

# **Protocolo Clínico ISCHEMIA**

## **Estudo Internacional Comparativo de Eficácia em Saúde entre Tratamentos Conservador e Invasivo em Pacientes com Doença Arterial Coronária Crônica**

**Patrocinador:** Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI)

**Responsável pela Pesquisa** Dra. Judith S. Hochman

**Co-responsável pela Pesquisa** Dr. David J. Maron

**Centro de Coordenação Clínica** Centro de Pesquisa Clínica Cardiovascular  
Escola de Medicina da Universidade de Nova York

**Centro Estatístico e de Coordenação de Dados** Instituto de Pesquisas Clínicas Duke

**Data da Versão do Protocolo:** 18 de janeiro de 2012

## VERSÃO DO PROTOCOLO E CONTROLE DE EMENDAS

Número da Versão/Emenda	Data de Aprovação

## Página de Assinatura do Protocolo

A assinatura abaixo constitui a aprovação deste protocolo e de seus anexos, e oferece as garantias necessárias para que este estudo seja conduzido de acordo com todas as estipulações do protocolo, incluindo todas as declarações a respeito de confidencialidade, e de acordo com as exigências regulatórias legais locais, regulamentações aplicáveis e diretrizes ICH.

Data da versão: 18 de janeiro de 2012

---

Assinatura do Pesquisador Principal

---

Data

---

Nome Impresso do Pesquisador Principal

---

Nome da Instituição

---

Localização da Instituição (cidade, estado, País)

## SUMÁRIO DO ESTUDO CLÍNICO

Título	Estudo Internacional Comparativo de Eficácia em Saúde entre Tratamentos Conservador e Invasivo em Pacientes com Doença Arterial Coronária Crônica
Objetivos da pesquisa	<p><u>O objetivo primário</u> consiste em determinar se a estratégia invasiva (INV) de cateterismo cardíaco precoce de rotina, que objetiva revascularização otimizada em adição a terapia médica otimizada em pacientes com doenças cardíacas isquêmicas estáveis (DCIE) associada à presença de isquemia moderada em exames de imagem, reduz a incidência do composto óbito por causa cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal, em comparação com a estratégia conservadora (CON) com terapia médica otimizada apenas e cateterismo cardíaco e revascularização reservada para pacientes com angina refratária, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou parada cardíaca recuperada.</p> <p><u>O objetivo secundário</u> consiste em determinar se a estratégia INV é mais efetiva que a estratégia CON no melhor controle da angina, avaliado pela escala de Frequência de Angina do Questionário de Angina de Seattle (QAS), e na qualidade de vida para a doença específica, como avaliado pela escala de Qualidade de Vida do QAS.</p> <p>Outros objetivos secundários incluem a comparação entre as estratégias na redução do composto óbito por causa cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca recuperada ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; componentes individuais deste desfecho; óbito por qualquer causa; acidente vascular cerebral; bem como comparar a utilização de recursos de saúde, custos e a relação custo-efetividade entre as duas estratégias randomizadas.</p>
Desenho do estudo	ISCHEMIA é um estudo internacional de efetividade comparativa. Os participantes serão recrutados obedecendo a testes de estresse clinicamente indicados antes do cateterismo e randomizados em um padrão de 1:1, de acordo com uma estratégia INV ou CON.
Número de participantes	Aproximadamente 8.000 participantes randomizados.
Localização do Estudo	Multinacional: aproximadamente em 500 Centros em todo o mundo.
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorrência de isquemia ao menos moderada em um teste de estresse com perfusão miocárdica nuclear (maior ou igual a 10% do</li> </ul>

	<p>miocárdio), de motilidade de parede de ressonância magnética cardíaca no ecocardiograma (maior ou igual a 3/16 segmentos com hipoquinesia ou acinesia severas com estresse induzido), ou a perfusão por ressonância magnética cardíaca (maior ou igual a 12% do miocárdio).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O participante está disposto a cumprir com todos os procedimentos do protocolo, incluindo a adesão à terapia médica e às visitas de acompanhamento.</li> <li>• O participante concorda em assinar o termo de consentimento.</li> <li>• Idade maior ou igual a 21 anos.</li> </ul>
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVE &lt; 35%.</li> <li>• História de estenose de tronco de coronária esquerda não protegido <u>maior ou igual que 50%</u> em angiografia coronária por tomografia computadorizada (CCTA) prévia ou em cateterismo cardíaco anterior (se disponível).</li> <li>• Descobrimto de "DAC não obstrutiva" (estenose menor que 50% em todos os principais vasos epicárdicos) em CCTA ou cateterismo anterior, realizados dentro de 12 meses.</li> <li>• Anatomia coronariana inadequada conhecida previamente tanto para PCI como para RM.</li> <li>• Nível inaceitável de angina, apesar de terapia médica máxima.</li> <li>• Tratamento médico para angina insatisfatório.</li> <li>• Histórico de descumprimento de tratamento medicamentoso.</li> <li>• Síndrome coronariana aguda nos últimos 2 meses.</li> <li>• PCI ou RM nos últimos 12 meses.</li> <li>• AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer período.</li> <li>• História de taquicardia ventricular exigindo terapia para término ou taquicardia ventricular sintomática sustentada.</li> <li>• Insuficiência cardíaca classe NYHA III-IV na entrada ou hospitalização por exacerbação da insuficiência cardíaca crônica nos últimos 6 meses .</li> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada não isquêmica.</li> <li>• Doença renal terminal em diálise ou taxa de filtração glomerular (eGFR) menor que 30mL/min.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença valvular severa ou doença valvular propensa a cirurgia dentro de 5 anos.</li> <li>• Alergia ao contraste radiográfico que não possa ser adequadamente pré-tratada ou qualquer anafilaxia prévia ao contraste radiográfico.</li> <li>• Cirurgia de grande porte planejada que necessite a interrupção de terapia antiplaquetária dupla.</li> <li>• Expectativa de vida menor que 5 anos devido à comorbidade não cardiovascular.</li> <li>• Gravidez (gravidez conhecida; a ser confirmada antes da CCTA e/ou randomização, se aplicável).</li> <li>• Paciente com eGFR de 30 a 59 ml/min que, pela opinião médica, esteja propenso a apresentar estenose significativa do tronco da coronária esquerda não protegido.</li> <li>• Participante de estudo que envolva uma droga cardíaca ou dispositivo cardíacos não aprovados.</li> <li>• Incapacidade em cumprir com o protocolo .</li> <li>• Exceda o peso ou tamanho limite para a CCTA ou para o cateterismo cardíaco no local.</li> </ul>
Desfecho primário	Tempo para a primeira ocorrência de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal.
Desfechos secundários	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle de angina conforme a escala de Frequência de Angina do SAQ.</li> <li>• Qualidade de vida para doença específica conforme a escala de Qualidade de Vida do QAS</li> <li>• Combinação de morte de causa cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio, parada cardíaca recuperada ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca.</li> <li>• Morte por qualquer causa.</li> <li>• Morte de causa cardiovascular.</li> <li>• IM não fatal.</li> <li>• Parada cardíaca recuperada.</li> <li>• Hospitalização por angina instável.</li> <li>• Hospitalização por insuficiência cardíaca.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AVC.</li> <li>• Combinação de morte de causa cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio, AVC, parada cardíaca recuperada, hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca.</li> <li>• Utilização de recursos de saúde, custos e relação custo-efetividade.</li> </ul>
Planejamento de avaliações	Triagem de pré-elegibilidade, visita à CCTA, randomização, 1,5 meses (45 dias), 3 meses, 6 meses, 12 meses e a cada 6 meses.
Duração da pesquisa	A inclusão ocorrerá em aproximadamente 4 anos com um acompanhamento mínimo de 18 a 24 meses e uma média de acompanhamento de aproximadamente 4 anos.
Comitê para adjudicação de evento clínico	Os acontecimentos seguintes serão adjudicados por um Comitê independente para a adjudicação de evento clínico: morte, infarto do miocárdio, parada cardíaca recuperada, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVC e ataque isquêmico transitório.
Comitê de monitoramento de segurança e de dados	Um Comitê de monitoramento de segurança e de dados independente orientará o NHLBI e a liderança da pesquisa sobre aspectos de segurança e no progresso geral da pesquisa.
Considerações estatísticas	Um tamanho de amostra de aproximadamente 8000 pacientes randomizados é esperado para fornecer mais de 90% de poder para detectar uma redução de 15% na taxa da composição primária de eventos nos participantes randomizados para a estratégia INV em comparação aos randomizados para estratégia CON.

## ÍNDICE

1.	LISTA DE ABREVIACÕES E DEFINIÇÕES .....	11
2.	FUNDAMENTAÇÃO E ARGUMENTAÇÃO.....	15
3.	HIPÓTESE .....	18
4.	OBJETIVOS DA PESQUISA.....	19
5.	DESENHO DO ESTUDO.....	20
5.1	Fluxo do estudo.....	20
5.2	População do estudo.....	22
5.3	Critérios de inclusão/exclusão .....	22
5.3.1	Critérios prévios ao consentimento informado .....	22
5.3.2	Critérios após a inclusão (consentimento informado) e anteriores  randomização .....	23
6.	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	25
6.1	Qualificação do Estudo de imagens de estresse.....	25
6.2	Processo de consentimento informado .....	25
6.3	Sistema interativo de resposta de voz (IVRS) e Sistema interativo de resposta para web (IXRS) 26	
6.4	Verificação do grau de isquemia no laboratório central.....	26
6.5	Angiografia coronariana por tomografia computadorizada (CCTA).....	27
7.	ESTRATÉGIAS DE CONDUTA .....	29
7.1	Estratégia conservadora (CON) .....	29
7.2	Estratégia invasiva (INV).....	29
7.3	Terapia médica otimizada (TMO).....	29
7.3.1	Condutas para angina em participantes de estratégia CON .....	30
7.3.2	Condutas para angina em participantes de estratégia INV .....	30
7.4	Terapia de revascularização otimizada (TRO) .....	30
7.4.1	Critérios de seleção da PCI vs. RM.....	31
7.4.2	Diretrizes para a intervenção coronária percutnea otimizada .....	31
7.4.3	Diretrizes para a revascularização cirúrgica otimizada.....	31
7.5	Maximizando a adesão  estratégia CON .....	32
7.6	Cateterismo em participantes randomizados para estratégia CON.....	32
8.	FORMULÁRIO DE TRIAGEM E QUESTIONÁRIO AUXILIARES .....	34
8.1	Log de controle de triagem.....	34
8.2	Formulário de triagem.....	34
9.	Avaliações do Estudo .....	36
9.1	Exames de creatinina e de gravidez.....	36

9.2	Exames de sangue padrão/rotina.....	36
9.3	Avaliações de desfecho .....	36
9.4	Biomarcadores sanguíneos e biorrepositório genômico.....	36
9.5	Adesão à medicação.....	37
9.6	Avaliação do estilo de vida .....	37
9.7	Avaliação da qualidade de vida .....	37
9.8	Avaliação econômica.....	38
10.	PLANEJAMENTO DE AVALIAÇÕES .....	39
11.	ADJUDICAÇÃO DE EVENTOS CLÍNICOS.....	51
12.	CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS E PLANO DE ANÁLISE .....	52
12.1	Determinação do tamanho da amostra e o poder estatístico.....	52
12.1.1	Considerações e suposições .....	52
12.1.2	Resumo do poder e precisão .....	52
12.2	Plano de análise estatística.....	54
12.2.1	Análise do desfecho primário.....	54
12.2.2	Análise dos desfechos secundários .....	55
12.2.3	Plano de contingência para eventos insuficientes de desfecho primário.....	55
12.2.4	Análise da qualidade de vida (QOL) .....	56
12.2.5	Análise da economia da saúde .....	56
12.2.6	Análise interina .....	57
13.	MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO DE REGISTROS .....	60
13.1	Sistema eletrônico de captação de dados (EDC).....	60
13.2	Gerenciamento de dados e qualidade .....	60
13.3	Confidencialidade e segurança dos dados .....	60
13.4	Treinamento .....	61
13.5	Retenção de registros.....	61
13.6	Gerenciamento de dados econômicos e de qualidade de vida (EQOL) .....	61
14.	PLANO DE MONITORAMENTO DE SEGURANÇA.....	62
14.1	Comitê de monitoramento de segurança e de dados.....	62
14.2	Riscos e benefícios .....	62
14.3	Objetivos do monitoramento de segurança e racionalidade .....	64
14.4	Relato de eventos adversos pelos pesquisadores .....	64
14.5	Eventos Monitorados .....	64
15.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	66

15.1	Conformidade ética e regulatória.....	66
15.2	Processo de consentimento informado .....	66
15.3	Responsabilidades do pesquisador e do CEP/IEC/REB.....	66
15.4	Emendas ao protocolo.....	67
15.5	Finalização precoce do estudo .....	67
16.	ORGANIZAÇÃO DA PESQUISA .....	68
17.	ACESSO E COMPARTILHAMENTO DE DADOS .....	69
18.	POLÍTICA DE PUBLICAÇÕES: VISÃO GERAL .....	70
19.	LISTA DE REFERÊNCIAS .....	71

## 1. LISTA DE ABREVIações E DEFINIções

ACC	Universidade Americana de Cardiologia
AHA	Associação Americana do Coração
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BARI 2D	Estudo Clínico BARI 2D ( <i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i> )
Cate	Cateterismo cardíaco
CCC	Centro de coordenação clínica
CCI	Centro de coordenação de imagens de isquemia
CCS	Sociedade Cardiovascular Canadense
CCTA	Angiografia coronariana por tomografia computadorizada
CEC	Comitê de adjudicação de evento clínico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CK-MB	Creatinoquinase-MB
CON	Estratégia de tratamento conservador (administração inicial unicamente com terapia médica otimizada (TMO), com cateterismo e revascularização reservados a sintomas refratários ou eventos isquêmicos agudos)
COURAGE	Estudo Clínico COURAGE ( <i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial</i> )
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
DASI	Índice do estado de atividade Duke
DCIE	Doença cardíaca isquêmica estável
Diretriz da EU	Diretriz da União Europeia quanto à privacidade de dados
DNA	Ácido desoxirribonucleico

DSMB	Conselho Comitê de monitoramento de segurança e de dados
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
eCRF	Ficha clinica eletrônica
EDC	Captação eletrônica de dados
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
eGFR	taxa estimada de filtração glomerular
EQ-5D	Auto-relato universal baseado na preferência, como medida de saúde desenvolvida pelo EuroQol
EQOL	Qualidade de vida e econômica
EQOLCC	Centro de coordenação EQOL
ERES	Assinatura eletrônica
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFR	Reserva fracionada de fluxo
HbA1c	Hemoglobina A1c
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIPAA	Lei de portabilidade e responsabilidade de seguros de saúde
IC	Insuficiência cardíaca
ICH	Conferência internacional de harmonização
IEC	Comitê de Ética Institucional
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IM	Infarto do miocárdio
INV	Estratégia de tratamento invasivo (cateterismo com o objetivo de realizar revascularização otimizada, além de terapia médica otimizada)
IPM	Imagem de perfusão miocárdica

