breve avaliação dos sintomas/QdV ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m

Iniciar terapêutica medicamentosa ótima (TMO)			X										
Avaliação e otimização da terapêutica medicamentosa ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Programar cateterismo para participantes da estratégia INV ^R			X										
Avaliação das hospitalizações					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Avaliação dos endpoints					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m

As consultas de acompanhamento serão marcadas em função do tempo desde a data de aleatorização (início do estudo).

*NYHA - New York Heart Association **CCS - Canadian Cardiovascular Society ***PACE - Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition (Avaliação e Aconselhamento para o Exercício e Nutrição Centrados no Doente)

^A As consultas dos meses 1,5, 3 e 12 devem ser realizadas em clínicas, dependendo da estabilidade do participante, do controlo dos fatores de risco e da geografia.

^B As consultas dos meses 6, 18 e 30 podem ser realizadas por telefone, e-mail ou na clínica, dependendo da estabilidade do participante, do controlo dos fatores de risco e da geografia.

^C Após a consulta do mês 36, as consultas de acompanhamento devem realizar-se na clínica pelo menos a cada 12 meses. As consultas na clínica podem ser substituídas por e-mail ou telefone, dependendo da estabilidade do participante, do controlo dos fatores de risco e da geografia.

^D Teste da creatinina, se não houver um teste realizado nos últimos 90 dias, e teste de gravidez, se na fase pré-menopausa.

^E Envie as imagens das provas de esforço (imediatamente a seguir à inscrição e antes da aleatorização), relatórios técnicos e interpretações do centro/relatórios locais de provas de esforço qualificadas para o laboratório principal.

^F CCTA não realizada, se a taxa de filtração glomerular estimada for <60 ml/min; as imagens e relatórios técnicos da CCTA serão transferidos para o laboratório principal de CCTA em ocultação para efeitos de interpretação.

^G Avaliação da segurança (consultar secção 14.4).

^H A altura só é necessária para a aleatorização; as avaliações só são necessárias se a consulta for realizada na clínica.

^I As análises laboratoriais necessárias incluem: lípidos (de preferência, em jejum), transaminases hepáticas (se indicado) e HbA1c (na consulta 4, 6, 8 e, depois, anualmente para os participantes diabéticos. Estes resultados laboratoriais serão solicitados ao médico do participante. Se estes resultados não estiverem disponíveis, devem ser obtidos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo.

^J Os resultados laboratoriais de rotina exigidos na fase de aleatorização incluem: hemograma completo, eletrólitos, creatinina, glucose, transaminases hepáticas, perfil lipídico e HbA1c para os participantes diabéticos. Solicite-os ao médico do participante, uma vez que se prevê que esses testes tenham sido realizados nos últimos 6 meses; caso contrário, terão de ser realizados nesta altura.

^K Poderá ser solicitada.

^L Para os participantes submetidos a ICP: CK-MB às 8-16 ± 2 horas ou no momento da alta do hospital, conforme o que ocorrer primeiro (a troponina deve ser medida, se não houver resultado da CK-MB). Para os participantes submetidos a CABG: CK-MB às 18 ± 6 horas (a troponina deve ser medida, se não houver resultado da CK-MB). Todas as medições de biomarcadores devem ser registadas no eCRF. Recomenda-se a obtenção de uma medição de biomarcadores antes de todos os procedimentos de ICP e CABG.

^M Envie para o laboratório principal de ECG. O ECG é necessário para todas as admissões por problemas cardíacos e revascularizações. ECG após 1 ano é opcional (arquivado no centro).

^N ECG realizado após procedimento (60±30 mins pós-ICP, 3 dias pós-CABG).

^O Questionário de Angina de Seattle/DASI (Índice da Capacidade Funcional de Duke)/estado geral da saúde de Rand/Escala de Percepção do Stress/Qualidade de Vida (PHQ)/Teste de Orientação de Vida – Revisto/EQ-5D/Dados Demográficos.

^P Questionário de Angina de Seattle/Escala de Dispneia de Rose/EQ-5D selecionado.

^Q Em cada consulta de acompanhamento, a equipa de investigação, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo.

^R CAT e revascularização programados apenas no grupo da estratégia INV. Consulte as janelas de tempo no MO para a realização de CAT e revascularização. O tratamento por cateterismo cardíaco e revascularização ótima deve ocorrer até 30 dias após a aleatorização no grupo da estratégia invasiva. No grupo conservadora, o cateterismo cardíaco e a revascularização ótima estão reservados para participantes com sintomas de angina refratária ou eventos

Consulta de rastreio

- Os doentes com pelo menos isquemia moderada determinada por exame imagiológico de esforço (ver [Tabela 1](#)) serão avaliados como potenciais candidatos ao estudo
- O historial médico geral e cardíaco será analisado quanto à elegibilidade do candidato, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão na [secção 5.3](#)
- A disposição tanto do potencial participante como do seu médico para participarem durante todo o período do estudo será confirmada
- Todos os potenciais participantes submetidos a rastreio ficarão registados no registo de rastreio em papel
- Os potenciais participantes que cumpram os critérios de inclusão/exclusão, tanto clínicos como de isquemia determinada pelo centro, e interessados em participar no estudo serão considerados para o estudo
- Os participantes que deram o seu consentimento e que tenham uma TFG_e ≥30 ml/min receberão um número de ID do estudo através do IVRS/IXRS. Estes participantes são considerados “inscritos” (e não aleatorizados)
- Testes de creatinina, se não foram realizados nos últimos 90 dias
- Teste de gravidez, se a participante estiver na fase pré-menopausa
- No caso dos participantes escritos, as imagens dos exames imagiológicos de esforço serão transferidas eletronicamente para o laboratório principal apropriado (ver [secção 6.4](#))

Consulta de CCTA

- No caso dos participantes com uma TFG_e ≥60 ml/min, será realizada uma CCTA em ocultação
- As imagens da CCTA em ocultação serão transferidas para o laboratório principal de CCTA para efeitos de interpretação
- Os participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min não exigem CCTA antes da aleatorização
- Avaliação da segurança (p. ex., complicações da CCTA)

Consulta de aleatorização (consulta do início do estudo) (prevista para um máximo de 15 dias a contar do consentimento do participante)

- Confirmar isquemia e elegibilidade por CCTA

- O historial médico, incluindo medicamentos CV, será documentado
- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Breve avaliação dos sintomas/QdV (antes da aleatorização)
- Avaliação completa da QdV (antes da aleatorização)
- Questionário de adesão à medicação de Morisky modificado (ver MO)
- Os sinais vitais, a altura e o peso serão medidos
- Será realizado um ECG de 12 derivações e enviado para o laboratório principal de ECG; os resultados do ECG de esforço, dos sintomas e da hemodinâmica serão enviados para o laboratório principal de ECG
- Os resultados das análises laboratoriais de rotina realizadas nos últimos 6 meses antes da consulta serão registados, incluindo a HbA1c para os participantes diabéticos. Se estes resultados não estiverem disponíveis, será feita uma colheita de sangue para análises laboratoriais de rotina (ver MO)
- Colheita de sangue no início do estudo para os biorrepositórios de biomarcadores/genética
- Os participantes elegíveis serão aleatorizados para as estratégias INV ou CON através do sistema IVRS/IXRS (estes participantes são considerados aleatorizados)
- Os participantes aleatorizados para a estratégia INV devem ser submetidos a cateterismo cardíaco com revascularização ótima num período máximo de 30 dias a contar da aleatorização
- O programa PACE será implementado para todos os participantes
- Iniciar TMO em todos os participantes aleatorizados, de acordo com as diretrizes e algoritmos do estudo

CAT e revascularização para os participantes aleatorizados para a estratégia INV (atribuídos pelo protocolo); também se aplica a todos os procedimentos de revascularização para os participantes em ambas as estratégias de tratamento