ISCHEMIA	Estudo Internacional Comparativo de Eficácia em Saúde entre Tratamentos Conservador e Invasivo em Pacientes com Doença Arterial Coronária Crônica
IVRS	Sistema interativo de resposta por voz
IVUS	Ultrassom intravascular
IXRS	Sistema interativo de resposta pela Web
LC	Laboratório central
LOT-R	Teste de orientação de vida - revisado
MOE	Margem de erro
MOO	Manual de Operações
NHLBI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (Americano)
NIH	Institutos Nacionais de Saúde (Americano)
NINDS	Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame AVC (Americano)
NYHA	Associação do Coração de Nova Iorque
PACE	Avaliação e Aconselhamento centrada no paciente para e orientação nutricional e no exercício físico
PCI	Intervenção coronária percutânea
PET	Tomografia de emissão de pósitrons
PHI	Informações confidenciais de saúde
PHQ-8	Questionário da saúde do paciente--8
PI	Pesquisador principal
PIPEDA	Ato de proteção de informações pessoais e documentos eletrônicos
PSS	Escala de estresse percebido
SAQQAS	Questionário de Angina de Seattle
REB	Conselho de ética de pesquisa
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RM	Cirurgia de revascularização do miocárdio

RNA	Ácido ribonucleico
SAC	Centro de análises estatísticas
SCA	Síndrome coronária aguda
SDCC	Centro estatístico e de coordenação de dados
SPECT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único
DAC TCE	Doença no tronco de coronária esquerda
TMO	Terapia médica otimizada
TRO	Terapia de revascularização otimizada
WHF	Federação Mundial do Coração

## 2. FUNDAMENTAÇÃO E ARGUMENTAÇÃO

---

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte e incapacidade no mundo, e afeta 17,6 milhões de norte-americanos, resultando em cerca de 450.000 mortes nos Estados Unidos por ano.<sup>1</sup> Mundialmente, 7,2 milhões das mortes são causadas por DAC a cada ano.<sup>2</sup> Uma estratégia invasiva para a avaliação e o tratamento de DAC é comum, no entanto, evidencia que esta abordagem em questão está desatualizada e influencia favoravelmente resultados clínicos a longo prazo, em pacientes com doenças cardíacas isquêmicas estáveis (DCIE). Em estudos clínicos randomizados conduzidos na década de 1970, a revascularização cirúrgica (cirurgia de revascularização miocárdica [RM]) aumentou a sobrevivência em comparação às terapias medicamentosas em pacientes com DCIE.<sup>3-6</sup> O benefício foi mais evidente em subconjuntos com características anatômicas de alto risco. A relevância destes estudos em pacientes atuais com DCIE foi incerto por muitos motivos. O mais importante, o tratamento médico eficaz comprovado em estudos mais recentes para reduzir eventos clínicos, foi usado minimamente. Estas terapias incluem aspirina, betabloqueadores, estatinas, inibidores das enzimas de conversão da angiotensina (IECA) e alterações no estilo de vida.<sup>7-17</sup> Estatinas em altas dosagens, particularmente, são agentes modificadores de doenças e de prognósticos. Além disso, ao todo, pode-se esperar que estas terapias obtenham aproximadamente 50% na redução relativa de riscos de eventos clínicos.<sup>9, 18-20</sup> Deste modo, a relevância contínua da RM vs. estudos médicos conduzidos em um período anterior é, na melhor das hipóteses, especulativa.

Na era contemporânea, a revascularização somada à terapia médica vs. terapia médica única foi estudada em várias populações de pacientes. O ensaio clínico STICH - *The Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*, avaliou a mortalidade por todas as causas para CABG vs. terapia médica única em um grupo de IC com alto risco de morte: aqueles com IC severa, uma fração de ejeção menor que 35% e com doença arterial coronariana. Estes pacientes são excluídos do estudo ISCHEMIA. O estudo STICH relatou diferença insignificante na mortalidade geral (desfecho primário) entre as duas estratégias de tratamento (P = 0,12); a RM reduziu o composto de morte cardiovascular e hospitalização.<sup>21</sup> No subestudo do STICH, a viabilidade miocárdica não identificou pacientes com efeito de tratamento diferencial da RM, em comparação com à terapia médica única.<sup>22</sup>

O Estudo *The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* - COURAGE<sup>23</sup> e o Estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* - BARI 2D<sup>24</sup> demonstraram que em pacientes com DCIE, predominantemente sem disfunção severa do VE, a estratégia de revascularização mais uma terapia médica otimizada (TMO) não reduz o risco de morte ou IM em comparação com a TMO exclusiva. De maneira geral, esses dois estudos randomizaram pacientes após cateterismos cardíacos (cate). O cateterismo é um exame diagnóstico invasivo que tipicamente desperta uma cascata terapêutica envolvendo a revascularização.<sup>25</sup> Este fenômeno é atribuído, em parte, à atitude comum entre pacientes e médicos de que a estenose precisa ser "consertada" e que um procedimento de revascularização prolongará suas vidas e/ou irá prevenir o IM, e não apenas aliviar a angina.<sup>26-28</sup> Consequentemente, a decisão de proceder com a revascularização frequentemente depende mais da viabilidade anatômica do que da evidência de que a

revascularização é clinicamente benéfica.<sup>26, 28</sup> A suposição inerente a esta abordagem é a de que a revascularização coronária de estenoses limitantes de fluxo prevenirá ou reduzirá eventos clínicos. Esta suposição não é garantida, baseada em resultados de modernos experimentos randomizados.

A isquemia de moderada a severa é um indicador do aumento do risco de eventos cardiovasculares.<sup>29</sup> Ainda continua incerto se o aumento dos riscos associados a uma maior magnitude de isquemia está relacionado aos sintomas adversos da isquemia, oclusão severa de estenoses que causam isquemia ou se a isquemia mais severa é simplesmente um indicador de arteriosclerose mais extensa e de placas mais vulneráveis. As placas vulneráveis, as quais por si só podem não ser limitantes de fluxo, são os lugares mais comuns de ruptura, trombose e desencadeantes de IM do que estenoses severas.<sup>30-33</sup> Entretanto, placas individuais com estenoses severas estão mais propensas à obstrução que placas estenóticas menos severas.<sup>34</sup> A capacidade da cascata diagnóstico-terapêutica propõe desafios para a colocação em prática dos resultados dos estudos COURAGE e BARI 2D. Em ambos, a randomização de pacientes após a visualização da anatomia coronária levanta a preocupação de que muitos pacientes com lesões mais severas e tratáveis poderiam não ter sido inclusos, e ao invés disso, foram revascularizados preventivamente durante o cateterismo, excluindo um importante grupo de alto risco do estudo prospectivo e rigoroso. Ainda que a descoberta de que, a imediata revascularização em pacientes estáveis não preveniu as preconizações de morte ou o IM, de modo que o cateterismo pode não ser necessário neste grupo de pacientes, a conclusão não é válida devido ao desenho do protocolo desses dois estudos de referência.

Os dados observacionais sugerem que a revascularização precoce esteja associada a uma menor propensão de morte e de IM em pacientes que apresentem ao menos isquemia moderada no exame de perfusão miocárdica (IPM),<sup>35-37</sup> porém, este conceito nunca foi totalmente testado em um estudo clínico randomizado e prospectivo. Dentro de um subestudo menor (n=314), nuclear, de pacientes que realizaram um teste de perfusão com estresse inicial e de acompanhamento entre os 6 e 18 meses da pesquisa COURAGE, houve 105 pacientes que apresentaram ao menos isquemia moderada no início, conforme medidas pela IPM em um laboratório central. Dentre estes 105 pacientes, houve uma redução significativamente maior na isquemia associada à estratégia de PCI e TMO em comparação a TMO por si só, como evidenciado nas IPM de acompanhamento.<sup>38</sup> Para os grupos PCI e TMO juntos, a taxa de mortalidade ou de IM por mais de 3,6 anos foi de 16% para aqueles que experimentaram a redução de isquemia em comparação aos 34% daqueles sem redução de isquêmica significativa nas IPM de acompanhamento. Estes resultados sustentam a hipótese de que o benefício de uma estratégia invasiva em pacientes com DCIE é mais propensa a ser observada em pacientes que apresentam ao menos isquemia moderada. Em contrapartida, uma nova e ainda não publicada análise do estudo COURAGE, sobre os resultados por tratamento em 189 pacientes que apresentam ao menos isquemia moderada dentro dos padrões da IPM mensurada em um laboratório central, sem consideração à determinação de um estudo de acompanhamento, não mostrou redução na morte/IM (PCI e TMO vs. TMO 24% vs. 21%, respectivamente, taxa de risco [HR] de 1,19, intervalo de confiança [IC] de 95% de 0,65 a 2,18). A mesma falta de benefícios na PCI foi demonstrada em um grupo maior de 468 pacientes com isquemia moderada ou severa determinadas no local dentro dos padrões de análise.

**Os dados provenientes de 9 relatórios representando 5.833 pacientes sugerem que apenas 35 a 65% de pacientes com isquemia moderada ou severa nas IPM são dirigidos ao cateterismo, refletindo o risco distribuído igualmente à comunidade.<sup>39-47</sup>**

Atualmente é desconhecido se as taxas de uso para o cateterismo e revascularização são apropriados para o tratamento otimizado do paciente. Os resultados do estudo COURAGE e BARI 2D são extremamente valiosos aos médicos que cuidam de pacientes com DCIE. No entanto, um estudo clínico para determinar o tratamento otimizado de maneira uniforme em pacientes com DCIE de alto risco pode não ter sido realizado antes dos resultados do COURAGE e do BARI 2D estarem disponíveis. A isquemia moderada ou severa é um indicador de aumento do risco de morte, porém nenhum estudo clínico até hoje foi bem desenhado para pacientes com este grau de isquemia com uma estratégia invasiva que melhore os resultados clínicos e a qualidade de vida. Dado o benefício clínico potencial de revascularização, por um lado, e o uso significativo de uma estratégia invasiva, por outro lado, faz-se desta uma importante questão a ser resolvida. Os resultados do ISCHEMIA terão profundas implicações nas diretrizes das políticas de saúde e nas práticas clínicas.

### **3. HIPÓTESE**

---

Uma abordagem invasiva (INV) de cateterização cardíaca precoce de rotina com a intenção de revascularização otimizada em conjunto com a TMO, reduzirá a incidência de maiores eventos adversos cardiovasculares dentro de uma média de aproximadamente 4 anos em participantes com DCIE e com ao menos isquemia moderada, em comparação com uma abordagem inicial conservadora (CON) de TMO exclusiva, com cateterismo reservado para sintomas refratários de angina, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou parada cardíaca recuperada.

## 4. OBJETIVOS DA PESQUISA

---

### OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo principal do estudo ISCHEMIA é determinar se uma estratégia invasiva de cateterismo precoce de rotina seguida de revascularização otimizada, em conjunto a TMO, reduzirá o desfecho primário do estudo composto de morte cardiovascular ou infarto não fatal do miocárdio em participantes com DCIE e com ao menos isquemia moderada ao longo de um acompanhamento médio de aproximadamente 4 anos, comparado a uma estratégia conservadora inicial de TMO exclusiva com cateterismo reservado especificamente a sintomas de angina refratária, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou parada cardíaca recuperada.

### OBJETIVO SECUNDÁRIO

Os objetivos secundários são comparar os seguintes resultados clínicos e econômicos em pacientes randomizados nas estratégias INV ou CON:

- Controle de angina, avaliada pela escala de Frequência de Angina do Questionário de Angina de Seattle (QAS).
- Qualidade de vida específica da doença, como avaliado pela escala de Qualidade de vida do QAS.
- Combinação de morte cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio ou AVC.
- Combinação de morte cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio, parada cardíaca recuperada ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca.
- Morte por qualquer causa.
- Morte cardiovascular.
- IM não fatal.
- Parada cardíaca recuperada.
- Hospitalização por angina instável.
- Hospitalização por insuficiência cardíaca.
- AVC.
- Combinação de morte cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio, AVC, parada cardíaca recuperada ou hospitalização por angina instável ou por insuficiência cardíaca.
- Utilização de recursos de saúde, custos e relação custo-efetividade.

## 5. DESENHO DO ESTUDO

---

O ISCHEMIA é uma pesquisa internacional, randomizada e de eficácia comparativa. Aproximadamente 8.000 participantes em aproximadamente 500 centros em todo o mundo que apresentem DCIE com pelo menos isquemia moderada nos exames de estresse serão randomizados na proporção 1:1 para as estratégias INV ou CON.