- Para o cateterismo cardíaco e revascularização atribuídos pelo protocolo (participantes da estratégia INV), deve prever-se um período máximo de 30 dias a contar da aleatorização
- A revascularização deve ser realizada de acordo com a Terapêutica de Revascularização Ótima (TRO) (consultar MO)

- Para os participantes submetidos a ICP
 - Deve realizar-se um ECG de 12 derivações após a ICP aos 60 ± 30 minutos e conforme necessário para dor torácica
 - Colheita de sangue para CK-MB às $8-16 \pm 2$ horas pós-ICP ou no momento da alta do hospital, conforme o que ocorrer primeiro (a troponina deve ser medida, se não houver resultado da CK-MB)
 - Todas as medições de biomarcadores obtidas antes e depois do procedimento devem ser registadas no eCRF

- Para os participantes submetidos a CABG
 - Deve realizar-se um ECG de 12 derivações no dia 3 após a CABG ou no momento da alta do hospital, conforme o que ocorrer primeiro, e conforme necessário para dor torácica
 - Colheita de sangue para CK-MB às 18 ± 6 horas pós-CABG (a troponina deve ser medida, se não houver resultado da CK-MB)
 - Todas as medições de biomarcadores obtidas antes e depois do procedimento operatório devem ser registadas no eCRF

Consulta do mês 1,5 (6 semanas) (Consulta 1)

- Avaliação do estado médico
- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Medição dos sinais vitais e do peso
- Aconselhamento em matéria de estilo de vida de acordo com o programa PACE
- Breve avaliação dos sintomas/QdV
- Avaliação das hospitalizações
- Avaliação dos endpoints
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum) e transaminases hepáticas (se indicado) junto do médico assistente do participante. Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo
- A equipa do estudo, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica medicamentosa e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo

Consulta do mês 3 (Consulta 2)

- Avaliação do estado médico

- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Medição dos sinais vitais e do peso
- Avaliação e aconselhamento em matéria de estilo de vida de acordo com o programa PACE
- Breve avaliação dos sintomas/QdV
- Avaliação completa da QdV
- Avaliação das hospitalizações
- Colheita de sangue para os biorrepositórios
- Avaliação dos endpoints
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum) e transaminases hepáticas (se indicado) junto do médico assistente do participante. Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo
- A equipa do estudo, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica medicamentosa e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo

Consultas dos meses 6/18/30 (Consultas 3, 5, 7 respetivamente)

- Avaliação do estado médico
- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Medição dos sinais vitais e do peso (apenas se for uma consulta na clínica)
- Questionário de adesão à medicação de Morisky modificado (ver MO)
- Aconselhamento em matéria de estilo de vida de acordo com o programa PACE
- Breve avaliação dos sintomas/QdV
- Avaliação das hospitalizações
- Avaliação dos endpoints
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum) e transaminases hepáticas (se indicado) junto do médico assistente do participante. Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo

- A equipa do estudo, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica medicamentosa e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo

Consultas dos meses 12/24/36 (Consultas 4, 6, 8 respetivamente)

- Avaliação do estado médico
- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Medição dos sinais vitais e do peso
- Será realizado um ECG de 12 derivações e enviado para o laboratório principal apenas na consulta do mês 24. O ECG opcional aos 12 meses deve ser guardado no centro
- Questionário de adesão à medicação de Morisky modificado (ver MO)
- Avaliação e aconselhamento em matéria de estilo de vida de acordo com o programa PACE
- Breve avaliação dos sintomas/QdV
- Avaliação completa da QdV (até aos 36 meses)
- Avaliação das hospitalizações
- Avaliação dos endpoints
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum), transaminases hepáticas (se indicado) e HbA1c para os participantes diabéticos junto do médico assistente do participante. Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo
- A equipa do estudo, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica medicamentosa e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo

Consultas de acompanhamento continuadas (a cada 6 meses após a consulta do mês 36 até ao final)

- Avaliação do estado médico
- Classe da NYHA e da CCS (ver MO)
- Sinais vitais e peso (apenas nas consultas na clínica a cada 12 meses)
- Questionário de adesão à medicação de Morisky modificado

- Avaliação do estilo de vida de acordo com o programa PACE (apenas nas consultas na clínica a cada 12 meses)
- Aconselhamento em matéria de estilo de vida de acordo com o programa PACE
- Breve avaliação dos sintomas/QdV
- Avaliação das hospitalizações
- Avaliação dos endpoints
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum) e transaminases hepáticas (se indicado) junto do médico assistente do participante. HbA1c (apenas para os participantes com diabetes nas consultas a cada 12 meses). Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo
- A equipa do estudo, em colaboração com o(s) médico(s) assistente(s), vai avaliar a eficácia da terapêutica medicamentosa e otimizar conforme necessário, em consonância com as diretrizes e algoritmos do estudo

Consulta final (além de todas as avaliações para as consultas regulares)

- Será realizado um ECG de 12 derivações e enviado para o laboratório principal
- Avaliação completa da QdV
- Obter os resultados laboratoriais dos lípidos (de preferência, em jejum) e HbA1c para os participantes diabéticos junto do médico assistente do participante. Se não estiverem disponíveis, estes testes devem ser prescritos pelo médico assistente do participante ou pela equipa do estudo.

11. ADJUDICAÇÃO DE EVENTOS CLÍNICOS

Uma comissão independente de adjudicação de eventos clínicos (CAEC) vai rever e adjudicar todos os eventos que serão endpoints primários e alguns endpoints secundários, em ocultação, com base nas definições do estudo. Os eventos a adjudicar incluem morte (incluindo a causa de morte), enfarte do miocárdio, reanimação de paragem cardíaca, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVC e acidente isquémico transitório. Dado que o ensaio não é realizado em ocultação, para mitigar a parcialidade na confirmação dos eventos, serão empregues várias estratégias para identificar (“desencadear”) todos os endpoints suspeitos em todos os participantes, incluindo ferramentas de recolha de dados cuidadosamente criadas que ajudam os centros a concentrarem-se nos principais eventos de endpoint, avaliação dos dados do laboratório principal de ECG, educação do investigador e coordenador do centro nos procedimentos do CAEC e processamento de eventos detetados pelos médicos durante a análise de documentos originais pertencentes a endpoints já identificados. Serão tomadas medidas para ocultar, junto dos examinadores, toda a informação que possa identificar o participante ou revelar a estratégia de tratamento atribuída. Os membros do CAEC não têm acesso à estratégia de tratamento atribuída por forma a evitar a parcialidade, que é uma questão de processo importante neste ensaio sem ocultação.

12. CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS E PLANO DE ANÁLISE

12.1 Determinação do tamanho da amostra e poder estatístico

12.1.1 Considerações e pressupostos

Selecionou-se um tamanho de amostra de aproximadamente 8000 participantes aleatorizados com vista a produzir um forte poder estatístico para testar a hipótese de endpoint primário de superioridade sob os pressupostos razoáveis da frequência do endpoint composto primário, da magnitude da diferença nas taxas de eventos das estratégias INV vs. CON e do padrão de entradas e desistências de participantes. Com base na distribuição expectável da doença coronária nesta população (documentação do laboratório principal de pelo menos isquemia moderada; documentação da CCTA de DAC obstrutiva) e com base em dados não publicados do ensaio COURAGE e de vários registos de exames imagiológicos de esforço observacionais, a percentagem de participantes, no grupo da estratégia CON, que apresentaria o endpoint composto primário num período de 4 anos após a aleatorização foi estimada em 20% (intervalo de 15%-25%). Além da taxa de eventos da estratégia CON, um outro fator determinante do tamanho de amostra necessário é a magnitude do benefício que é razoável alcançar com a estratégia INV. Esta determinação assentou em vários fatores, incluindo (i) estimativas da dimensão do efeito de estudos relacionados; (ii) aumento previsto na dimensão do efeito utilizando a CCTA para excluir DAC não obstrutiva; (iii) possibilidade de os participantes da estratégia CON receberem cateterismo cardíaco em violação do protocolo; e (iv) a avaliação do investigador da dimensão mínima do efeito necessária para ter impacto e ser clinicamente relevante. Após uma cuidadosa ponderação destes e outros fatores, o tamanho da amostra foi formulado de modo a proporcionar um forte poder estatístico para detetar uma redução relativa de 15% (*i.e.*, de 20% para 17% após 4 anos) na taxa de 4 anos do endpoint composto primário para os participantes aleatorizados para a estratégia INV *versus* estratégia CON (ver outros pressupostos no rodapé da [Tabela 5](#)). Reconhecendo-se que as diferenças nas taxas de eventos e de resultados no ensaio ISCHEMIA podem diferir destes pressupostos, a dimensão de amostra necessária também foi calculada para diferentes combinações plausíveis de valores de parâmetros. A dimensão de amostra final foi escolhida para proporcionar um poder adequado, mesmo que os nossos pressupostos atuais se provem otimistas. A perda de poder devido a não adesão ao protocolo refletiu-se na análise da dimensão da amostra ao calcular-se o poder com um efeito de tratamento assumido relativamente modesto (20% vs.17%). Idealmente, com uma adesão perfeita ao protocolo, um efeito de tratamento maior seria plausível. Apesar de os objetivos do estudo estarem redigidos em termos de testar uma hipótese (*i.e.*, de que a estratégia INV é superior), outro objetivo importante é o de estimar a magnitude de diferença nos resultados (dentro de um nível aceitável de precisão estatística), independentemente da estratégia que se prove superior (se for o caso). Deste modo, o estudo tem poder para fazer estimativas de parâmetros precisas (*i.e.*, intervalos de confiança estreitos), bem como para testar hipóteses.

12.1.2 Resumo do poder e da precisão

Conforme ilustrado nas [Tabelas 5 e 6](#) abaixo, o tamanho de amostra planejado de cerca de 8000 participantes aleatorizados vai resultar numa estimativa da razão de risco que difere da verdadeira razão de risco num fator máximo de 1,11 com 95% de probabilidade e vai produzir um poder $\geq 90\%$ para comparar o endpoint composto primário nos dois grupos aleatorizados, assumindo que a taxa cumulativa de 4 anos do endpoint composto primário é de 20% em participantes aleatorizados para a estratégia CON e inferior num fator de 15% (*i.e.*, reduz-se de 20% para 17%) nos participantes aleatorizados para a estratégia INV. O poder será $\geq 80\%$ se a taxa de eventos de 4 anos do endpoint composto primário for reduzida em 13%, em vez de 15%, ainda assumindo que a taxa de 4 anos é de 20% na estratégia CON. Assim, temos um excelente poder, mesmo com uma previsão mais conservadora da dimensão do efeito. Por fim, o poder será $\geq 80\%$ se a taxa cumulativa de 4 anos do endpoint composto primário for de 15%, em vez de 20%, no grupo da estratégia CON, e se for reduzida num fator de 15% no grupo da estratégia INV. Deste modo, temos um excelente poder, mesmo com uma estimativa mais conservadora da incidência do endpoint primário. O poder e a precisão sob outros pressupostos estão resumidos na [Tabela 5](#) e na [Tabela 6](#) abaixo.

Tabela 5. Poder estimado em função da taxa de eventos cumulativa de 4 anos prevista na estratégia CON e da redução cumulativa do risco de 4 anos na estratégia INV (Δ)

Taxa de eventos de 4 anos prevista na estratégia CON	Poder estimado		
% de eventos	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

NOTA: Δ denota a redução relativa na taxa de eventos de 4 anos nos grupos da estratégia INV vs. CON. **Pressupostos:** Teste log-rank bilateral com alfa = 0,05; 4000 participantes por grupo; período de acompanhamento médio de 3,7 anos; perda de rasto de doentes de 0,85% por ano; os tempos de sobrevivência acompanham a distribuição exponencial.

Tabela 6. Intervalo de precisão estimada (margem de erro) em função da taxa de eventos cumulativa de 4 anos prevista na estratégia CON e da redução cumulativa do risco de 4 anos na estratégia INV (Δ)

Taxa de eventos de 4 anos prevista na estratégia CON	Margem de erro (ME)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% de eventos			
10%	1,16	1,16	1,16
15%	1,13	1,13	1,13
20%	1,11	1,11	1,11
25%	1,10	1,10	1,10
30%	1,09	1,09	1,09

NOTA: A ME é o antilogaritmo da semi-amplitude esperada do intervalo de confiança de 95% para a razão de risco logarítmica. **Pressupostos:** Com base num modelo de Cox univariável, com um indicador de tratamento binário e intervalos de confiança de 95% do tipo Wald. Consulte outros pressupostos na Tabela 5.

12.2 Plano de análise estatística

Todas as comparações de tratamentos entre os grupos aleatorizados serão feitas em conformidade com o princípio de “intenção de tratamento”, ou seja, os participantes serão analisados (e os endpoints atribuídos) de acordo com a estratégia de aleatorização em causa, independentemente de eventuais testes ou tratamentos invasivos posteriores. As comparações estatísticas serão realizadas através da utilização de testes de significância bilaterais. Um plano de análise estatística será finalizado antes da conclusão do ensaio e da análise dos dados.

12.2.1 Análise do endpoint primário

A comparação estatística dos dois grupos aleatorizados em relação ao endpoint composto primário será uma análise do “tempo até ao evento”, pelo que assentará no tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer componente do endpoint composto primário (morte CV ou EM não fatal). Os riscos proporcionais de Cox serão a principal ferramenta analítica para avaliar as diferenças de resultados entre os dois grupos aleatorizados. Para preservar o poder face à heterogeneidade dos participantes, a comparação global pode ser ajustada a um conjunto selecionado de covariáveis basais, com importância em termos de prognóstico, que serão cuidadosamente definidas e pré-especificadas no plano de análise estatística. O nível de significância para a avaliação do endpoint primário será $\alpha=0,05$. Além da regressão de Cox, as probabilidades de sobrevivência sem eventos serão estimadas em função do tempo de acompanhamento em cada grupo de tratamento utilizando o método de Kaplan-Meier e apresentadas com intervalos de confiança de 95% *pointwise*. Se os dados

apresentarem evidências de uma diferença global no resultado entre os grupos de tratamento, examinaremos melhor se o efeito terapêutico é semelhante para todos os participantes ou se varia de acordo com características específicas dos participantes, as quais serão pré-especificadas no plano de análise estatística.

12.2.2 Análise dos endpoints secundários

Os endpoints secundários a serem avaliados incluem: (1) qualidade de vida medida pelas escalas da Frequência de Angina e da Qualidade de Vida do SAQ; (2) composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC; (3) composto de morte cardiovascular, EM não fatal, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; (4) morte por todas as causas; (5) morte CV; (6) EM; (7) reanimação de paragem cardíaca; (8) hospitalização por angina instável; (9) hospitalização por insuficiência cardíaca; (10) AVC; (11) composto de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; e (12) utilização, custos e custo-eficácia dos recursos de saúde. Os planos para a análise dos endpoints da qualidade de vida e dos dados económicos estão descritos abaixo, nas [secções 12.2.4](#) e [12.2.5](#). Relativamente a outros endpoints secundários, a análise será semelhante à do endpoint primário, utilizando o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência do endpoint secundário em questão como a variável de resposta.

Definições operacionais inequívocas de cada endpoint do estudo serão documentadas na Carta da Comissão de Adjudicação de Eventos Clínicos e no plano de análise estatística antes da realização da análise sem ocultação. Para o EM, vamos especificar uma definição primária (adaptada da definição universal de EM⁵⁷; a ser utilizada na análise primária dos endpoints primário e secundários). Outras definições (a serem utilizadas em análises secundárias) incluirão a definição universal de EM e os critérios para categorizar enfartes grandes. Os instrumentos de recolha de dados e o processo de adjudicação de eventos clínicos permitirão a criação de definições alternativas do endpoint de EM.