### 5.1 Fluxo do Estudo

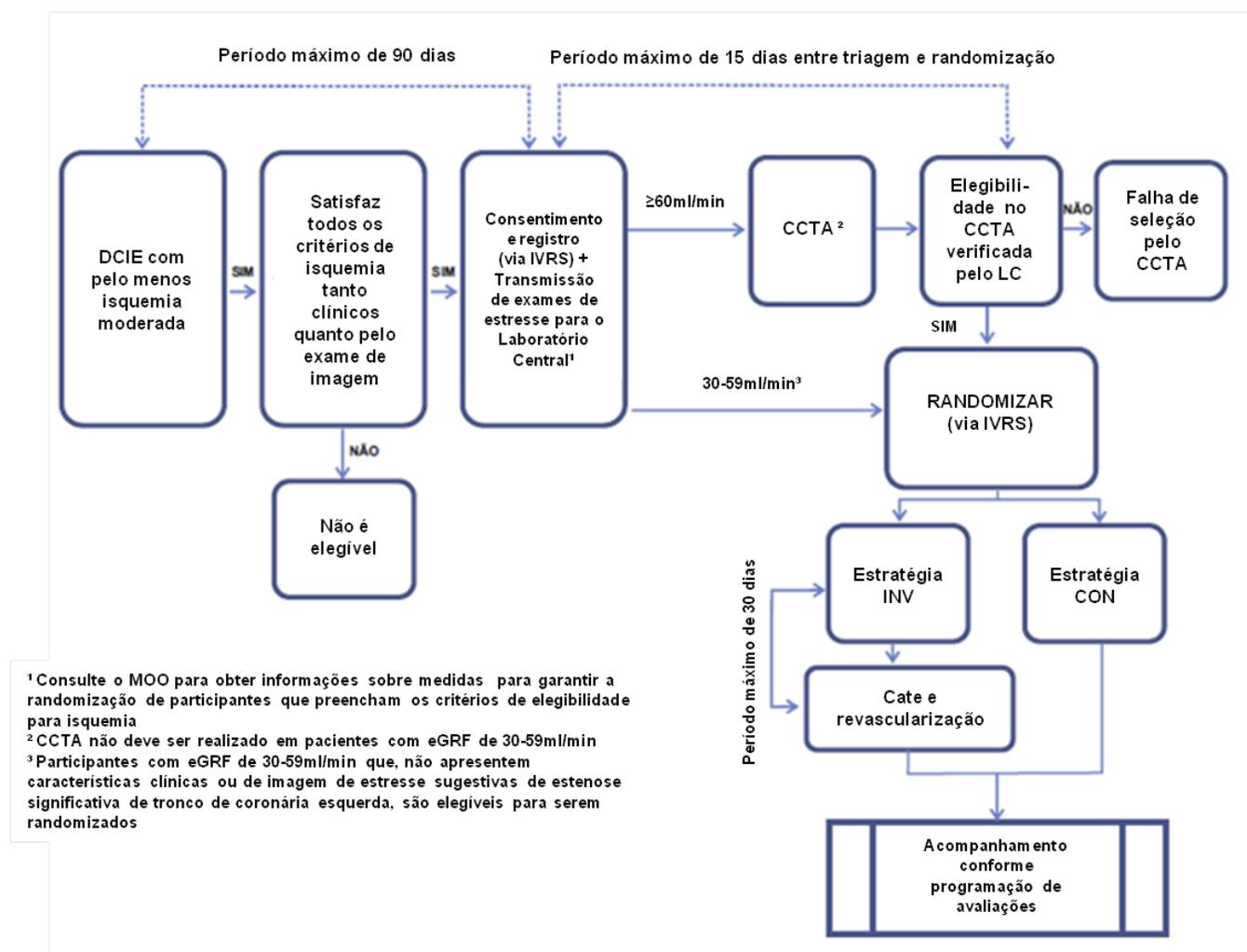
Ver figura 1 para maiores detalhes. Os pacientes serão triados após os testes de estresse clinicamente indicados, porém antes da realização do cateterismo. Pacientes apresentando pelo menos isquemia moderada nos exames de estresse (ver seção 6.1) serão identificados e triados para critérios clínicos de inclusão/exclusão (ver seção 5.3). Os pacientes que preencherem os critérios clínicos de elegibilidade de isquemia, e estiverem interessados em participar do estudo, serão incluídos mediante a assinatura do consentimento informado, e receberão um número de estudo através do sistema interativo de resposta de voz (IVRS) ou sistema interativo de resposta Web (IXRS) (ver seção 6.3). As imagens dos testes de estresse serão transferidas eletronicamente ao laboratório central de imagem para todos os participantes incluídos (ver Figura 1). Todos os participantes com eGFR  $\geq 60$  ml/min se submeterão a uma CCTA oculta. As imagens da CCTA também serão transferidas eletronicamente ao laboratório central de CCTA para sua análise. As CCTAs serão interpretadas apenas pelo laboratório central de CCTA e NÃO pelo centro de pesquisa. O participante, o médico do estudo e o centro não terão acesso aos resultados da CCTA, a menos que o laboratório central determine a revelação dos resultados, em caso de: 1) estenose de tronco de coronária esquerda não protegido (definida como  $\geq 50\%$  e não abordada previamente); 2) lesões não obstrutivas ( $\geq 50\%$ ) em qualquer artéria coronária principal; ou 3) descobertas casuais de importância clínica, tais como aneurisma aórtico ou neoplasia suspeita. No acontecimento da descoberta de qualquer um destes 3 casos, o participante não estará qualificado a continuar no estudo e estes resultados serão informados ao centro. As imagens serão disponibilizadas ao centro de pesquisa para a utilização clínica. Todos os participantes que preencherem os critérios de elegibilidade para CCTA (ver seção 6.5) serão então randomizados entre as estratégias INV e CON por meio do sistema IVRS/IXRS.

Participantes com eGFR de 30 a 59 ml/min não se submeterão à CCTA devido ao aumento do risco de desenvolverem nefropatia induzida por contraste. Participantes com eGFR de 30 a 59 ml/min que, de acordo com a equipe médica, não apresentam probabilidade de ter estenoses significativas de tronco de coronária esquerda não protegido, procederão diretamente à randomização. (Pacientes com eGFR  $< 30$  ml/min não são adequados para o estudo). Pacientes com eGFR de 30 a 59 ml/min não serão incluídos se a equipe médica suspeitar de estenoses significativas de tronco de coronária esquerda não protegido baseadas na análise hemodinâmica de estresse, ECG e nos resultados de exames de imagem.

Os participantes selecionados como elegíveis para a randomização devem ser incluídos dentro de um prazo de 15 dias do consentimento, e os participantes randomizados para a estratégia INV devem se submeter ao cateterismo dentro de um prazo de 30 dias após a

randomização, com terapia de revascularização otimizada (TRO) logo em seguida, conforme apropriado. Os participantes serão incluídos por aproximadamente 4 anos. Os pacientes randomizados serão acompanhados por uma média de aproximadamente 4 anos. O período mínimo de acompanhamento dos pacientes randomizados será de aproximadamente de 18 a 24 meses após a randomização do último participante. Um cronograma de avaliações é fornecido na [seção 10](#).

**Figura 1. Fluxo do Estudo**



## 5.2 População do Estudo

Pacientes com DCIE e com, pelo menos, isquemia moderada nos exames de estresse. DCIE é sinônimo de doença arterial coronariana estável e remete-se aos pacientes com doença arterial coronariana clinicamente estáveis (ou seja, que não estão em uma fase instável, tal como uma síndrome coronária aguda).

## 5.3 Critérios de Inclusão/Exclusão

A seleção dos critérios de inclusão/exclusão será conduzida em duas fases. Na primeira etapa, os critérios clínicos e de isquemia, no centro de pesquisa, serão utilizados para obter o consentimento informado. Na segunda etapa, após o consentimento informado ser obtido, porém antes da randomização, os critérios de elegibilidade da CCTA serão avaliados. O laboratório central irá trabalhar em conjunto os centros para assegurar a randomização dos pacientes com pelo menos isquemia moderada.

### 5.3.1 Critérios Prévios ao Consentimento Informado

Os pacientes serão classificados pelos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### Inclusão (consentimento pré-informado)

1. Pacientes que apresentarem, pelo menos, isquemia moderada na qualificação dos testes de imagem de estresse (Ver [tabela 1](#));
2. Participantes que concordarem em fornecer o consentimento informado;
3. Idade maior ou igual a 21 anos.

#### Exclusão (consentimento pré-informado)

1. FEVE < 35%;
2. História de estenose de tronco de coronária esquerda não protegido maior ou igual que 50% em angiografia coronária por tomografia computadorizada (CCTA) prévia ou em cateterismo cardíaco anterior (se disponível);
3. Descoberta de "DAC não obstrutiva" (estenose menor que 50% em todos os principais vasos epicárdicos) em CCTA ou cateterismo anterior, realizados dentro de 12 meses;
4. Conhecimento prévio de anatomia coronariana inadequada ou para PCI ou para RM;
5. Nível inaceitável de angina, apesar de terapia médica máxima;
6. Tratamento medicamentoso para angina insatisfatório;
7. Histórico de descumprimento de tratamento medicamentoso;
8. Síndrome coronariana aguda nos últimos 2 meses;
9. PCI ou RM nos últimos 12 meses;

10. AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer período;
11. Histórico de taquicardia ventricular exigindo terapia para seu término, ou taquicardia ventricular sintomática sustentada;
12. Insuficiência cardíaca classe NYHA III-IV na entrada ou na hospitalização por exacerbação da insuficiência cardíaca crônica nos últimos 6 meses;
13. Cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada não isquêmica;
14. Doença renal terminal em diálise ou taxa de filtração glomerular (eGFR) < 30mL/min
15. Doença valvular severa ou doença valvular propensa a cirurgia dentro de 5 anos;
16. Alergia ao contraste radiográfico que não possa ser adequadamente pré-medicada ou qualquer anafilaxia prévia ao contraste radiográfico;
17. Cirurgia de grande porte planejada que necessite a interrupção de terapia antiplaquetária dupla;
18. Expectativa de vida inferior a 5 anos devido à comorbidade não cardiovascular;
19. Gravidez (gravidez conhecida; a ser confirmada antes da CCTA e/ou randomização, se aplicável);
20. Paciente com eGFR de 30 a 59 ml/min que, pela opinião médica, está propenso a apresentar estenose não protegida da esquerda principal;
21. Participante de estudo que envolva uma droga cardíaca ou dispositivo não aprovado;
22. Incapacidade em cumprir com o protocolo;
23. Exceda o peso ou tamanho limite para a CCTA ou para o cateterismo cardíaco no centro.

### **5.3.2 Critérios após a Inclusão (Consentimento Informado) e Anteriores à Randomização**

Os participantes clinicamente adequados e que fornecerem consentimento informado, serão registrados por meio do sistema IVRS/IXRS. Eles serão considerados incluídos e se submeterão às mensurações de isquemia pelo laboratório central através de exames de estresse e uma CCTA oculta (se o eGFR  $\geq$ 60 ml/min). Os participantes que apresentarem os seguintes critérios de exclusão não serão randomizados.

#### **Exclusão (Depois do Consentimento Informado e Antes da Randomização):**

1. Mulheres grávidas (teste de gravidez negativo antes da CCTA será exigido em mulheres que ainda não estão na menopausa);
2. Estenose de tronco da coronária esquerda  $\geq$ 50% (não protegido) na CCTA;
3. Descoberta na CCTA de “doença arterial coronariana não obstrutiva” (estenose <50%) em todos os principais vasos epicárdicos;

4. Descobertas casuais na CCTA de importância clínica (ex.: massa pulmonar com suspeita de malignidade; ver MOO para detalhes);
5. Desenvolvimento neste intervalo de tempo de um critério de exclusão clínico ou evento correspondente a um desfecho primário ou secundário.

## 6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

---

### 6.1 Qualificação do Estudo de Imagens de Estresse

As seguintes modalidades de testes de imagens de estresse serão permitidas na inclusão utilizando exercício ou estresse farmacológico:

- Imagem de perfusão nuclear - tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia de emissão de pósitron (PET)
- Ecocardiograma (ECO)
- Ressonância magnética cardíaca (RMC)

Exames de estresse sem imagem (apenas ECG) não serão permitidos para determinar elegibilidade do paciente. Os critérios para isquemia moderada em cada modalidade de imagem estão listados na [Tabela 1](#). A elegibilidade da documentação do exame de estresse pode ser avaliada antes ou após o tratamento médico para DCIE ser iniciado e ajustado. De maneira similar, os participantes que já estão em tratamento médico para DCIE podem estar tomando ou não as medicações no dia do exame de estresse, em consistência com as práticas clínicas habituais.<sup>36, 37</sup> Uma linha de atendimento disponível 24 horas por dia e 7 dias por semana estará disponível aos centros para a determinação da elegibilidade, inclusão e aderência dos pacientes ao protocolo.

**Tabela 1: Critérios para ao menos isquemia moderada pela modalidade de exames de estresse**

Modalidade de Imagem	Critério de Diagnóstico
Perfusão nuclear via SPECT ou PET	Isquemia miocárdica $\geq 10\%$
ECO	Segmentos de hipocinesia ou acinesia severa com estresse induzido $\geq 3/16$
RMC	Perfusão: isquemia miocárdica $\geq 12\%$  e/ou motilidade de parede: segmentos de hipocinesia ou acinesia severa com estresse induzido $\geq 3/16$

SPECT=tomografia computadorizada de emissão de fóton único PET=tomografia de emissão de pósitron; ECO = ecocardiograma; RMC=ressonância magnética cardíaca.

### 6.2 Processo de Consentimento Informado

O estudo será revisado com o participante e o pesquisador do estudo, ou seu designado. Será fornecido ao participante o tempo necessário para a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido. O pesquisador ou seu/sua designado(a) estarão disponíveis para responder a questões sobre a pesquisa, incluindo os procedimentos, os riscos e as alternativas. O termo de consentimento será datado e assinado pelo participante de acordo com a regulamentação local.

Além disso, será solicitado aos participantes que concedam uma amostra biológica e que permitam o uso desta amostra para verificação genética (DNA). Os participantes do estudo serão informados de que a recusa na participação dos biomarcadores ou nas parcelas de testes genéticos da pesquisa não impossibilita a sua participação no estudo principal. Uma cópia do termo de consentimento assinado será entregue ao participante e a(s) original(ais) serão mantidas no centro de pesquisa seguramente com os registros de cada participante da pesquisa.

Os consentimentos serão obtidos antes que qualquer procedimento especificado no protocolo (incluindo CCTA) seja executado. O consentimento permitirá que as informações confidenciais de saúde do paciente (PHI) sejam transferidas ao Centro de Coordenação Clínica (CCC) e/ou à Organização regional de pesquisa que opera como o Centro de coordenação no país/região, a menos que isso seja proibido pelas regulamentações locais. Isto permitirá que outros centros de pesquisa daquele país ou CCC acompanhem os participantes, se um centro encerrar suas atividades ou não puder dar continuidade ao acompanhamento dos pacientes, e que consultem seu estado vital, por qualquer razão. As regulamentações de privacidade em todos os países serão seguidos - tal como a Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguros de Saúde (HIPAA) dos EUA; a Lei de Proteção de Informações Pessoais e Documentos Eletrônicos (PIPEDA) do Canadá; e a Diretriz da União Europeia quanto à privacidade de dados (Diretriz da EU). Somente aos participantes norte-americanos, as PHI também serão enviadas ao EQOLCC.

### **6.3 Sistema Interativo de Resposta de Voz (IVRS) e Sistema Interativo de Resposta pela Web (IXRS)**

A inclusão e a randomização dos pacientes serão realizadas por meio do sistema IVRS ou IXRS. Quando um participante preencher os critérios de imagem de estresse, os critérios clínicos determinados pelo centro e fornecer o consentimento informado, o coordenador ou pesquisador do centro de pesquisa fará uma ligação ao sistema IVRS ou se conectará ao sistema IXRS para obter o número de identificação do participante. Neste momento, o participante estará registrado como *incluído*.

Diversas opções de idiomas serão fornecidas nos centros internacionais que utilizam o IVRS/IXRS. Para eliminar quaisquer erros de transcrição manual, o IVRS/IXRS será programado para transferir eletronicamente os dados do paciente e o número de identificação do estudo a fim de criar uma pasta do participante no sistema de captura de dados (EDC).

Para randomizar o participante, o coordenador ou pesquisador do centro de pesquisa irá ligar ao IVRS ou acessar o sistema IXRS pela segunda vez. Sujeitos que estejam de acordo com os todos os critérios de inclusão/exclusão do estudo (clínicos, do centro e do laboratório central) serão randomizados para a estratégia INV ou para a CON, e serão registrados no sistema como *randomizados*. Estas informações serão transferidas para pasta eletrônico do participante no sistema EDC. Informações detalhadas sobre a inclusão ou randomização serão fornecidas no MOO e em materiais específicos do IVRS/IXRS.

### **6.4 Verificação do Grau de Isquemia no Laboratório Central**

Os testes de imagem de estresse serão transferidos eletronicamente para os laboratórios centrais apropriados de imagens de estresse, de acordo com a inclusão do participante na pesquisa. O laboratório central irá analisar e interpretar o grau de isquemia de todos os participantes. O propósito do laboratório central é assegurar que os pacientes incluídos neste estudo possuam, ao menos, isquemia moderada. Baseado no desempenho da interpretação dos testes que se enquadrarem na definição de isquemia moderada (ao menos), os laboratórios centrais de imagem certificarão de que os centros de pesquisa poderão avançar com os participantes para o próximo passo: CCTA (ou randomização, se o eGFR for de 30 a 59ml/min). (Ver MOO.)