12.2.3 Plano de contingência para eventos de endpoint primário insuficientes

A taxa de eventos prevista de 20% aos 4 anos de estudo para o endpoint composto primário nos participantes da estratégia CON baseou-se em várias fontes de dados, incluindo o subestudo nuclear COURAGE e vários registos de exames imagiológicos de esforço. Apesar de julgarmos que a taxa prevista é razoavelmente conservadora, uma estimativa aceitavelmente precisa da verdadeira taxa de eventos do endpoint primário só será conhecida depois de obtido um nível substancial de recrutamento e acompanhamento dos participantes. Para garantir que a análise primária tenha bastante poder estatístico e utilidade, será estabelecido um plano prospetivo, antes da primeira análise dos dados do ensaio sem ocultação, para permitir prolongar o período de acompanhamento e/ou alterar o endpoint primário com base nos dados agregados da taxa de eventos. Numa determinada altura do ensaio, será levada a cabo uma análise para estimar a taxa de eventos global do endpoint primário e prever o número final de eventos observados. Se o poder incondicional estimado

(i.e., baseado nos dados agregados da taxa de eventos e não nos grupos de tratamento) for inferior aos 90% originalmente visados, uma ou mais das seguintes opções será contemplada:

1. Prolongar o período de acompanhamento para permitir a acumulação de mais eventos.
2. Alterar o endpoint primário para um que ocorra com mais frequência.
 - O endpoint primário atual tornar-se-ia um endpoint secundário.
 - O novo endpoint primário proposto seria o composto de morte CV, EM, reanimação de paragem cardíaca ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca.
3. Seguir a recomendação de um painel consultivo independente.

Será convocado um painel consultivo independente, separado do CSDS, com a finalidade de analisar estimativas de poder incondicional e de apresentar uma recomendação ao Administrador do NHLBI. Os membros deste painel não terão acesso aos dados sem ocultação por grupo de tratamento nem a outros dados que possam incutir parcialidade na sua recomendação.^{58, 59} Outros pormenores serão finalizados em cooperação com o CSDS e registados no plano de análise estatística antes da primeira análise intercalar sem ocultação.

12.2.4 Análise da qualidade de vida (QdV)

Todas as comparações da QdV respeitarão o princípio da intenção de tratamento. Para cada medição da QdV examinada neste estudo, a análise dos dados será levada a cabo em várias etapas. Em primeiro lugar, vamos fornecer análises descritivas e comparativas simples por intenção de tratamento. As estimativas do poder estatístico para esta parte da nossa análise, com base nos dados colhidos no ensaio COURAGE, mostram que devíamos ter um poder superior a 99% para detetar diferenças de $\frac{1}{4}$ DP nas nossas 3 principais medições da QdV. Em segundo lugar, vamos examinar as alterações ocorridas desde o início do estudo e identificar os principais fatores determinantes dessas alterações utilizando a análise de regressão. Dado que, atualmente, não há um consenso na literatura estatística sobre a melhor forma de lidar com o problema das múltiplas comparações decorrente do facto de se testar cada escala individual separadamente, propomos duas abordagens complementares. Na primeira, vamos pré-especificar as escalas da frequência de angina e da QdV do SAQ como as medições de interesse primário específicas da DAC e atribuir as restantes comparações a um estado (descritivo) secundário. Na segunda, vamos utilizar uma metodologia de modelo misto que tire partido de todos os dados disponíveis da QdV em cada ponto de avaliação do estudo para dar forma ao perfil temporal (efeito fixo). Utilizando o modelo ajustado, podemos estimar a diferença global nas medições da QdV, bem como testar a hipótese global de nenhuma diferença ocorrida ao longo do tempo. Podemos igualmente estimar a diferença nas áreas sob as duas curvas da QdV (e testar a hipótese de nenhuma diferença, em média). Além disso, podemos estimar diferenças na QdV no final do estudo ou em pontos intercalares. Por último, com vista a abordar a possibilidade de haver diferenças internacionais na QdV, não obstante o nosso amplo recurso a instrumentos culturalmente validados, vamos examinar interações entre os principais resultados da QdV, tratamentos e regiões geográficas.

12.2.5 Análise da economia da saúde

As análises da economia da saúde para o estudo ISCHEMIA consistirão em duas grandes partes: uma comparação dos custos empíricos por intenção de tratamento e uma análise custo-eficácia. Serão realizadas comparações estatísticas primárias dos custos empíricos entre os dois grupos de tratamento por intenção de tratamento. Os participantes inscritos fora dos Estados Unidos serão excluídos das análises de custos primárias por intenção de tratamento. Os limites de confiança à volta das diferenças de custo observadas serão criados através de métodos de bootstrap.

As análises custo-eficácia vão estimar o custo incremental necessário para adicionar mais um ano de vida com o grupo da estratégia INV relativamente ao grupo da estratégia CON. Nas análises secundárias, vamos incorporar ponderações utilitárias para estimar o custo incremental por cada ano de vida ajustado pela qualidade ganho com a estratégia INV por oposição à estratégia CON. Essas análises serão realizadas de uma perspetiva social e utilizarão um horizonte de tempo de vida de modo a que as relações incrementais estimadas do custo-eficácia e custo-utilidade possam ser comparadas com valores de referência da sociedade. Vamos igualmente calcular as relações custo-eficácia/custo-utilidade intra-ensaio, embora estas relações sejam limitadas no seu valor devido ao facto de não terem em conta os benefícios e custos de longo prazo e à ausência de valores de referência comparativos. O custo será ajustado à inflação e tanto o custo como a esperança de vida serão atualizados a uma taxa de atualização anual de 3%. Serão elaborados gráficos de curvas de aceitabilidade do custo-eficácia, indicando a probabilidade de a intervenção ser rentável dentro de determinados limites de disposição para pagar. Vamos igualmente realizar extensas análises de sensibilidade.

12.2.6 Análise intercalar

Por razões éticas, durante o ensaio, será levada a cabo uma análise intercalar dos endpoints clínicos e principais eventos de segurança a intervalos regulares. Um Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança (CSDS) independente, nomeado pelo NHLBI, vai monitorizar a segurança dos participantes e analisar o desempenho do ensaio ([ver secção 14.1](#)). O principal objetivo destas análises intercalares é assegurar a segurança dos participantes inscritos no ensaio e avaliar os dados dos endpoints que se vão acumulando, por grupo de tratamento, com vista a averiguar eventuais diferenças que favoreçam uma das duas estratégias de tratamento atribuídas. Além disso, a monitorização intercalar vai implicar uma análise do recrutamento de participantes, da conformidade com o protocolo estudo e do estado da recolha de dados, uma avaliação para determinar se as taxas de eventos do grupo de controlo são consistentes com as taxas admitidas como hipótese nos cálculos do tamanho da amostra, bem como outros fatores que reflitam a evolução geral e integridade do estudo. Dado que as análises intercalares podem ocorrer no decurso da adjudicação de um evento, as análises intercalares serão basicamente baseadas em eventos adjudicados e, em segundo lugar, em todos os melhores eventos disponíveis, *i.e.*, conforme adjudicados pelo CAEC, se existir, ou conforme definido pelo eCRF/Investigador se o evento ainda não foi adjudicado pelo CAEC. Os resultados das

análises intercalares e os relatórios de progresso serão cuidadosamente analisados em confidencialidade pelo CSDS. Planos detalhados para a monitorização intercalar serão documentados num plano de análise individual do CSDS.