## **6.5 Angiografia coronariana por tomografia computadorizada (CCTA)**

A angiografia coronariana por tomografia computadorizada (CCTA) será realizada em todos os pacientes com eGFR  $\geq 60$ ml/min a fim de identificar e excluir participantes com obstrução de tronco de coronária esquerda (definidas como estenose não protegida  $\geq 50\%$ ) e participantes sem estenoses coronárias obstrutivas (com estenoses  $< 50\%$  em todos os vasos coronários epicárdicos). A equipe de pesquisa não visualizará a CCTA apenas o laboratório central de CCTA interpretará os resultados e os centros serão privadas dos resultados do exame. O exame e a interpretação não serão arquivados no sistema de imagem clínica local. Participantes com eGFR de 30 a 59 ml/min não se submeterão à CCTA devido ao risco de desenvolverem nefropatia induzida por contraste. Nesta subpopulação, os participantes podem ser randomizados se a equipe médica não suspeitar de estenoses significantes de tronco de coronária esquerda não protegido, baseado nos resultados do exame de estresse, incluindo a parcela de diagnóstico por imagem. Entretanto, se houver a suspeita de uma estenose significativa de tronco de coronária esquerda, estes participantes não serão incluídos no estudo.

Técnicas de redução de radiação serão utilizadas. Prescreveremos protocolos padronizados de aquisição de imagens específicos para os pacientes, que permitirão CCTA de alta qualidade com baixas dosagens de radiação. Os métodos de redução de radiação incluirão a modulação de dose pelo ECG, baseada no peso da tensão do tubo, minimização da área de alcance do eixo Z, limitando o campo de visão, e o controle automático de exposição. É importante que todas as técnicas de redução de dosagem sejam incluídas, podendo ser programadas por um protocolo padrão único e disponíveis em todos TC com detectores  $\geq 64$  enfileirados.

O grupo de investigação avaliou a eficácia das técnicas de redução de dosagem combinadas e encontrou uma redução  $> 90\%$  na dosagem de radiação biológica (1-2 mSv) sem o comprometimento da qualidade da imagem ou da precisão do diagnóstico.<sup>48-52</sup> Cada centro será suprido com um manual conciso e de leitura fácil, e um vídeo instrutivo preparado para este estudo sobre como obter imagens de CCTA de alta qualidade com baixas doses de radiação. Para os aparelhos mais novos, empregaremos algoritmos de reduções de dosagem adicionais, incluindo o ECG prospectivo, minimização de preenchimento e técnicas repetitivas de reconstrução.

O laboratório central de CCTA interpretará as imagens e notificará os centros de pesquisas se o participante será ou não elegível à partir da presença de estenose significativa de tronco de coronária esquerda não protegido ou ausência de estenoses obstrutivas. Informações adicionais da anatomia não serão reveladas ao participante, aos médicos do paciente ou ao centro de pesquisa,

a menos que o paciente não seja elegível para a randomização. Os participantes com descobertas casuais de importância clínica, tais como aneurisma de aorta ou suspeita de neoplasia (ver o MOO para detalhes) não serão randomizados, e a interpretação da TC, incluindo a anatomia coronária, será disponibilizada aos médicos responsáveis pelo tratamento dos pacientes. Além disso, podem existir descobertas nas TCs de significância clínica potencial que não excluirão os pacientes da pesquisa, tais como pequenos nódulos pulmonares. Em tais casos, os médicos envolvidos no tratamento terão acesso e suporte para análise das imagens da TC.

Se um participante consentido não for randomizado após a CCTA, apesar de ser confirmado como elegível pelo laboratório central, a manutenção da privação dessas informações ao pesquisador será avaliada.

Participantes compatíveis com a elegibilidade clínica, de isquemia e da CCTA (ou parecer do médico para participantes com eGFR de 30 a 59 ml/min) serão randomizados para as estratégias INV ou CON por meio do sistema IVRS/IXRS. O tempo planejado para a randomização do participante depois do consentimento ser obtido é de 15 dias (veja a figura 1).

## 7. ESTRATÉGIAS DE CONDUTA

Tabela 3. Componentes das estratégias de conduta: INV e CON

CON ( <a href="#">Seção 7,1</a> )	INV ( <a href="#">Seção 7,2</a> )
<ul style="list-style-type: none"><li>• Terapia médica otimizada (TMO; inclui condutas para angina) (<a href="#">Seção 7,3</a>)</li><li>• Cateterismo cardíaco provisório (<a href="#">Seção 7,6</a>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Terapia médica otimizada (TMO; inclui condutas para angina) (<a href="#">Seção 7,3</a>)</li><li>• Cateterismo cardíaco</li><li>• Terapia de revascularização otimizada (TRO) (<a href="#">Seção 7,4</a>)</li></ul>

### 7.1 Estratégia Conservadora (CON)

Em participantes randomizados para estratégia CON, a administração inicial com **TMO exclusiva será empregada** (descrita abaixo). Um princípio fundamental da estratégia CON é restringir o cateterismo somente aos participantes que interrompem a TMO, isto é, aqueles que vivenciam uma síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou parada cardíaca recuperada ou aqueles que tem angina refratária em relação a terapia médica máxima. Em tais participantes, que requerem cateterismo durante o acompanhamento, a revascularização deve ser realizada utilizando-se os princípios da terapia de revascularização otimizada conforme esquematizada abaixo.

### 7.2 Estratégia Invasiva (INV)

Em participantes randomizados para estratégia INV, **a abordagem inicial será o cateterismo, com revascularização subsequente**, conforme necessário, baseada na anatomia coronariana e em outras considerações clínicas. Os princípios da terapia de revascularização otimizada serão seguidos (descritos abaixo). Além disso, **todos os participantes INV receberão TMO conforme esquematizado abaixo**.

### 7.3 Terapia Médica Otimizada (TMO)

A TMO consiste na prevenção secundária abrangente e intensiva junto a intervenções farmacológicas e no estilo de vida, aplicadas de forma uniforme em ambos os grupos de tratamento, utilizando regimes de tratamento individualizados baseados em algoritmos, até a obtenção do resultado esperado sob a supervisão do PI e em conjunto com o médico e/ou o cardiologista do próprio participante. A equipe de pesquisa, em colaboração com os médicos envolvidos no tratamento dos participantes, implementará mudanças na terapia médica mantendo as recomendações das diretrizes. O centro de pesquisa obterá os resultados dos testes

laboratoriais de rotina do paciente, que refletem as metas de prevenção secundária realizadas pelo médico do participante, e fornecerão os resultados obtidos de quaisquer testes da pesquisa ao médico de rotina do participante. Intervenções comportamentais serão concentradas na cessação do tabagismo, nutrição, atividade física, controle do peso e adesão à medicação. Intervenções farmacológicas incluirão medicamentos anti-aterotrombóticos e anti-isquêmicos. Os objetivos mínimos da TMO serão aqueles recomendados para pacientes com DCIE por organizações nacionais/internacionais, como: Programa Nacional de Instrução do Colesterol, Universidade Americana de Cardiologia, Associação Americana do Coração, Sociedade Europeia de Cardiologia e Organização Mundial da Saúde. Os detalhes desta estratégia são fornecidos no MOO e serão atualizadas, conforme a necessidade, ao longo do percurso do estudo.

### **7.3.1 Condutas para Angina em Participantes de Estratégia CON**

O tratamento medicamentoso da angina em participantes da estratégia CON será intensificada de acordo com o algoritmo de tratamento da ISCHEMIA (ver MOO). A meta para todos os participantes da CON é controlar a angina de modo que apresentem boa qualidade de vida em relação à doença. Se o nível de angina for inaceitável para o paciente, apesar da terapia médica máxima, o cateterismo e a possível revascularização serão recomendados, em conformidade aos cuidados médicos.

### **7.3.2 Condutas para Angina em Participantes de Estratégia INV**

Participantes randomizados para estratégia INV que apresentarem angina após a revascularização devem ser tratados sob o ponto de vista médico, de acordo com o algoritmo de tratamento da angina do ISCHEMIA (ver MOO). A meta para todos os participantes da INV é controlar a angina de modo que os participantes apresentem boa qualidade de vida em relação à doença. Ao contrário da abordagem dos participantes da CON com angina, nos participantes da INV, a repetição do cateterismo e da revascularização podem ser realizadas, sem a maximização primária da terapia médica.

## **7.4 Terapia de Revascularização Otimizada (TRO)**

A terapia de revascularização otimizada será realizada com base nas descobertas advindas dos cateterismos de diagnóstico e de informações clínicas relevantes. Enquanto a seleção de PCI vs. RM (ou terapias medicamentosas somente em casos de artérias coronárias normais, doença difusa de pequenos vasos, etc.) irá ficar a critério da equipe de tratamento, de acordo com os padrões técnicos e locais, mas alguns princípios gerais deverão ser seguidos:

- A modalidade selecionada de revascularização deve apresentar maior propensão para aliviar, de forma segura e eficaz, significativamente a isquemia em todas as áreas viáveis do miocárdio, de tamanho, pelo menos, moderado.
- As decisões a respeito dos testes de viabilidade de exames e as decisões de revascularização fundamentadas em tais exames devem ser baseadas em práticas clínicas rotineiras.

- A revascularização deve ser realizada com o objetivo de atenuar todas as áreas de isquemia significativas, como por exemplo, aquelas que podem ser detectadas por diagnósticos não invasivos de imagem.
- Antes da seleção da modalidade de revascularização, as áreas isquêmicas devem ser identificadas com base nos resultados de testes não invasivos, angiografias e, em casos específicos, a FFR (como esquematizados no MOO).

Os detalhes da TRO são fornecidos no MOO e serão atualizados, conforme a necessidade, ao longo do percurso do estudo.

#### **7.4.1 Critérios de Seleção da PCI vs. RM**

Em geral, as decisões entre PCI e RM serão determinadas de acordo com os padrões e práticas hospitalares locais. As diretrizes advindas de sociedades profissionais e os critérios de viabilidade devem ser incorporados ao processo de decisão. É desejável que as equipes de pesquisa cardíaca (cardiologistas intervencionistas e cirurgiões cardíacos) discutam cada caso, após a angiografia de diagnóstico, para se chegar a um consenso quanto à melhor técnica de revascularização.

É reconhecido, todavia, que em alguns casos de doenças de artérias coronárias não complexas, a realização de PCI "ad hoc" após a angiografia de diagnóstico pode ser preferida por pacientes e médicos. Sempre que possível, a equipe cardíaca deve registrar um parecer sobre cada participante a respeito do melhor método de revascularização, se atingido o consenso e registrando quando aplicável, a discordância existente. Os detalhes são fornecidos no MOO.

#### **7.4.2 Diretrizes para a Intervenção Coronária Percutânea Otimizada**

A PCI deve ser realizada de uma maneira considerada otimizada pelos padrões e diretrizes contemporâneas. Estratégias de procedimento, seleção de dispositivo, terapia médica adjunta, preparação pré-procedimento, cuidado pós-procedimento e serviços de assistência e instalação clínica e a experiência do operador são áreas em que o desempenho otimizado é exigido. Maiores detalhes são fornecidos no MOO e serão atualizadas, conforme a necessidade, ao longo do percurso do estudo.

#### **7.4.3 Diretrizes para a Revascularização Cirúrgica Otimizada**

O termo RM otimizada é reservado a uma abordagem abrangente em relação à revascularização cirúrgica, que minimiza o risco peri-procedimento e otimiza os resultados de curto e de longo prazo, em relação à progressão natural de doenças cardíacas ateroscleróticas. Isto vai muito além dos aspectos técnicos intra operatórios de revascularizações cirúrgicas.

Os princípios de um RM ótimo incluem:

- Estimativas e avaliações precisas dos participantes que tenham potencial para RM;
- Revascularização completa (critérios anatômicos e fisiológicos) ;
- Otimizar o manejo intra operatório, incluindo proteção do miocárdio;
- Minimizar lesões associadas a órgãos e sistemas;
- Maximizar a permeabilidade de enxertos a longo prazo;

- Otimizar a prevenção secundária de doenças cardíacas ateroscleróticas seguidas à RM.

Os detalhes sobre essa seção são fornecidos no MOO.

## 7.5 Maximizando a Adesão à Estratégia CON

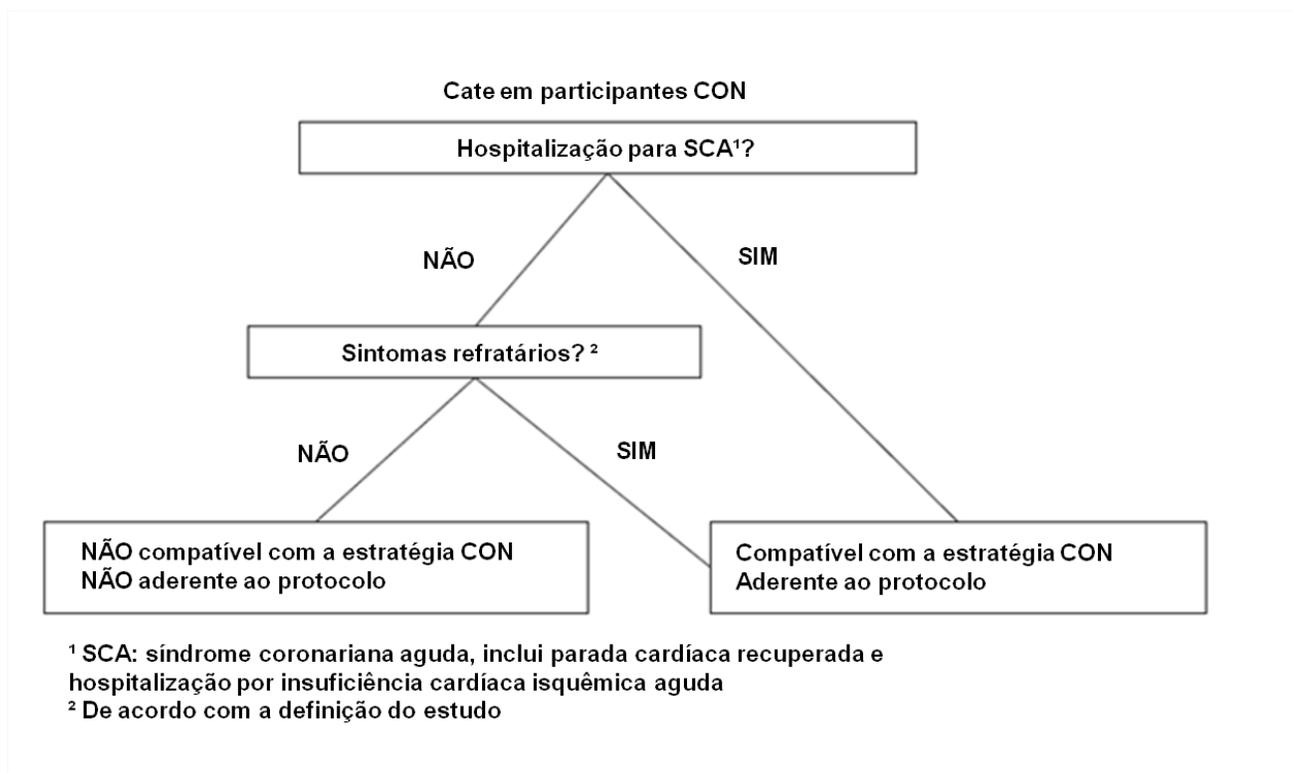
A adesão à estratégia CON significa que todos os participantes da CON receberão TMO e irão se submeter ao cateterismo ou revascularização, somente se: 1) apresentarem síndrome coronária aguda, parada cardíaca recuperada ou insuficiência cardíaca isquêmica aguda ou 2) apresentarem angina refratária intolerante à terapia médica maximizada (ver MOO para definição e conduta recomendada para angina refratária). O cateterismo realizado por qualquer outra razão, incluindo a troca de médicos ou preferências do participante, não é coerente com a estratégia CON e será considerado como violação de protocolo. Todas as violações de protocolo serão relatadas de acordo com as diretrizes fornecidas no MOO e poderão exigir notificação ao CEP institucional, conforme o exigido pelas regulamentações locais.