As comparações intercalares por estratégia de tratamento vão concentrar-se na mortalidade por todas as causas e no endpoint composto primário (morte cardiovascular e EM). Para a análise, serão utilizados modelos de risco proporcional de Cox com o tratamento como covariável. Serão reportadas estimativas da razão de risco e de intervalos de confiança de 95% que comparem as estratégias INV e CON. Para ter em conta os testes de significância cumulativos, será utilizado o método sequencial de grupos de Lan e DeMets⁶⁰ como guia para interpretar estas análises intercalares. Os limites de monitorização para cada endpoint serão baseados numa função de despesas simétrica bilateral do tipo O'Brien-Fleming, com um nível de significância bilateral global de $\alpha = 0,05$. A abordagem de O'Brien-Fleming exige valores críticos elevados no início do estudo, mas diminui o valor crítico à medida que o ensaio vai progredindo.⁶¹ Estes limites de monitorização propostos pretendem servir de guia para interpretar as análises intercalares e não de regra para uma descontinuação prematura do estudo.

Outro parâmetro importante na monitorização intercalar será a frequência do cateterismo cardíaco precoce nos participantes aleatorizados para a estratégia CON. Esses cateterismos serão classificados de acordo com o seguinte: (1) se o cateterismo foi permitido pelo protocolo (p. ex., por sintomas refratários documentados) e (2) se o cateterismo foi precedido de um evento de endpoint primário não fatal (*i.e.*, EM). Um padrão de cateterismo cardíaco precoce frequente em participantes da estratégia CON sem eventos de endpoint prévios deveria sugerir que o estudo pode ter dificuldade em obter um forte poder estatístico. Além disso, se isso se deve a frequentes violações do protocolo, a conclusão de nenhum efeito de tratamento poderá ser difícil de interpretar. Para abordar estas questões, serão analisadas e reportadas taxas de cateterismo cardíaco precoce no grupo da estratégia CON, com enfoque na estimativa da probabilidade de um participante da estratégia CON ser submetido a cateterismo dentro de um determinado intervalo de tempo e antes de um evento de endpoint. Para determinar essa probabilidade, a distribuição do “tempo desde a aleatorização até ao cateterismo” nos participantes da estratégia CON será estimada utilizando o método da função de incidência cumulativa para riscos concorrentes.⁶² Para esta última análise, o acompanhamento do participante será proibido na última data de contacto ou terminado após o primeiro evento de endpoint primário do participante, conforme o que ocorrer primeiro.

A decisão relativamente à continuação do estudo vai envolver não só a magnitude das diferenças observadas entre as estratégias atribuídas e o grau de importância estatística, mas também uma ponderação cuidadosa de muitos outros fatores importantes, incluindo a necessidade de uma estimativa de parâmetros precisa, a evolução geral e integridade do ensaio (incluindo a frequência do cateterismo cardíaco no grupo da estratégia CON, conforme discutido acima) e informações disponíveis de outros estudos na altura das deliberações do CSDS. Se um limite de descontinuação do estudo for ultrapassado no início do ensaio, este resultado deve ser moderado pelo conhecimento de que a revascularização pode resultar num risco precoce, mas num benefício a longo prazo. Apesar de supormos que os resultados vão

melhorar com a estratégia INV, convém salientar que um pequeno efeito do tratamento para o endpoint primário não é necessariamente um resultado negativo para o estudo. De facto, as evidências que sugerem a ausência de um grande benefício na estratégia invasiva seriam altamente importantes para futuras diretrizes da prática clínica. Contudo, para obter essas evidências, é preciso que o tamanho de amostra seja grande. Se o estudo fosse descontinuado prematuramente, com um tamanho de amostra parcial, a falta de uma diferença estatisticamente significativa pode ser acompanhada de grandes intervalos de confiança, podendo não ser possível chegar a uma conclusão clara. O CSDS vai incorporar esta perspectiva, juntamente com outras considerações, quando fizer recomendações sobre a continuação do estudo.

13. MANUSEAMENTO DOS DADOS E MANUTENÇÃO DE REGISTOS

13.1 Sistema de captura eletrónica de dados (EDC)

O conjunto de dados do estudo vai ser recolhido relativamente aos participantes que entrarem na fase de aleatorização do estudo. O principal sistema de recolha de dados do ISCHEMIA vai utilizar um sistema de captura eletrónica de dados (EDC) baseado na Web, uma plataforma validada e compatível com o ERES (registos eletrónicos, assinaturas eletrónicas) (21 CFR Parte 11 dos EUA). Todos estes dados, recolhidos em qualquer altura do ensaio, exceto as informações sobre a qualidade de vida e os dados económicos, são introduzidos neste sistema EDC.

13.2 Gestão e qualidade dos dados

Qualquer valor fora dos limites ou qualquer variável essencial em falta ou inconsistente ficam sinalizados e serão resolvidos no centro, em tempo real, durante o processo de introdução de dados. Quando o sistema gerar uma interrogação sobre uma determinada variável, aparece um sinalizador num campo da base de dados que permite ao sistema controlar as interrogações e produzir relatórios sobre interrogações pendentes. Também é possível gerar interrogações durante a análise manual dos formulários de dados. Estas interrogações serão introduzidas na base de dados e controladas da mesma forma que as interrogações geradas pelo computador. Periodicamente, todos os dados serão transferidos da base de dados EDC para o SAS para efeitos de resumos estatísticos, descrição dos dados e análise dos dados. O SAS fará uma nova verificação dos dados, sendo que as observações discrepantes serão sinalizadas e adequadamente resolvidas através de um sistema de consulta de dados. No decurso do ensaio, o Centro Coordenador de Estatísticas e Dados (CCED) realizará verificações internas de controlo de qualidade da base de dados, bem como auditorias aos dados.

13.3 Confidencialidade e segurança dos dados

O acesso aos dados computadorizados só será possível através de palavra-passe e um sistema de monitorização centralizado vai registar e notificar todos os acessos aos dados. A rede informática do DCRI (Duke Clinical Research Institute) está protegida por firewall. Os CRFs eletrónicos (eCRFs) apenas estarão identificados por número do estudo, por forma a assegurar o anonimato dos participantes. Nenhum elemento de identificação do participante será utilizado na apresentação dos dados. Os registos do estudo que possam identificar os participantes serão mantidos em confidencialidade, conforme exigido por lei. Nos registos do estudo, exceto quando exigido por lei, os participantes não serão identificados pelo nome, número de identificação pessoal (p. ex., número de identificação fiscal, número de identificação da segurança social), morada, número de telefone ou outro elemento de identificação pessoal direta. Estas informações serão guardadas por cada centro individual e não serão divulgadas ao Centro Coordenador, exceto conforme necessário para o acompanhamento centralizado clínico, económico e da qualidade de vida dos participantes. Os participantes serão informados de que o médico do estudo e a equipa do estudo vão reportar os resultados dos testes do

estudo ao Centro Coordenador e aos NIHs. Os participantes serão informados de que os seus registos poderão ser inspecionados no âmbito do cumprimento de regulamentos federais, nacionais ou regionais/locais. Os inspetores poderão incluir monitores do CCC/CCED, IRBs/CEICs, os NIHs, outras autoridades reguladoras, conforme estipulado pela lei local, ou seus delegados.

Os identificadores no cabeçalho DICOM das imagens serão retirados durante o processo de transferência de imagens por um fornecedor, que será responsável pela transferência e armazenamento das imagens para este ensaio.

13.4 Formação

Todo o pessoal dos centros de investigação e dos laboratórios principais com autorização para introduzir dados do estudo ISCHEMIA receberá formação na utilização do sistema EDC. As fichas de formação serão guardadas pelo Apoio Técnico do EDC no CCED.

13.5 Retenção de registos

Os registos do estudo serão guardados pelos investigadores dos centros durante um período de seis (6) anos a contar do fim da bolsa de investigação ou pelo tempo exigido pelos regulamentos locais, conforme o que ocorrer mais tarde.