Os pesquisadores são desencorajados a realizarem exames de estresse com o propósito de monitorar participantes clinicamente estáveis. As diretrizes para evitar o quadro de piora dos sintomas, na ausência de SCA, podem ser encontradas no MOO. Em resumo, se a angina piorar, a terapia médica será intensificada. Se os sintomas forem refratários à terapia médica máxima ou se tornarem instáveis, os participantes devem se submeter ao cateterismo. Os pesquisadores dos centros devem fornecer toda documentação, incluindo a intensidade atual da terapia medicamentosa, frequência cardíaca, pressão sanguínea e um novo QAS, a fim de documentar a viabilidade do cateterismo. Os centros devem acionar a linha de ajuda 24 horas quando um cateterismo eletivo for considerado e deverão completar uma lista de verificação (*checklist*).

## 7.6 Cateterismo em Participantes Randomizados para Estratégia CON

O cateterismo e/ou a revascularização para síndrome coronariana aguda, parada cardíaca recuperada ou insuficiência cardíaca isquêmica aguda é coerente com a estratégia CON. Da mesma forma que o cateterismo para os sintomas refratários (de acordo com a definição do estudo). [A figura 2](#) descreve o cateterismo em pacientes randomizados para CON e as definições de adesão e não adesão relacionados ao protocolo. Uma vez que a decisão tomada a respeito da realização do cateterismo de um participante deve ser coerente com a estratégia CON, o mesmo princípio se aplica para a revascularização otimizada ([7.4](#)).

**Figura 2. Cateterismo em participantes randomizados na estratégia CON**



## 8. FORMULÁRIO DE TRIAGEM E QUESTIONÁRIO AUXILIARES

---

### 8.1 Log de Controle de Triagem

Durante o período de inclusão no estudo, os centros irão manter um formulário de triagem por escrito com informações obliteradas (cegas) dos pacientes com isquemia moderada ou severa, que se submeterem aos testes de imagens de estresse primários, designados pelo centro. Características do paciente (idade [registrado o valor para pacientes com < 90 anos de idade, e para pacientes com idade  $\geq 90$  anos registrar como 90 anos], sexo, e, se excluído, a(s) razão(ões) de exclusão devem ser registradas).

O formulário de triagem será enviado para o CCC regularmente, que irá ajudar a identificar os principais motivos pelos quais os pacientes não estão sendo incluídos, permitindo, deste modo, que a equipe do CCC desenvolva planos de ação corretivos nos centros de pesquisa que não atendam às metas de inclusão. Dependendo da taxa de recrutamento do centro ao longo do tempo, o CCC poderá decidir que um determinado centro não mais apresente o seu formulário de triagem, embora ele deva continuar a manter o registro até o fim do recrutamento. Na ocorrência de baixa inclusão, os centros podem ser convidados a fornecerem informações comparativas sobre pacientes submetidos ao cateterismo sem as imagens de estresse prévias.

### 8.2 Formulário de Triagem

Em determinados períodos, os centros coletarão dados de todos os pacientes com, pelo menos, isquemia moderada que foram triados porém não incluídos pela equipe de pesquisa (informações obliteradas). O objetivo deste esforço será de descrever as características de pacientes que são triados, porém não incluídos, além de documentar as principais causas de exclusão. Este levantamento de registros incluirá o diagnóstico de imagem por estresse e qualquer outra fonte de exame ou método de triagem. Os dados serão introduzidos através de um sistema EDC via web, que não incluem identificação dos pacientes e será separado do principal sistema EDC do estudo. Para fins de análise, compararemos as características basais e plano de tratamento dos pacientes que foram selecionados e preencheram os critérios de inclusão, mas que, por algum motivo, não foram randomizados. Estas informações irão fornecer uma nova percepção de potenciais vieses no recrutamento do estudo. Exemplos de informações específicas a serem coletadas, quando disponíveis, incluem:

- Idade (excluindo-se qualquer idade  $\geq 90$ );
- Sexo;
- Raça/etnia;
- FEVE;
- Resultados de diagnósticos de teste de imagem por estresse (severidade da isquemia e localização);
- Histórico médico básico advindo do relatório de imagem de estresse (se disponível);

- Presença ou ausência de estenose de TCE  $\geq 50\%$  em CCTA anterior ou cateterismo cardíaco;
- Histórico de SCA nos últimos 2 meses;
- Histórico de PCI ou RM nos últimos 12 meses;
- Histórico de AVC nos últimos 6 meses ou hemorragia intracraniana em qualquer período;
- Insuficiência renal crônica ou eGFR de 15 a 29 mL/min;
- Histórico de insuficiência cardíaca NYHA III/IV ou admissão hospitalar nos últimos 6 meses;
- Cirurgia cardíaca não planejada nos últimos 12 meses;
- Severidade dos sintomas de angina;
- Medicações atuais para prevenir angina;
- Disposição a receber medicamentos;
- Plano de tratamento (ex.: cateterismo cardíaco, método de revascularização se aplicável);
- Tratamento recebido de fato (ex.: cateterismo cardíaco, método de revascularização, se aplicável);
- Razão para a não participação no estudo.

Serão coletadas apenas informações obliteradas com relação à saúde do paciente. Uma exceção à aplicação do termo de consentimento poderá ser obtida se aplicável. Não haverá acompanhamento desses pacientes triados.

## **9. Avaliações do Estudo**

---

### **9.1 Exames de Creatinina e de Gravidez**

Na visita de triagem, um exame de creatinina sérica deverá ser concedido se não houver nenhum disponível nos últimos 90 dias. Além disso, um exame de gravidez é necessário se a participante ainda não estiver na menopausa.

### **9.2 Exames de Sangue Padrão/Rotina**

Na população estabelecida com doença coronariana, como parte da prática comum, os seguintes exames serão tipicamente obtidos pelo médico do participante: hemograma completo, eletrólitos, creatinina, glicose, transaminases hepáticas, perfil lipídico e HbA1c. Se os resultados da HbA1c estiverem disponíveis para não diabéticos, eles serão registrados. Caso os resultados destes exames não estiverem disponíveis até o período próximo da visita de randomização (ver MOO), os mesmo deverão ser solicitados (o HbA1c é exigido apenas para diabéticos, porém será recomendado a todos os participantes). Será feita uma tentativa de coordenar as visitas de acompanhamento do estudo para que elas ocorram em tempo próximo às visitas rotineiras de acompanhamento com seus médicos, assim que os exames de sangue de rotina forem realizados. Em visitas de acompanhamento, se os exames de perfil lipídico (e de HbA1c em visitas anuais para diabéticos) não estiverem disponíveis dentro do prazo de tempo especificado, eles serão obtidos pelo coordenador da pesquisa pela equipe do estudo, ou os participantes serão encaminhados aos seus médicos de rotina para a realização dos exames.

### **9.3 Avaliações de Desfecho**

A cada visita após a randomização, o coordenador do estudo perguntará aos pacientes se eles apresentaram algum sintoma ou irá verificar a existência de um relato por outro profissional da saúde, compatível com algum desfecho do estudo, desde a sua última visita. Ver MOO para instruções detalhadas sobre a coleta de documentos originais.

### **9.4 Biomarcadores Sanguíneos e Biorrepositório Genômico**

Os participantes randomizados serão convidados a participar do protocolo de biorrepositório, a menos, que sejam impedidos pelas regulamentações locais. Aos participantes que deram o consentimento informado, será solicitado que permitam o armazenamento de suas amostras biológicas em dois estudos de biorrepositórios, um para biomarcadores sanguíneos e outro para testes genéticos. Os participantes que se recusarem a participar de um ou de ambos os estudos de biorrepositórios, continuarão a participar do estudo principal. Os biorrepositórios servirão como recursos para análises futuras. Embora propostas científicas específicas não sejam apresentadas neste estudo, prevemos novas oportunidades para pesquisas complementares e o compartilhamento de recursos com outros pesquisadores. Os participantes serão convidados a darem o consentimento separadamente, para que de suas amostras biológicas sejam utilizadas no sub estudo de biomarcadores e no sub estudo de genética (DNA). Mesmo se o centro for incapaz de processar as amostras de sangue, eles ainda poderão participar do biorrepositório genético. Neste caso, amostras de saliva serão coletadas dos pacientes.

O sangue será coletado para o biorrepositório no momento da randomização e pode ser coletado após 3 meses de acompanhamento. No momento da randomização, o máximo de 49 mL de sangue será coletado, processado e armazenado como soro, plasma, ou quando permitido, DNA. Na visita de acompanhamento de 3 meses, no máximo, 49 mL de sangue também deverá ser coletado.

Serão tomadas as medidas necessárias para proteger a identidade do doador da amostra sanguínea com a retirada de qualquer informação que possa identificá-lo pela equipe do centro de pesquisa. A ligação entre o nome do participante e código numérico não serão disponibilizadas para a equipe de gerenciamento de amostras no biorrepositório, ou para qualquer membro da pesquisa que venha a requerer as amostras. A rigorosa confidencialidade e a manutenção da corrente de custódia serão observadas na coleta e no armazenamento de amostras biológicas. Os detalhes completos do protocolo referente ao biorrepositório estão fornecidas no MOO.

## **9.5 Adesão à Medicação**

Para avaliar a adesão à medicação, será empregado a escala de Morisky modificado com 4 questões (alternativas na escala Likert nos 4 itens)<sup>53-56</sup>. O questionário será completado na visita de randomização, na visita de 6 meses e em todas as visitas subsequentes.

## **9.6 Avaliação do Estilo de Vida**

Para avaliar a disponibilidade de cada participante na mudança dos comportamentos relacionados à saúde, os coordenadores da pesquisa utilizarão questionários desenvolvidos pelo programa de Avaliação e Aconselhamento centrada no paciente para orientação nutricional e exercício físico (PACE [*Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition*]). As respostas a esses questionários são breves e utilizadas para o aconselhamento na mudança do estilo de vida dos pacientes. Estas avaliações ocorrerão na randomização, nas visitas de 3 meses, de 12 meses, nas anuais e na visita de encerramento.

## **9.7 Avaliação da Qualidade de Vida**

Para quantificar o espectro completo dos resultados de qualidade de vida relatados pelo paciente no ISCHEMIA, uma bateria de instrumentos validados será utilizada. A qualidade de vida relacionada à angina será avaliada pelo Questionário de Angina de Seattle (QAS); sintomas de dispneia pela Escala Rose de Dispneia; função física pelo Índice do estado de atividade Duke para doenças específicas (DASI) e pela subescala de limitações físicas QAS específicas para angina; uma classificação de saúde geral Rand; bem estar psicológico e exames de sintomas de depressão pela Escala de estresse percebido (PSS) e pelo Questionário de saúde do paciente-8 (PHQ-8); uma medida do otimismo quanto ao futuro pelo Teste de orientação de vida-revisado (LOT-R); o EQ-5D como uma medida de estado de saúde geral e completo; e itens demográficos (ex.: estado civil, escolaridade, rendimento salarial). Utilizaremos estes dados para analisar o estado de saúde dos participantes em ambos os grupos ao longo do tempo, a fim de quantificar a magnitude quanto a trajetória da recuperação do estado de saúde conforme uma função de estratégia de administração randomizada.

## **9.8 Avaliação Econômica**

Como uma medida de utilização médica, os dados provenientes de recursos, incluindo hospitalizações, visitas ao departamento de emergência e procedimentos cardíacos selecionados, serão coletados pelos coordenadores dos centros ao longo de cada visita ou contato do estudo, e introduzidos no sistema banco de dados da pesquisa EDC. Estes dados, em conjunto com dados de faturamento (coletados pelos participantes da pesquisa dos EUA somente pela equipe econômica EQOLCC e introduzidos em um banco de dados desvinculado do banco de dados principal da pesquisa de EDC), serão utilizados para estimar e comparar os custos de assistência médica na perspectiva do sistema de saúde dos EUA para ambos os grupos estratégicos de tratamento. Eles também serão usados, juntamente aos desfechos clínicos e dados de qualidade de vida, a fim de calcular o custo líquido de acréscimo e a expectativa de vida ajustada pela qualidade associada com a estratégia invasiva e a taxa de eficácia quanto ao custo adicional do experimento interior resultante. Os detalhes são fornecidos no MOO.

## 10. PLANEJAMENTO DE AVALIAÇÕES

---

### Visão Geral das Visitas

Todos os pacientes serão submetidos ao consentimento informado, aos exames de elegibilidade, CCTA (para todos os participantes com eGFR  $\geq 60$  ml/min) e aos procedimentos de randomização.

O acompanhamento dos pacientes randomizados ocorrerá 1,5 meses (45 dias), 3 meses, 6 meses, e 12 meses após a randomização, durante o primeiro ano e depois a cada 6 meses, com visitas clínicas, acompanhamento por telefone, e outros testes, como descrito abaixo (Ver [tabela 4](#) para uma agenda completa de procedimentos). A agenda de avaliações ([tabela 4](#)) especifica o método preferencial de contato para cada visita. Visitas de seis meses devem ser via telefone ou email, dependendo da estabilidade do paciente, do controle de fatores de riscos e da distância entre o participante e a clínica (geográfica) ([ver tabela 4](#)). Caso uma visita agendada presencialmente não for possível, outras formas de contato poderão ser utilizadas fim de assegurar o acompanhamento do paciente, como telefone, email, comunicação a partir de um médico pessoal, outros profissionais de saúde associados, por meio de membro da família ou da análise de registros eletrônicos de saúde ou de registros públicos. Após o primeiro ano, os participantes serão acompanhados a cada 6 meses até o final do estudo, ou seja, até o momento em que os centros sejam notificados a realizar uma visita de encerramento.

Dependendo dos recursos adicionais, o acompanhamento por telefone ou por email, a cada 6 meses, para a averiguação de informações no banco de dados quanto ao estado de saúde dos participantes, pode continuar mesmo após todas as visitas ao centro serem completadas, a menos que isto seja proibido pelas regulamentações locais. Nestes contatos de acompanhamento a longo prazo, as informações atuais de saúde, as medicações e as hospitalizações nos intervalos serão coletadas.

Dependendo dos recursos adicionais, o acompanhamento por telefone, pessoal e/ou por email poderão ocorrer com participantes que foram triados e subsequentemente, excluídos da randomização devido às descobertas na CCTA de DAC TCE não obstrutivas. Podem ser incluídas até 5 visitas ao longo dos primeiros 18 meses e até 2 visitas por ano, depois do encerramento do estudo. Os participantes que foram excluídos com base nas descobertas da CCTA ou em exames de estresse, serão solicitados a fornecer o consentimento quanto ao contato futuro para fins de pesquisa.