13.6 Gestão dos dados económicos e da qualidade de vida (EQOL)

Os estudos económicos e da qualidade de vida estarão plenamente integrados no ensaio clínico e serão abrangidos pelo Formulário de Consentimento Informado do estudo principal. Os entrevistadores ignorarão o grupo em causa. O processamento, controlo de qualidade e análise dos dados EQOL serão executados pelos EQOLCCs. Embora a rede informática dos dados EQOL não seja um ambiente regulado, como são as bases de dados clínicas, os dados EQOL seguem os mesmos protocolos de segurança de rede, incluindo a proteção por palavra-passe, expiração dos dados de início de sessão e acesso limitado. Os registos de informação dos participantes serão guardados em confidencialidade, numa base de dados SQL Server segura e à parte, e o nome do participante nunca será divulgado. Apesar de os entrevistadores ignorarem a identidade do participante para recolherem os dados EQOL, informações sem ocultação estão bloqueadas com acesso limitado e nenhuma das bases de dados eletrónicas ou ficheiros de análise incluem identificadores diretos dos participantes. As bases de dados eletrónicas têm identificadores (codificados) do estudo. Além de os identificadores dos participantes nunca estarem associados à base de dados clínica, eles nunca são transmitidos ao promotor nem a terceiros. Os entrevistadores obtêm por telefone um consentimento da parte do participante, exigido pelo IRB e aprovado pela Universidade de Duke, para que um questionário possa ser administrado. Todos os dados EQOL são analisados em conjunto apenas com identificadores codificados do estudo (nenhum identificador direto do participante) e nenhuns dados pessoais/identificadores dos participantes serão alguma vez apresentados, seja oralmente ou por escrito. Nunca um nome ou outra informação de identificação aparece nos dados ou relatórios do estudo.

14. PLANO DE MONITORIZAÇÃO DA SEGURANÇA

14.1 Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança

Um Conselho de Supervisão dos Dados e da Segurança (CSDS) será nomeado pelo NHLBI para monitorizar a segurança dos participantes e analisar o desempenho do ensaio. O NHLBI vai elaborar uma Carta do CSDS, que este deverá aceitar, onde estarão delineadas as diretrizes operacionais para a comissão e os procedimentos para as avaliações intercalares dos dados do estudo. O CCED vai elaborar relatórios regularmente, em conformidade com o plano delineado na Carta e conforme solicitado pelo presidente do CSDS, que incluirão análises intercalares dos endpoints primários e secundários; outros eventos de segurança; e outras informações, conforme solicitado pela comissão. Após cada reunião, o CSDS fará recomendações ao NHLBI e à liderança do ensaio sobre a continuação do estudo. Após a aprovação por parte do administrador do NHLBI, o CCC reencaminhará um resumo do relatório e das recomendações do CSDS aos investigadores para apresentação às suas Comissões de Ética/IRBs locais, regionais ou nacionais, conforme aplicável. Os relatórios do CSDS serão o principal mecanismo para reportar preocupações de segurança aos NIHs e IRBs (CEICs).

14.2 Riscos e benefícios

Todos os procedimentos e testes realizados neste estudo são habitualmente realizados na prática clínica, dispondo de perfis de segurança bem definidos. Além disso, todos os procedimentos realizados neste estudo, exceto a CCTA, são habitualmente realizados para a população de doentes inscrita no estudo, ou seja, doentes com CIE e pelo menos isquemia moderada. O único procedimento a ser realizado para efeitos do estudo é a CCTA. Embora a CCTA seja cada vez mais utilizada para avaliar a presença e extensão de doença das artérias coronárias, ela não é considerada tratamento padrão quando utilizada na sequência de testes no ensaio. O risco de cateterismo cardíaco e de revascularização será minimizado pela seleção de operadores experientes que cumprem os critérios de certificação exigidos pelo estudo. Estes riscos são justificados pelo potencial benefício (redução de longo prazo nos eventos resultantes de revascularização, conforme discutido na secção do enquadramento).

Riscos:

Riscos da CCTA: O principal risco é uma maior exposição a radiações do aparelho de CCTA. Em média, a dose de radiação total deste estudo (um exame de CCTA) varia entre 4-8 mSv. Por comparação, outras doses estimadas de radiação médica incluem: raio X torácico (0,05 mSv); cateterismo cardíaco invasivo (5-7 mSv); ICP (10-16 mSv); exame de esforço por medicina nuclear (12-30 mSv). Num ano, uma pessoa que viva no mar está exposta a uma radiação natural de cerca de 3 mSv, pelo que a dose de radiação esperada da CCTA corresponde a 1-3 vezes essa quantidade.

Outros riscos conhecidos da CCTA incluem alergia. Os participantes com alergia conhecida ao meio de contraste serão previamente medicados e os participantes com anafilaxia prévia ao

meio de contraste não serão incluídos no estudo. Conforme indicado acima, os participantes com uma TFG_e de 30-59 ml/min não serão submetidos a CCTA para minimizar o risco resultante deste procedimento no ensaio. Os doentes com uma TFG_e <30 ml/min serão excluídos. O bloqueio beta, que é rotineiramente utilizado durante a CCTA, pode causar bradicardia, hipotensão ou broncoespasmo, e a nitroglicerina pode baixar a pressão arterial e provocar cefaleias. Os participantes serão monitorizados durante todo o procedimento quanto a estes efeitos e, se necessário, tratados.

Todas as mulheres que estejam em fase pré-menopausa têm de ter registo de um teste de gravidez negativo para que possam ser submetidas à CCTA ou ser colocadas num dos dois grupos do estudo.

Riscos do CAT/ICP/CABG: Cada um destes procedimentos é habitualmente realizado na prática clínica para os doentes que cumprem os critérios de elegibilidade do estudo. Os principais riscos destes procedimentos incluem morte, enfarte do miocárdio e AVC. Outros riscos do cateterismo cardíaco e da ICP incluem reação grave ao meio de contraste, como, por exemplo, anafilaxia, CABG de emergência, hemorragia, necessidade de transfusão sanguínea, nefropatia induzida pelo meio de contraste e complicações no local de acesso vascular, incluindo pseudoaneurisma, fístula AV, hemorragia retroperitoneal ou infeção. Outros riscos da CABG incluem regresso ao bloco operatório por hemorragia, necessidade de transfusão sanguínea, infeção, intubação prolongada, mediastinite e fibrilhação auricular. Os riscos destes procedimentos variam em termos de probabilidade em função do perfil de risco do doente.

Medidas de redução dos riscos:

Os procedimentos do estudo estão concebidos para gerir e minimizar os riscos através de uma cuidadosa seleção dos doentes que participam no ensaio. Os participantes serão atentamente monitorizados durante o ensaio, em várias alturas, para averiguar o seu estado de saúde. Além disso, um CSDS independente vai monitorizar a segurança dos participantes durante o estudo (ver [secção 14.1](#)).

Benefícios:

Os resultados do ensaio ISCHEMIA deverão fornecer dados baseados em evidências para apoiar o tratamento de doentes com CIE.

Os doentes poderão beneficiar da participação neste estudo pelo facto de receberem os medicamentos e o aconselhamento em matéria de estilo de vida que já demonstraram melhorar os resultados nos doentes, bem como pelo envolvimento de uma equipa adicional que acompanha o estado de saúde dos participantes. Os participantes poderão receber alguns medicamentos e stents gratuitamente, conforme a disponibilidade. Espera-se que os conhecimentos obtidos beneficiarão outras pessoas numa situação clínica semelhante no futuro.

14.3 Objetivos e fundamentação da monitorização da segurança

Os principais objetivos de segurança no ISCHEMIA são os de caracterizar os perfis de risco das duas estratégias de tratamento e de monitorizar riscos imprevistos para os participantes do estudo. Todos os medicamentos e procedimentos a serem utilizados/realizados neste estudo são habitualmente utilizados/realizados para indicações clínicas, como parte integrante do tratamento padrão, e dispõem de perfis de segurança bem definidos. Dado que não há um dispositivo experimental, fármaco, teste de diagnóstico ou intervenção terapêutica a ser testado neste ensaio de eficácia comparativa, a notificação de eventos é sobretudo regulada pela Common Rule (Estados Unidos) (45 CFR Parte 46, Subparte A), bem como pelas Diretrizes da ICH, IRBs (CEICs) e regulamentos locais.

14.4 Notificação de eventos adversos por parte dos investigadores

Os dados para monitorizar a segurança dos participantes serão captados na base de dados EDC como parte integrante dos dados necessários para o estudo. Não há outros requisitos de notificação específicos do estudo. Os investigadores dos centros devem seguir as práticas clínicas habituais nas suas instituições para notificar, às autoridades reguladoras, eventos graves inesperados relacionados com os medicamentos e dispositivos de tratamento padrão.

14.5 Eventos a monitorizar

A monitorização da segurança no ISCHEMIA implicará a estimativa das taxas de incidência dos seguintes tipos de eventos clínicos:

1. Complicações dos exames cardiovasculares (p. ex., angiografia coronária por TC, cateterismo cardíaco) e procedimentos terapêuticos (p. ex., ICP, CABG);
2. Eventos que ocorrem no período de tempo entre o consentimento em participar no ensaio e a aleatorização;
3. Endpoints do estudo.

1. Complicações dos exames cardiovasculares e procedimentos terapêuticos

Todos os fármacos, testes de diagnóstico e procedimentos terapêuticos a serem utilizados neste ensaio foram prévia e extensivamente avaliados, têm perfis de segurança estabelecidos com riscos e benefícios conhecidos e são rotineiramente empregues na prática clínica. Os eventos enunciados abaixo que ocorram até 72 horas após o procedimento serão considerados uma complicação do procedimento. Alguns eventos de segurança relacionados com testes e procedimentos específicos captados no sistema EDC, além de morte e EM, incluem:

Angiografia coronária por TC:

1. Reação grave ao meio de contraste, por exemplo, anafilaxia
2. Instabilidade hemodinâmica, incluindo bradicardia ou hipotensão sintomática, devido à administração de bloqueio beta ou nitratos para a obtenção de imagens por CCTA
3. Broncoespasmo agudo devido ao bloqueio beta administrado para a CCTA
4. Nefropatia induzida por meio de contraste
5. Exposição à dose de radiação

Além disso, a detecção de estenose significativa da artéria coronária principal esquerda ($\geq 50\%$) no cateterismo cardíaco, não registada na angiografia coronária por TC, será monitorizada e notificada ao CSDS. Os achados acidentais na CCTA de importância clínica (p. ex., aneurisma aórtico ou suspeita de neoplasia) serão notificados ao centro e o participante poderá ser excluído do estudo.

Cateterismo cardíaco e ICP:

1. Reação grave ao meio de contraste, por exemplo, anafilaxia
2. AVC periprocedimento
3. CABG de emergência
4. Nefropatia induzida pelo meio de contraste
5. Complicações no local de acesso vascular, incluindo pseudoaneurisma, fístula AV, hemorragia retroperitoneal

CABG:

1. Regresso ao bloco operatório por hemorragia
2. Intubação prolongada
3. Mediastinite
4. Fibrilhação auricular

2. Eventos que ocorrem no período de tempo entre o consentimento e a aleatorização

Em geral, a elegibilidade para a aleatorização não será conhecida na altura da inscrição, mas terá de ser confirmada após a realização de outros procedimentos de rastreio (p. ex., teste de gravidez e CCTA em ocultação). Como resultado, poderão decorrer vários dias até o participante ser aleatorizado. A frequência dos eventos clínicos (por exemplo, morte ou EM) que ocorram durante este período, antes da aleatorização, será monitorizada e notificada ao CSDS.

3. Eventos que são endpoints do ensaio

Determinados endpoints do ensaio (por exemplo, mortalidade por todas as causas) serão monitorizados regularmente durante o ensaio com vista a proteger a segurança dos participantes. As taxas de eventos em cada grupo de tratamento serão analisadas pelo CSDS em confidencialidade. Estas análises constituirão a base para a recomendação do CSDS de parar ou continuar o estudo ou de modificar o protocolo (ver [secção 12.2.6](#)).

15. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

15.1 Conformidade regulamentar e ética

Este estudo clínico foi concebido, e será implementado e documentado, em conformidade com as Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), os regulamentos locais aplicáveis (incluindo a Diretiva Europeia 2001/20/CE, o Code of Federal Regulations Title 45 dos Estados Unidos e os regulamentos do Ministério da Saúde, Trabalho e Segurança Social do Japão) e os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia.

15.2 Processo de consentimento informado

Os investigadores têm de assegurar que os participantes são informados, de uma forma clara e na íntegra, sobre a finalidade, potenciais riscos e outras questões críticas dos estudos clínicos nos quais decidam voluntariamente participar. É necessário obter um consentimento informado voluntário por escrito de cada participante ou, nos casos em que o consentimento não possa ser dado pelo participante, do seu representante legal, antes da participação no estudo clínico, incluindo o consentimento informado para qualquer procedimento de rastreio que seja realizado para estabelecer a elegibilidade do participante para o estudo (p. ex., CCTA). Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo são as considerações mais importantes em causa, devendo prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade. As mulheres em idade fértil serão informadas de que poderá haver riscos desconhecidos para o feto se ela ficar grávida durante o estudo e for exposta a radiação (por exemplo, CCTA, cateterismo cardíaco e revascularização, no caso de ser aleatorizada para a estratégia INV) e deverão aceitar que, para participar no estudo, têm de aderir às exigências de contraceção durante este período do estudo. Se houver alguma dúvida de que o potencial participante cumprirá os procedimentos e/ou acompanhamento do estudo de uma forma fiável, ele não deve ser admitido no estudo.

15.3 Responsabilidades do investigador e do IRB/CEIC/REB

O protocolo e os formulários de consentimento informado propostos (formulário de consentimento do ensaio principal e formulário de consentimento dos testes genéticos) serão revistos e aprovados por uma Comissão de Ética para a Investigação Clínica devidamente constituída (IRB/CEIC/REB) em cada centro. Antes de se iniciar o estudo no centro, é necessária uma declaração assinada e datada de que o protocolo e o consentimento informado foram aprovados pelo IRB/CEIC/REB. Poderá igualmente ser necessária uma dispensa do consentimento informado por parte do IRB/CEIC/REB para o levantamento de rastreio, de acordo com os regulamentos locais. Antes do estudo começar, o investigador-chefe do centro tem de assinar uma página de assinatura do protocolo a confirmar a sua aceitação em realizar o estudo em conformidade com estes documentos, e com todas as instruções e procedimentos descritos neste protocolo, e em dar acesso a todos os dados e registos relevantes aos monitores, auditores, representantes da Garantia de Qualidade Clínica, agentes designados do CCC, IRBs/CEICs/REBs e autoridades reguladoras, conforme exigido. Os investigadores têm de aceitar exercer o dever de diligência de modo a evitar desvios do protocolo.

15.4 Alterações no protocolo

Qualquer alteração ou aditamento ao protocolo só pode ser feito mediante uma revisão do protocolo por escrito, a qual terá de ser aprovada pelo CCC, autoridades da saúde (quando exigido) e IRB/CEIC/REB. Apenas as alterações exigidas por motivos de segurança dos participantes poderão ser implementadas antes da aprovação do IRB/CEIC/REB. Assim que for possível, o desvio ou alteração implementado, as razões do mesmo e, se apropriado, as alterações propostas ao protocolo serão apresentados: (a) ao IRB/CEIC/REB para análise e aprovação/parecer favorável; (b) ao promotor, NIH/NHLBI, para aceitação; e, se necessário, (c) às autoridades reguladoras. Não obstante a necessidade de aprovação de alterações formais no protocolo, o investigador é responsável por tomar qualquer medida imediata necessária à segurança de qualquer participante incluído neste estudo, mesmo que essa medida represente um desvio em relação ao protocolo. Nesses casos, o CCC e o IRB/CEIC/REB do centro do estudo devem ser informados dessa medida.