**Retirada do estudo:** o acompanhamento completo e preciso é extremamente importante para a duração do estudo. O participante, entretanto, pode desistir de continuar com o tratamento atribuído a qualquer momento. No entanto, isso não caracteriza a retirada do participante no estudo. Os participantes continuarão a sendo acompanhados por meio do cronograma de avaliações. Se em qualquer momento, o sujeito se recusar a continuar com as visitas clínicas, qualquer tentativa será feita para continuar com o contato, seja por telefone, por comunicação escrita, email, por representantes da família, amigos, profissionais de saúde associados ou análises de registros, para determinar se novos acontecimentos relacionados aos resultados clínicos ocorrerão, a menos que o sujeito de pesquisa se recuse a tal acompanhamento. Os bancos de

dados nacionais que registram mortes serão utilizados para averiguar o estado vital do paciente, a menos que isso seja proibido pelas regulamentações locais. O motivo para a retirada e o tipo, serão documentados para todos os todos os sujeitos que se retiraram do estudo ou para aqueles que possuem acompanhamento limitado. O indivíduo deverá especificar por escrito o tipo de acompanhamento que irá permitir, se houver, no momento sobre a sua retirada.

## **Qualidade de Vida (QOL) e Cenário Econômico**

A coleta de dados econômicos e de QOL, incluindo o acompanhamento completo do questionário QOL nas escalas validadas, será repetida em 3, 12, 24 e 36 meses a partir da randomização e na visita final do ISCHEMIA, pela equipe do Centro de Coordenação de EQOL (EQOLC), para os pacientes inscritos na América do Norte e pelo coordenador de estudos, quando localizados fora da América do Norte. O questionário QOL será concebido por algum familiar, responsável ou registro médico em caso de morte no período de acompanhamento, caso estiver doente, incapacitado de responder ou incapaz de participar. Por fim, um breve conjunto de informações captadas nos intervalos de angina e nos sintomas de dispneia no QOL (breve/sintoma/QOL) serão coletados pelo coordenador do centro e introduzidos no banco de dados EDC do estudo em cada visita, durante 36 meses e depois, a cada 6 meses até a visita de encerramento do ISCHEMIA. Todos os sintomas e dados do QOL serão verificados e analisados pela equipe de qualidade de vida do EQOLCC. A avaliação da hospitalização, como parte principal do banco de dados da pesquisa EDC, será coletada em todos os participantes randomizados do ISCHEMIA nas visitas de acompanhamento ao longo do estudo para fornecer a medida de utilização de recursos. Além disso, como parte dos dados econômicos do ISCHEMIA, as faturas médicas quanto à avaliação de hospitalização para os pacientes incluídos nos centros dos EUA só serão coletadas ao longo do estudo pela equipe econômica EQOLCC. Os dados de faturamento médico serão recebidos, extraídos e verificados e analisados pelo EQOLCC.

**Tabela 4 Cronograma de avaliações e de procedimentos do estudo (ver o manual de operações para prazos de visita)**

	Visita de triagem	Visita da CCTA	Visita de randomização (visita basal)	Cateterismo e PCI ou RM	Acompanhamento								Frequência além dos 36 meses
					1,5m (45d) <sup>A</sup> Visita 1	3m <sup>A</sup> Visita 2	6m <sup>B</sup> Visita 3	12m <sup>A</sup> Visita 4	18m <sup>B</sup> Visita 5	24m Visita 6	30m <sup>B</sup> Visita 7	36m <sup>C</sup> Visita 8	
Verificação de elegibilidade	X												
Consentimento informado (incluindo consentimento biorrepositório, se aplicável)	X												
Exame de creatinina e de gravidez <sup>D</sup>	X												
Histórico médico/Estado de saúde	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Medicações cardiovasculares	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Transmissão de imagens de estresse ao laboratório central <sup>E</sup>	X												
NYHA* e classe CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Liberação de registros médicos assinados			X				X		X		X		Q12m
Angiografia coronariana por TC (CCTA)		X <sup>F</sup>											
Avaliação de segurança <sup>G</sup>		X		X									
Sinais vitais, peso, altura <sup>H</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Resultados padrão de exames <sup>I</sup>			X <sup>J</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Coleta de sangue para o biorrepositório			X			X <sup>K</sup>							
Biomarcador cardíaco <sup>L</sup>				X									
Eletrocardiograma (ECG) <sup>M</sup>			X	X <sup>N</sup>			X		X				@ encerramento
Avaliação de estilo de vida (PACE) <sup>***</sup>			X			X	X		X		X		Q12m
Orientação de estilo de vida (PACE) <sup>***</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Pesquisa Morisky modificada de adesão a medicamentos			X			X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Avaliação completa de qualidade de vida (QOL) <sup>O</sup>			X			X	X		X		X		@ encerramento
Breves sintomas/avaliação de QOL <sup>P</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Terapia médica otimizada (TMO)			X										

Otimização e avaliação da terapia médica <sup>Q</sup>					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Planejamento de cateterismos para participantes INV <sup>R</sup>			X										
Avaliação sobre hospitalizações					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Avaliação do desfecho				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m

**As visitas de acompanhamento serão agendadas baseadas no período de tempo desde a data de randomização (dato de referência).**

\*NYHA- Associação do Coração de Nova Iorque \*\*CCS- Sociedade Cardiovascular Canadense \*\*\*PACE- Avaliação centrada no paciente e orientação nutricional e no exercício físico (PACE), avaliação e orientação

<sup>A</sup> As visitas de 1,5 meses (45 dias), de 3 e de 12 meses devem ser na forma de visitas clínicas, dependendo da estabilidade do participante, do controle de fatores de risco e da distância geográfica.

<sup>B</sup> As visitas de 6, de 18 e de 30 meses devem ser via telefone, email, ou na clínica dependendo da estabilidade do participante, do controle de fatores de risco e da distância geográfica.

<sup>C</sup> Seguidas as visitas de 36 meses, as visitas de acompanhamento devem ser na forma de visitas clínicas a cada 12 meses. As visitas clínicas podem ser remarcadas por email ou por telefone dependendo da estabilidade do participante, do controle de fatores de risco e da distância geográfica.

<sup>D</sup> Creatinina, se não estiver pronta dentro de 90 dias, e teste de gravidez se a participante não estiver na menopausa.

<sup>E</sup> Enviar exames de diagnóstico por imagem de estresse (imediatamente seguidos da inscrição e antes da randomização), fichas técnicas e interpretações das filiais/relatórios locais, de exames de estresse qualificados até exames de estresse para laboratórios centrais.

<sup>F</sup> A CCTA não é realizada se a taxa estimada de filtração glomerular for < 60ml/min. Imagens privadas de CCTA e fichas técnicas serão transferidas para o laboratório central para análise.

<sup>G</sup> Avaliação de segurança (refere-se à seção 14,4).

<sup>H</sup> A altura só é necessária na randomização, as avaliações só são obrigatórias se a visita é finalizada na clínica.

<sup>I</sup> Os exames obrigatórios incluem: perfil lipídico (preferencialmente em jejum), transaminases hepáticas (se indicadas), e HbA1c (nas visitas 4, 6, 8 e anualmente para participantes diabéticos. Os resultados destes exames serão solicitados pelo médico do participante. Se estes resultados não estiverem disponíveis eles devem ser recebidos, ou pelo médico que trata o paciente, ou pela equipe da pesquisa.

<sup>J</sup> Os resultados de exames padrão necessários na randomização incluem: hemograma completo, eletrólitos, creatinina, glicose, transaminases hepáticas, perfil lipídico e HbA1c para participantes diabéticos. Solicitar ao médico do paciente, visto que se espera que os exames sanguíneos de rotina tenham sido feitos dentro dos últimos 6 meses; caso contrário, será necessário que ele seja feito desta vez.

<sup>K</sup> Pode ser solicitado.

<sup>L</sup> Para pacientes submetidos a PCI: CK-MB de 8-16 ± 2 horas ou na alta hospitalar, o que vier antes (troponina a ser medida se o CK-MB não estiver disponível). Para participantes submetidos a RM: CK-MB de 18 ± 6 horas (troponina a ser medida se o CK-MB não estiver disponível). Todas as medidas dos biomarcadores devem ser registradas no eCRF. Recomenda-se a obtenção de uma medição de biomarcador antes de todos os procedimentos de PCI e de RM.

<sup>M</sup> Enviar ao laboratório principal de ECG; o ECG é obrigatório para todas as admissões cardíacas e revascularizações; ECG no primeiro ano é opcional (arquivado no centro).

<sup>N</sup> O ECG é efetuado seguidamente ao procedimento (60±30 minutos pós-PCI, 3 dias pós-RM).

<sup>O</sup> Questionário de angina de Seattle/Índice do estado de atividade Duke/item do Estado de saúde geral de Rand/Escala de estresse percebido/Questionário de saúde do paciente/Teste de orientação de vida - revisado/EQ-5D/Características demográficas.

---

<sup>p</sup> Questionário de angina de Seattle/Escala de dispneia Rose/EQ-5D selecionados.

<sup>q</sup> Em cada visita de acompanhamento, a equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) do tratamento, avaliará a efetividade de terapias medicamentosas e as otimizará conforme a necessidade de acordo com as recomendações das diretrizes e com os algoritmos de pesquisa.

<sup>r</sup> Cateterismo planejado e revascularização apenas no grupo de INV. Ver MOO quanto a os prazos para a realização de cateterismos e revascularizações após a randomização. O cateterismo e o tratamento de revascularização otimizada devem ser planejados dentro de 30 dias após a randomização no Grupo de estratégias invasivas. No grupo conservativo, o cateterismo e a revascularização otimizada é reservada a pacientes com sintomas de angina refratária ou casos de isquemia aguda.

### **Visita de Triage**

- Pacientes que apresentarem ao menos isquemia moderada, de acordo com o exame de imagem de estresse (ver [tabela 1](#)), serão avaliados como potenciais candidatos para o estudo.
- A história médica cardíaca será analisada quanto à elegibilidade, seguindo os critérios de inclusão/exclusão da [seção 5.3](#).
- A disposição do participante em potencial e dos seus médicos, referente a participação ao longo do estudo deverá ser confirmada.
- Todos os participantes triados serão registrados no log de controle de triagem.
- Os potenciais participantes que preencherem os critérios clínicos, de inclusão e exclusão quanto à isquemia, e interessados em participar no estudo, serão consentidos.
- Participantes consentidos com eGFR  $\geq 30$  ml/min receberão um número de identificação via IVRS/IXRS. Estes participantes serão considerados incluídos (não randomizados).
- Exames de creatinina, se não tenha sido realizado nos últimos 90 dias.
- Teste de gravidez, se a participante não estiver na menopausa.
- Quanto aos participantes incluídos, as imagens dos exames de estresse serão transferidas eletronicamente ao laboratório central apropriado (ver [seção 6.4](#)).

### **Visita da CCTA**

- Participantes com eGFR  $\geq 60$  ml/min, uma CCTA confidencial será realizada.
- Imagens “cegas” da CCTA serão transferidas para análise ao laboratório central de CCTA.
- Participantes com eGFR 30-59 ml/min não requerem CCTA antes da randomização.
- Avaliação de segurança (complicações na CCTA, por exemplo).

### **Visita de Randomização (Visita Basal) – Planejada dentro de 15 dias após o Consentimento do Participante**

- Confirmação dos critérios de isquemia e da CCTA.
- A história médica, incluindo medicamentos CV, será documentada.
- Classe da NYHA e CCS (ver MOO).
- Resumo dos sintomas e QOL serão coletados (antes da randomização de fato).

- Avaliação total de QOL será coletada (antes da randomização de fato).
- Pesquisa Morisky modificada de adesão a medicamentos (ver MOO).
- Sinais vitais, altura e peso serão verificados.
- ECG de 12 derivações será realizado e enviado ao laboratório central de ECG; ECG de estresse, sintomas e resultados hemodinâmicos serão enviados ao laboratório central de ECG.
- Os resultados dos exames laboratoriais de rotina realizados no prazo de 6 meses da visita serão registrados, incluindo o HbA1c para participantes diabéticos. Se estes resultados não estiverem disponíveis, uma coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina será efetuada nesta visita (ver MOO).
- Coletas sanguíneas basais para os biorrepositórios de biomarcadores/genéticos.
- Participantes elegíveis serão randomizados nas estratégias: INV ou CON por meio do sistema de IVRS/IXRS (considerados randomizados).
- Participantes randomizados na estratégia INV deverão se submeter ao cateterismo, com a revascularização otimizada no prazo de 30 dias a partir da randomização.
- O PACE será aplicado em todos os participantes.
- Iniciar a TMO em todos os pacientes randomizados de acordo com as recomendações das diretrizes e dos algoritmos do estudo.

**Cateterismo e revascularização em pacientes randomizados na estratégia INV (determinada pelo protocolo); também se aplica a todos os procedimentos de revascularização para os participantes em ambas as estratégias de manejo.**

- Para o cateterismo e a revascularização determinados pelo protocolo (participantes da estratégia INV), o prazo de conclusão é de 30 dias a partir da randomização.
- A revascularização deverá ser realizada de acordo com a Terapia de Revascularização Otimizada (TRO) (refere-se ao MOO).
- Para os participantes que se submeterem a PCI:
  - ECG de 12 derivações será realizado pós-PCI em  $60 \pm 30$  minutos, e quando necessário, caso dor no peito;
  - Coleta de sangue para CK-MB de  $8-16 \pm 2$  horas ou na alta hospitalar, o que vier primeiro (troponina a ser medida se a CK-MB não estiver disponível);
  - Todos os biomarcadores pré e pós-procedimento obtidos deverão ser registrados no eCRF.
- Para participantes que se submeterem a RM:

- ECG de 12 derivações será realizado no terceiro dia pós-RM ou na alta hospitalar, o que vier primeiro, e quando necessário, caso dor no peito;
- Coleta de sangue para CK-MB de  $18 \pm 6$  horas pós-RM (troponina a ser medida se a CK-MB não estiver disponível);
- Todos os biomarcadores pré e pós-procedimento obtidos deverão ser registrados no eCRF.

### **Visita de 1,5 meses (45 dias/6 semanas) – Visita 1**

- Avaliação do estado de saúde;
- Classe NYHA e CCS (ver MOO);
- Sinais vitais e peso serão verificados;
- A orientação quanto estilo de vida será realizada de acordo com o PACE;
- Sintomas breves/avaliação de QOL serão coletados;
- A avaliação de hospitalizações será coletada;
- Os desfechos serão avaliados;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante para lipídios (de preferência em jejum) e transaminases hepáticas (quando indicado). Se não disponíveis, estes testes devem ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.
- A equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) relacionados ao tratamento, avaliarão a efetividade das terapias medicamentosas e irão otimizá-las, conforme a necessidade e de acordo com as recomendações das diretrizes e algoritmos do estudo.

### **Visita de 3 meses – Visita 2**

- Avaliação do estado de saúde;
- Classe NYHA e CCS (ver MOO);
- Sinais vitais e peso serão verificados;
- A orientação quanto estilo de vida será realizada de acordo com o PACE;
- Sintomas breves/avaliação de QOL serão coletados;
- Avaliação completa de QOL será coletada;
- A avaliação de hospitalizações será coletada;

- A coleta sanguínea para o biorrepositório será realizada (se aplicável);
- Os desfechos serão avaliados;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante quanto aos lipídios (de preferência em jejum) e transaminases hepáticas (quando indicado). Se não disponíveis, estes testes devem ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.
- A equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) relacionados ao tratamento, avaliarão a eficácia das terapias medicamentosas e irão otimizá-las, conforme a necessidade e de acordo com as recomendações das diretrizes e com os algoritmos da pesquisa.