15.5 Descontinuação prematura do estudo

O CCC e o NHLBI retêm o direito de terminar o estudo e de descontinuar a participação de um centro ou de um investigador do estudo, a qualquer altura. O CCC vai monitorizar o progresso do estudo. Se justificado, o estudo pode ser suspenso ou descontinuado prematuramente se se constatar a existência de preocupações de segurança que coloquem um risco pouco razoável para a população do estudo. Se o estudo for prematuramente descontinuado, o CCC fornecerá uma declaração por escrito aos Investigadores-Chefe dos centros, de modo a permitir que os IRBs/CEICs/REBs e participantes do estudo sejam notificados. O CCC também informará as Autoridades Competentes. O CCC pode descontinuar o processo de inscrição num determinado centro, ou a participação no estudo de um investigador ou centro, se houver provas de que um investigador não manteve os padrões clínicos adequados ou não cumpriu o protocolo. A notificação de suspensão do processo de inscrição ou de descontinuação do estudo ou da participação de um centro/investigador será enviada para o investigador e IRBs/CEICs/REBs.

16. ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO

O ISCHEMIA é promovido pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) dos Estados Unidos. O Centro Clínico Coordenador (CCC), o Diretor do Estudo e o Co-Diretor do Estudo são responsáveis pela execução geral do estudo, incluindo a gestão e monitorização dos centros nos países participantes, análises e elaboração de relatórios. O Centro Coordenador de Estatísticas e Dados (CCED) é responsável pela atribuição de tratamentos aos participantes elegíveis, receção e processamento de dados recolhidos pelos centros clínicos, laboratórios principais e centros coordenadores, programas de controlo de qualidade e análises e relatórios estatísticos. O Centro Coordenador da Imagiologia de Isquemia (CCI) vai organizar e supervisionar os laboratórios principais de imagiologia de esforço, coordenar e implementar sistemas educativos para os centros e monitorizar o desempenho dos centros em termos de imagiologia de esforço. O Centro Coordenador dos Dados Económicos e da Qualidade de Vida (EQOLCC) é responsável pelas vertentes da qualidade de vida e dos dados económicos e custo-eficácia deste estudo. O Laboratório Principal de Angiografia Coronária por Tomografia Computorizada (LP de CCTA) vai interpretar todos os exames por CCTA e prestar apoio técnico. Os laboratórios principais de angiografia (ACL) vão caracterizar a anatomia coronária dos participantes submetidos a angiografia coronária e os resultados dos procedimentos dos doentes submetidos a ICP. Membros do NHLBI vão fazer parte da liderança do estudo. O MO contém informações mais pormenorizadas sobre os Laboratórios Principais e os Centros Coordenadores.

O MO contém informações mais pormenorizadas sobre as comissões e respetivas responsabilidades e filiações. Essas comissões incluem Comissões de Liderança, Executivas e Diretoras, comissões de terapêutica medicamentosa ótima e de revascularização ótima, comissão para o recrutamento de mulheres e minorias e comissões de biobancos, estatísticas, estudos auxiliares e publicações.

17. ACESSO E PARTILHA DE DADOS

A Comissão de Publicações vai autorizar o acesso aos dados e bioespécimes do estudo. Os investigadores têm de apresentar uma proposta a solicitar aprovação para acederem aos dados/espécimes do ensaio ISCHEMIA. O ensaio ISCHEMIA vai participar no Repositório Central do NHLBI para dados e espécimes de estudos.

Todo o acesso aos dados deverá respeitar as diretrizes descritas na Política de Acesso Limitado aos Dados do NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), na Política de Partilha de Dados dos NIHs (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) e na Política de Partilha de Dados Obtidos em Estudos de Associação Pangenómica (GWAS) Apoiados ou Realizados por NIHs (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) no que diz respeito à documentação, conteúdo, armazenamento e períodos temporais.

18. POLÍTICA DE PUBLICAÇÕES: DESCRIÇÃO GERAL

Os relatórios principais e secundários dos achados do estudo serão publicados em revistas da especialidade. As propostas para apresentações e publicações que incorporem dados obtidos de participantes envolvidos no ensaio ISCHEMIA têm de ser submetidas à análise da comissão de publicações. A publicação principal será redigida pela comissão de redação do ensaio. Nenhum centro está autorizado a apresentar ou publicar dados obtidos durante a realização deste ensaio sem a prévia aprovação da comissão de publicações. A autoria das publicações relacionadas com o ISCHEMIA será determinada pela comissão de publicações, tomando em consideração o contributo para o ensaio e as análises relevantes. O MO contém a política completa relativamente às publicações.

19. BIBLIOGRAFIA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215
2. WHO.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570
4. Coronary artery surgery study (cass): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-950
5. Eleven-year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. *The New England journal of medicine*. 1984;311:1333-1339
6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized european coronary surgery study. *The New England journal of medicine*. 1988;319:332-337
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-244
8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988;260:945-950
9. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the lyon diet heart study. *Circulation*. 1999;99:779-785
10. Leren P. The oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970;42:935-942
11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *Jama*. 2003;290:86-97
12. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1992;327:248-254
13. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371
14. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1576-1583
15. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;324:71-86
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278

17. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Jr., Alhaddad IA. A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1757-1764
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1583-1592
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348:383-393
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The stanford coronary risk intervention project (scrip). *Circulation*. 1994;89:975-990
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1607-1616
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favalaro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1617-1625
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356:1503-1516
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2503-2515
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: Coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008;118:2797-2802
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med*. 2000;15:632-637
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1604-1609
29. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *Am J Med*. 1999;106:172-178
30. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C13-18

31. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:15S-22S
32. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:269-284
33. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: Clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003;1:183-204
34. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (cass). Cass participating investigators and staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22:1141-1154
35. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Thomson LE, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120:2197-2206
36. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907
37. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006;13:768-778
38. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-1291
39. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:334-338
40. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:217-223
41. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of noninvasive diagnosis (end) multicenter study group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33:661-669
42. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, Chow BJ, Berman DS, Shaw L, Lesser J, Chareonthaitawee P, Johnson BD, Gaber M, Hainer J, Di Carli M. Short-term referral rates to catheterization after noninvasive cardiac imaging: Results from the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in cad (sparc) trial 90 day follow-up. *Circulation*. 2009;120:S486
43. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes

- mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1125-1133
44. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (cad) but no known cad. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:200-208
 45. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1286-1294
 46. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *The American journal of cardiology*. 2000;86:1-7
 47. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, Hachamovitch R, Shaw LJ. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The nuclear utility in the community (nuc) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:213-223
 48. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, Dunning A, Min J. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (in press)
 49. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Adaptive statistical iterative reconstruction: Assessment of image noise and image quality in coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:649-654
 50. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, Earls JP. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ecg-triggered coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:933-937
 51. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, Sundaram B, Lin FY, Dunning A, Saltzman AJ, Weisz G, Weinsaft JW, Choi JH, Koduru S, Min JK. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106:287-292
 52. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary ct angiography: The erasir study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:655-660
 53. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient preference and adherence*. 2010;4:255-262
 54. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, Adams MB, Svetkey LP, Reed SD, Li Y, Dolor RJ, Oddone EZ. Two self-management interventions to improve hypertension control: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151:687-695
 55. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24:67-74

56. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39:1198-1203
57. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653
58. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002;21:2789-2795
59. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2:e18.
60. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-663
61. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35:549-556
62. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002;2nd Edition:J. Wiley