#### **Visitas de 6, 18 e 30 meses – Visitas 3, 5 e 7, respectivamente**

- Avaliação do estado de saúde;
- Classe NYHA e CCS (ver MOO);
- Sinais vitais e peso serão verificados (apenas se for visita clínica presencial);
- Pesquisa Morisky modificada de adesão aos medicamentos (ver MOO);
- Orientação quanto estilo de vida será realizada de acordo com o PACE;
- Sintomas breves/avaliação de QOL serão coletados;
- A avaliação de hospitalizações será coletada;
- Os desfechos serão avaliados;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante quanto aos lipídios (de preferência em jejum) e transaminases hepáticas (quando indicado) Se não disponíveis, estes testes devem ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.
- A equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) relacionados ao tratamento, avaliarão a eficácia das terapias medicamentosas e irão otimizá-las, conforme a necessidade e de acordo com as recomendações das diretrizes e com os algoritmos da pesquisa.

#### **Visitas de 12, 24 e 36 meses – Visitas 4, 6 e 8, respectivamente**

- Avaliação do estado de saúde;
- Classe NYHA e CCS (ver MOO);

- Sinais vitais e peso serão verificados;
- ECG de 12 derivações será realizado e submetido ao laboratório central apenas na visita de 24 meses. ECG opcional ficará retido no centro por 12 meses.
- Pesquisa Morisky modificada de adesão aos medicamentos (ver MOO);
- A orientação quanto estilo de vida de acordo com o PACE será realizada;
- Sintomas breves/avaliação de QOL serão coletados;
- Avaliação completa e QOL será coletada (até os 36 meses);
- A avaliação de hospitalizações será coletada;
- Os desfechos serão avaliados;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante quanto aos lipídios (de preferência em jejum), transaminases hepáticas (quando indicado) e HbA1c para participantes diabéticos. Se não disponíveis, estes testes deverão ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.
- A equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) relacionados ao tratamento, avaliarão a eficácia das terapias medicamentosas e irá otimizá-las, conforme a necessidade e de acordo com as recomendações das diretrizes e com os algoritmos da pesquisa.

**Visitas Contínuas de Acompanhamento (a cada 6 meses depois da visita de 36 meses até o encerramento)**

- Avaliação do estado de saúde;
- Classe NYHA e CCS (ver MOO);
- Sinais vitais e peso (apenas na visita clínica a cada de 12 meses);
- Pesquisa Morisky modificada de adesão a medicamentos;
- Avaliação do estilo de vida de conforme o PACE (apenas na visita clínica a cada de 12 meses);
- Orientação do estilo de vida de conforme o PACE;
- Sintomas breves/avaliação de QOL serão coletados;
- A avaliação de hospitalizações será coletada;

- O desfecho será avaliado;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante quanto aos lipídios (de preferência em jejum) e transaminases hepáticas (quando indicado). HbA1c (apenas em pacientes com diabetes na visita a cada 12 meses). Se não disponíveis, estes testes deverão ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.
- A equipe de pesquisa, em colaboração com o(s) médico(s) relacionados ao tratamento, avaliarão a eficácia das terapias medicamentosas e irão otimizá-las, conforme a necessidade e de acordo com as recomendações das diretrizes e com os algoritmos da pesquisa.

**Visita de Encerramento (em complemento a todas as avaliações das visitas agendadas regularmente)**

- ECG de 12 derivações será realizado e submetido ao laboratório central;
- Avaliação completa de QOL será coletada;
- Obter os resultados de exames de rotina do participante quanto aos lipídios (de preferência em jejum) e HbA1c, para participantes diabéticos. Se não disponíveis, estes testes deverão ser solicitados ou pelo médico de rotina que trata o participante ou pela equipe da pesquisa.

## 11. ADJUDICAÇÃO DE EVENTOS CLÍNICOS

---

Um comitê independente de adjudicação de eventos clínicos (CEC) irá analisar e adjudicar todos os desfechos primários e secundários do estudo, seguindo um padrão confidencial baseado nas definições do protocolo. Os desfechos a serem adjudicados incluem morte (incluindo a causa), infarto do miocárdio, parada cardíaca recuperada, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVC e ataque isquêmico transitório. Como o estudo não é cego, a fim de atenuar a tendenciosidade na averiguação dos casos, várias estratégias serão utilizadas para identificar (“*trigger*”) todos os desfechos suspeitos de todos os participantes, incluindo ferramentas de coleta de dados planejadas cuidadosamente para direcionar os centros de pesquisa quanto aos principais desfechos, quanto à classificação dos dados de ECG do laboratório central, quanto à atenção do pesquisador e coordenador do centro de pesquisa a respeito dos procedimentos de CEC e por fim quanto ao processamento de casos descobertos pelos médicos durante a avaliação dos documentos originais relativos aos desfechos já identificados. Serão tomadas as devidas precauções para privar os avaliadores de qualquer informação que possa identificar o participante ou que possa revelar a atribuição da estratégia de tratamento. Membros do CEC não possuirão acesso a esses dados a fim de evitar a tendenciosidade, uma questão processual importante neste estudo, pelo fato deste não ser cego.

## 12. CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS E PLANO DE ANÁLISE

---

### 12.1 Determinação do Tamanho da Amostra e o Poder Estatístico

#### 12.1.1 Considerações e Hipóteses

O tamanho da amostra de aproximadamente 8.000 participantes randomizados foi selecionado para otimizar o poder dos testes de hipóteses superiores primárias sob suposições razoáveis a respeito da frequência do desfecho composto primário e da magnitude da diferença na avaliação de casos de estratégias INV vs. CON, e o padrão de agregação e de abandono. Tem como base a distribuição de doenças coronárias previstas nesta população (documentação do laboratório central de pelo menos isquemia moderada; documentação de DAC obstrutiva) e tendo como base os dados não publicados do experimento COURAGE e vários registros observacionais de imagens de estresse, a porcentagem de participantes vivenciando o desfecho composto primário dentro de 4 anos de randomização no grupo CON foi projetado para ser de 20% (intervalo de 15% a 25%). Em acréscimo à taxa de eventos CON, um fator chave adicional para o tamanho da amostra desejada é a magnitude do benefício que pode se prever razoavelmente a ser atingida pela estratégia INV. Esta determinação foi baseada em múltiplos fatores, incluindo (i) estimativa do tamanho dos efeitos; (ii) aumento antecipado no tamanho dos efeitos pelo uso de CCTA na exclusão de DAC não obstrutiva; (iii) potencial de receber cateterismo na violação do protocolo para os participantes de CON; e (iv) a avaliação dos pesquisadores do tamanho de efeito mínimo necessário para ser impactante e clinicamente relevante. Depois de considerar cuidadosamente estes e outros fatores, o tamanho da amostra foi formulado para fornecer alta potência na detecção de 15% de redução relativa (ou seja, de 20% a 17% em 4 anos) na avaliação dos 4 anos do desfecho composto primário para participantes randomizados em INV versus CON (ver [tabela 5](#) nota de rodapé para considerações adicionais.) Reconhecendo que as avaliações dos casos e as diferenças de resultados no ISCHEMIA podem divergir de certa forma destas suposições, o tamanho de amostra obrigatório também foi calculado para várias combinações plausíveis diferentes dos valores paramétricos. O tamanho de amostra final foi escolhido para fornecer potência adequada, mesmo se as nossas suposições atuais mostrarem-se otimistas. A perda de potência devido à não adesão ao protocolo foi refletida na análise do tamanho de amostra por meio do cálculo da potência com um relativamente modesto efeito de tratamento presumido (20% vs.17%). De maneira ideal, com a adesão perfeita ao protocolo, um maior efeito do tratamento seria plausível. Embora os objetivos de pesquisa sejam expressos em termos de testar uma hipótese (tal como se a estratégia INV fosse superior), outro objetivo importante é o de estimar a magnitude da diferença nos resultados (dentro de um nível aceitável de precisão estatística), sem levar em conta qual estratégia (se alguma) seja provadamente superior. Deste modo, a pesquisa é estimulada a apresentar uma estimativa paramétrica precisa (como um intervalo de confiança estreito) bem como no estímulo a testes de hipótese.

#### 12.1.2 Resumo de Poder e Precisão

Como mostram as [tabelas 5](#) e [6](#) abaixo, o tamanho de amostra planejado de aproximadamente 8.000 participantes randomizados resultará em uma estimativa da taxa de

risco que difere da verdadeira taxa de risco por não mais que um fator de 1,11 com probabilidade de 95%, e vai acumular força  $\geq 90\%$  para a comparação de desfechos compostos primários ao longo de dois grupos randomizados, assumindo que a taxa cumulativa de 4 anos do desfecho composto primário seja de 20% em participantes randomizados na estratégia CON, e seja menor pela ação de um fator de 15% (como reduzido de 20% para 17%) em participantes randomizados na estratégia INV. A força será  $\geq 80\%$  se em 4 anos a taxa de eventos do desfecho composto primário for reduzido em 13%, em vez de 15%, ainda supondo que a taxa ao longo dos 4 anos seja de 20% na estratégia CON. Desta forma, nós temos uma excelente força, mesmo com uma projeção maior de efeito mais conservador. Finalmente, a força será  $\geq 80\%$  se a taxa cumulativa do desfecho composto primário seja de 15% em vez de 20% no grupo de estratégia CON, e é reduzido por um fator de 15% no grupo de estratégia INV. Assim, temos uma excelente força mesmo com uma estimativa mais conservadora da incidência do desfecho primário. A força e a precisão sob outras suposições estão listadas nas [tabelas 5](#) e [tabela 6](#) abaixo.

**Tabela 5. Força Estimada como uma Função da Taxa Prevista do Caso Cumulativo do ano 4 na CON e a Redução de Riscos Cumulativos do ano 4 na INV ( $\Delta$ )**

Taxa de evento em 4 anos prevista na CON	Força estimada		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Caso %			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

**NOTA:**  $\Delta$  denota a redução relativa na taxa de eventos em 4 anos nos grupos INVvs. CON.  
**Suosições:** teste bilateral de posições registradas com alfa = 0,05; 4000 participantes por grupo; acompanhamento médio de 3,7 anos; perda de acompanhamento de 0,85% por ano; tempos de sobrevivência seguem distribuições exponenciais.

**Tabela 6. Taxa de Precisão Estimada (Margem de Erro) conforme uma Função da Taxa Prevista de Evento Cumulativo em 4 anos na CON e a Redução de Riscos Cumulativos em 4 anos na INV ( $\Delta$ )**

Taxa de evento em 4 anos prevista na CON	Margem de erro (MOE)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Caso %			
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 MOE é o antilog da metade da largura prevista do intervalo de confiança de 95% quanto à taxa de registro de risco. **Suposições:** Baseada em um modelo invariável Cox com um indicador binário de tratamento do tipo Wald de intervalos de confiança de 95%. Ver a tabela 5 para suposições adicionais.

## 12.2 Plano de Análise Estatística

Todos as principais comparações de tratamento entre os grupos randomizados serão efetuadas de acordo com o princípio de "intenção de tratar", isto é, os participantes serão analisados (e desfechos serão atribuídos) de acordo com a estratégia randomizada, sem considerar os exames ou tratamentos invasivos subsequentes. As comparações estatísticas serão realizadas usando testes bilaterais de significância. Um plano de análise estatística será finalizado antes da conclusão do estudo e da análise de dados.

### 12.2.1 Análise do Desfecho Primário

A comparação estatística dos dois grupos randomizados a respeito do desfecho composto primário será uma análise de "tempo de evento", e será então baseada no tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer um dos componentes do desfecho composto primário. Os riscos proporcionais de Cox serão a principal ferramenta analítica para avaliar as diferenças de resultados entre os dois grupos randomizados. Para preservar a força diante da heterogeneidade dos participantes, as comparações globais podem ser ajustadas a uma conjunto seletivo de co-variáveis de referência, importantes ao prognóstico que serão cuidadosamente definidas e pré-especificadas no plano de análises estatísticas. O nível de significância para a avaliação do desfecho primário será  $\alpha=0,05$ . Além da regressão de Cox, as probabilidades de sobrevivência desvinculadas do evento serão estimadas como uma função de período de acompanhamento em cada grupo de tratamento, utilizando-se o método Kaplan-Meier e que apresenta intervalos de confiança pontuais de 95%. Se os dados fornecerem a evidência de uma diferença total nos resultados entre os grupos de estratégias de

tratamento, nós iremos continuar a analisar se, o efeito terapêutico é similar a todos os participantes ou se ele varia de acordo com características específicas do participante, as quais serão pré-especificadas no plano de análise estatística.

### **12.2.2 Análise dos Desfechos Secundários**

Os desfechos secundários que serão avaliados incluem: (1) qualidade de vida conforme mensurada pela Escala de frequência de angina QAS e pela Escala de qualidade de vida QAS; (2) combinação de morte cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio, ou AVC; (3) combinação de morte cardiovascular, IM não fatal, parada cardíaca recuperada, ou hospitalização por angina instável ou falência cardíaca; (4) todas as causas de morte; (5) morte CV; (6) IM; (7) parada cardíaca recuperada; (8) hospitalização por angina instável; (9) hospitalização por falência cardíaca; (10) AVC (11) combinação de morte cardiovascular, AVC, IM não fatal, AVC, parada cardíaca recuperada, ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; e (12) utilização de recursos de saúde, despesas custo-efetividade. Planos para a análise da qualidade de vida e desfechos econômicos estão endereçados abaixo nas [seções 12.2.4](#) e [12.2.5](#). Para outros desfechos secundários, a análise será similar às do desfecho primário, utilizando o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência do desfecho secundário específico como variável de resposta.

Definições operacionais não ambíguas de cada desfecho do estudo serão documentadas na Carta do Comitê de Eventos Clínicos e no plano de análise estatística antes de realizarem análises não confidenciais. Para o IM, especificaremos uma definição primária (adaptada da definição universal de IM<sup>57</sup>; a ser utilizada na análise primária dos desfechos primários e secundários). Outras definições (a serem utilizadas em análises secundárias) incluirão a definição universal de IM e os critérios para categorizar grandes infartos. Os instrumentos de coleta de dados e o processo de adjudicação permitirão a construção de definições de IM para desfechos alternativos.

### **12.2.3 Plano de Contingência para Eventos de Desfecho Primário Insuficientes**

A taxa de evento projetada de 20% em 4 anos para o desfecho composto primário em participantes CON foi baseada em múltiplas fontes de dados, incluindo o subestudo nuclear COURAGE e vários registros de imagem de estresse. Embora nós acreditemos que a taxa projetada seja razoavelmente conservadora, uma estimativa aceitavelmente precisa de taxas reais de evento do desfecho primário não será conhecida até que o recrutamento e o acompanhamento substancial de participantes sejam levantados. Para assegurar que as análises primárias estão bem reforçada e úteis, um plano prospectivo, para permitir a extensão do acompanhamento, e/ou mudar o desfecho primário baseado na taxa agregada do evento, será estabelecido antes da análise dos dados não confidenciais do estudo. Em um período designado durante o estudo, uma análise será conduzida para: estimar a taxa total agregada de evento de desfecho primário, e, para projetar o número final de eventos observados. Se a força estimada incondicional (ou seja, baseada em taxa de dados agregados de eventos; não por grupos de tratamento) for menor que os 90% originalmente planejados, então uma ou mais das opções seguintes serão consideradas:

1. Aumentar o acompanhamento para permitir o levantamento de mais eventos.
2. Mudar os desfechos primários para um que ocorra mais frequentemente.
  - Os desfechos primários atuais se tornariam um desfecho secundário.
  - Os desfechos primários propostos seriam compostos por morte cardiovascular, IM, parada cardíaca recuperada, hospitalização por angina instável ou falência cardíaca.
3. Seguir as recomendações de um painel de recomendações independente.

Um júri de recomendações independente, separado do DSMB, será convocado com o propósito de analisar estimativas de força incondicional e de fazer uma recomendação ao diretor de NHLBI. Os membros deste júri não terão acesso aos dados não confidenciais pelo grupo de tratamento ou outros dados que possam influenciar sua recomendação.<sup>58, 59</sup> Detalhes adicionais serão finalizados em conjunto com o DSMB e registrados no plano de análises estatísticas antes da primeira análise temporária não confidencial.

#### **12.2.4 Análise da Qualidade de Vida (QOL)**

Todas as comparações de QOL irão obedecer o princípio de intenção de tratar. Para cada medida de QOL examinada nesta pesquisa, a análise de dados irá prosseguir em várias etapas. Primeiro, iremos fornecer uma análise simples, descritiva e comparativa para a intenção de tratar. O poder estatístico estima que para esta parte de análise, baseada nos dados coletados no estudo COURAGE, mostra que deveríamos ter o excedente de 99% de poder para detectar diferenças de  $\frac{1}{4}$  de desvio padrão (DP) em nossas 3 principais mensurações de QOL. Segundo, examinaremos as mudanças ao longo do tempo em relação aos parâmetros iniciais e identificaremos os principais determinantes destas mudanças, utilizando análises de regressão. Uma vez que não há atualmente consenso na literatura estatística a respeito da melhor maneira de lidar com o problema de comparações múltiplas que surgem da utilização de cada escala individual separadamente, propomos duas abordagens complementares. Primeiro, especificaremos previamente a frequência de angina e as escalas de QOL do QAS, conforme as medidas específicas de CAD de interesse primário e determinaremos todas as outras comparações para os estados secundários (descritivos). Segundo, empregaremos uma metodologia de modelo misto que utiliza dados disponíveis de QOL em cada argumento de avaliação da pesquisa, a fim de traçar o perfil de tempo (efeito fixo). Utilizando o modelo adaptado, podemos estimar a diferença geral nas medidas de QOL bem como testar a hipótese total de ausência de diferenças ao longo do tempo. Podemos também estimar a diferença nas áreas sob duas curvas de tratamento de QOL (e testar as hipóteses de ausência de diferença, em média). Além disso, podemos estimar as diferenças na QOL ao final da pesquisa ou em pontos intermediários. Por último, para abordar a possibilidade de que existam diferenças internacionais na QOL, apesar do uso considerável de instrumentos validados culturalmente, examinaremos as interações entre os resultados principais de QOL, do tratamento e da região geográfica.

#### **12.2.5 Análise da Economia da Saúde**

A análise econômica da saúde no ISCHEMIA consistirá em duas partes principais, uma da comparação empírica de custos da intenção de tratar, e outra, da análise custo-efetividade. As comparações estatísticas principais entre os dois grupos de tratamento de custos empíricos serão realizadas pela intenção de tratar. Os participantes incluídos fora dos Estados Unidos serão excluídos das análises primárias de custos de intenção de tratar. Os limites de confiança acerca das diferenças de custos observadas serão construídos utilizando-se métodos *bootstrap* (para estimar a distribuição amostral).

As análises de custo-efetividade irão estimar os acréscimos dos custos necessários para adicionar um ano de vida extra ao grupo de estratégia INV, em relação ao grupo de estratégia CON. Nas análises secundárias, iremos incorporar utilitários de valor para estimar o acréscimo de custo por ano de vida ajustado a qualidade de vida com o grupo de estratégia INV, em relação à estratégia CON. Estas análises serão conduzidas a partir de uma perspectiva social e utilizarão o tempo de vida para que a eficácia quanto ao acréscimo de custo estimado e as taxas de custo-efetividade e custo-utilidade possam ser comparadas com valores de referência da sociedade. Calcularemos também as relações custo-efetividade/custo-utilidade, embora essas relações sejam limitadas em sua avaliação devido à incapacidade de contabilização de benefícios a longo prazo e na ausência de pontos de referência comparativos. Os custos serão ajustados quanto à inflação, e ambos os custos e a expectativa de vida serão descontados ao valor atual a uma taxa de desconto anual de 3%. Serão feitos gráficos de avaliação do custo-efetividade com curvas de aceitabilidade indicando a probabilidade da intervenção ser rentável por uma série de limiares máximos a serem pagos. Extensas análises de sensibilidade serão realizadas.

### **12.2.6 Análise Interina**

Por razões éticas, a análise interina dos principais desfechos clínicos e dos eventos de segurança serão realizadas em intervalos regulares durante o estudo. Um Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança (DSMB) nomeado pelo NHLBI irá monitorar a segurança do participante e analisará o desempenho do estudo ([ver 14.1](#)). O objetivo primário das análises interinas é analisar a segurança dos participantes incluídos no estudo e avaliar os dados cumulativos de desfechos pelo grupo de tratamento em relação as possíveis diferenças que favoreçam qualquer uma das duas estratégias randomizadas. Além disso, o monitoramento temporário envolverá uma análise do recrutamento do participante, o cumprimento do protocolo de pesquisa, o estado da coleta de dados, uma avaliação se o percentual de eventos do grupo controle são consistentes com as taxas hipotéticas feitas nos cálculos de tamanho da amostra, além de outros fatores que refletem o progresso generalizado e a integridade do estudo. Uma vez que as análises interinas poderão ocorrer enquanto a adjudicação de um evento estiver em andamento, essas análises serão baseadas principalmente em eventos adjudicados, e de forma secundária, em todos os principais eventos disponíveis, ou seja, conforme adjudicado pelo CEC, se estiver presente, ou conforme a definição do eCRF/pesquisador, se o evento ainda não foi adjudicado pelo CEC. Os resultados das análises interinas e dos relatórios de atualização serão cuidadosa e confidencialmente

analisados pelo DSMB. Planos detalhados do monitoramento temporário serão documentados em um plano de análise separado do DSMB.

As comparações temporárias pelas estratégias de tratamento irão focar em todas as causas de mortalidade e nos desfechos primários compostos (morte cardiovascular e IM). Os modelos de risco proporcional de Cox de tratamento como a co-variável serão usados para a análise. Serão relatadas as estimativas de taxas de risco e os intervalos de confiança de 95% comparando as estratégias INV e CON. Para explicar os testes de significância repetidos dos dados acumulados, o método sequencial do grupo de Lan e DeMets<sup>60</sup> será utilizado como um guia para a interpretação das análises interinas. O monitoramento das demarcações para cada desfecho será baseado em uma função de emprego bilateral simétrica do tipo O'Brien-Fleming com um nível de significância geral bilateral de  $\alpha = 0,05$ . A abordagem O'Brien-Fleming requer muitos valores críticos já no início da pesquisa, porém atenua (ou seja, diminui) os valores críticos enquanto o estudo progride.<sup>61</sup> Estas demarcações propostas de monitoramento possuem a intenção de servir como guia na interpretação de análises temporárias e não como regras para a finalização precoce.

Um parâmetro adicional principal para o monitoramento temporário será a frequência de cateterismos precoces dentre os participantes randomizados na estratégia CON. Tais cateterismos serão classificados de acordo com (1) se o cateterismo foi permitido pelo protocolo (para sintomas refratários documentados, por exemplo) e (2) se o cateterismo foi precedido por um desfecho primário não fatal (IM, por exemplo). Um padrão de cateterismo precoce frequente em participantes CON sem desfechos primários anteriores sugeriria que o estudo pode apresentar dificuldades em atingir alto poder estatístico. Além disso, caso isso seja decorrente de frequentes violações de protocolo, pode ser difícil interpretar a descoberta da inexistência de efeitos do tratamento. Para abordar estas questões, as taxas de cateterismos precoces no grupo CON serão analisadas e reportadas, com o foco na estimativa da probabilidade de que o participante da CON se submeterá ao cateterismo dentro de um intervalo de tempo específico e antes do evento de desfecho. Para a obtenção desta probabilidade, a disposição do "tempo a partir da randomização até o cateterismo" para participantes CON será estimada utilizando-se o método de função de incidência cumulativa para riscos competitivos.<sup>62</sup> Para esta última análise, o acompanhamento do paciente será verificado na última data de contato ou finalizado depois do primeiro evento de desfecho primário do paciente, o que ocorrer primeiro.

O parecer a respeito da continuação do estudo envolverá não só a magnitude de diferenças observadas entre as estratégias randomizadas e o grau de significância estatística, mas também considerações cuidadosas de muitos outros fatores importantes incluindo a necessidade de estimativas de parâmetros precisos, o progresso geral e a integridade do estudo (incluindo a frequência do cateterismo no grupo CON, como discutido acima), e as informações disponíveis provenientes de outras pesquisas no momento das deliberações do DSMB. Se um limite de suspensão for atingido precocemente no estudo, este resultado deve ser amenizado pelo conhecimento de que a revascularização pode resultar em risco inicial, mas benefício a longo prazo. Embora nós façamos hipóteses de que os resultados serão melhorados pela estratégia INV, deve ser enfatizado que um menor efeito de tratamento no

desfecho primário não implica necessariamente em um resultado negativo para a pesquisa. Certamente, as evidências que sugerem a ausência de um grande benefício advindo da estratégia invasiva, seria altamente importante para futuras diretrizes e práticas clínicas. No entanto, uma amostra de grande tamanho é necessária para provir tal evidência. Se o estudo fosse suspenso precocemente com a amostra sendo menor que seu tamanho completo, a falta da diferença estatisticamente significativa pode ser acompanhada por amplos intervalos de confiança e poderiam ser possíveis conclusões incertas. O DSMB irá incorporar esta perspectiva junto a outras considerações ao fazer recomendações sobre continuação.

## **13. MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO DE REGISTROS**

---

### **13.1 Sistema Eletrônico de Captação de Dados (EDC)**

O conjunto completo de dados da pesquisa será coletado para aos participantes que ingressarem na fase randomizada da pesquisa. O sistema de coleta de dados primários do ISCHEMIA utilizará um sistema de captação de dados eletrônicos baseados em web (EDC), um registro eletrônico validado e uma plataforma complacente de assinaturas eletrônicas (ERES) - 21 CFR parte 11. Todos estes dados coletados serão introduzidos neste sistema EDC, exceto as informações econômicas e de qualidade de vida.

### **13.2 Gerenciamento de Dados e Qualidade**

Durante o processo de inserção de dados, quaisquer valores fora da faixa de referência e importantes variáveis faltantes ou inconsistentes, serão sinalizados e destinados ao centro de pesquisa em tempo real. Quando uma query for gerada em uma determinada variável, uma marcação será colocada em um campo no banco de dados, habilitando o sistema para o rastreamento das consultas e criação de relatórios dos dados pendentes. As queries também podem ser geradas a partir de análises manuais dos formulários de dados. Estas buscas serão introduzidas nestes bancos de dados e rastreadas da mesma maneira que as buscas geradas por computador. Em intervalos regulares, todos os dados serão transferidos a partir dos bancos de dados EDC para o Sistema de Análise Estatística (SAS) para a sumarização estatística, descrição e análise dos dados. Futuras verificações cruzadas dos dados serão realizadas no SAS e observações discrepantes serão sinalizadas e apropriadamente solucionadas por meio de um sistema de busca de dados. O Centro de Coordenação Estatística e de Dados (SDCC) realizará o monitoramento do controle de qualidade no banco de dados e auditorias de dados ao longo do estudo.

### **13.3 Confidencialidade e Segurança dos Dados**

Os dados computadorizados serão acessados apenas com senhas e um sistema de monitoramento centralizado registrará e reportará todo o acesso aos dados. A rede de computadores do DCRI é protegida por firewall. CRFs eletrônicos (eCRFs) serão identificados somente pelo número de pesquisa, a fim de assegurar o anonimato do participante. Nenhuma identificação do participante será utilizada na apresentação dos dados. Registros da pesquisa que possam identificar os participantes serão mantidos como confidenciais como exigido por lei. Exceto quando requerido por lei, os participantes não serão identificados pelo nome, número de identificação pessoal (número de previdência social e número do seguro social, por exemplo), endereço, número do telefone ou qualquer outra identificação direta presente nos registros do estudo. Estas informações serão retidas em cada centro de pesquisa e não serão reveladas ao Centro de Coordenação, exceto se necessário para o acompanhamento centralizado clínico, de qualidade de vida e econômico. Os participantes serão informados de que o médico do estudo e seu/sua equipe irão relatar os resultados dos exames relacionados à pesquisa ao Centro de Coordenação e ao NIH. Os participantes serão informados de que seus

registros podem ser revisados a fim de obedecer a ordens federais, estaduais e regionais/locais. Os revisores podem incluir os monitores do CCC/SDCC, CEPs/ECs, o NIH e outros reguladores governamentais conforme enunciado pela lei local ou seus delegados.

As identificações presentes nos cabeçalhos DICOM das imagens serão retiradas durante o processo de envio das imagens por um funcionário, o qual será responsável pela transferência e armazenamento de imagens para este estudo.

#### **13.4 Treinamento**

Todos os centros de pesquisa e equipes do laboratório central autorizados a inserir os dados no Estudo ISCHEMIA receberão treinamento quanto ao sistema EDC. Os registros de treinamento serão retidos pelo Helpdesk EDC no SDCC.

#### **13.5 Retenção de Registros**

Os registros e toda documentação da pesquisa serão mantidos nos centros de pesquisas por um período de seis (6) anos, de acordo com o vencimento da concessão ou do período de tempo, conforme o exigido por regulamentações locais, ou o que for mais longo.

#### **13.6 Gerenciamento de Dados Econômicos e de Qualidade de Vida (EQOL)**

As pesquisas econômicas e de qualidade de vida serão integradas ao estudo e serão protegidos pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os entrevistadores serão cegos com relação ao grupo do estudo. O processamento de dados, de controle de qualidade e de análise de dados de EQOL serão realizados pelos EQOLCCs. Embora a rede de computadores do EQOL não seja um meio regulado como é o banco de dados clínicos, o EQOL segue os mesmos protocolos de segurança, incluindo a proteção por senha, vencimento de acessos e acesso restrito. Os registros de informações do paciente serão mantidos confidenciais em um banco de dados separado e assegurado pelo Servidor SQL e o nome do participante jamais será revelado. Ainda que os entrevistadores não sejam ocultos à identidade do paciente a fim de coletar os dados de EQOL, as informações não ocultas são bloqueadas por acesso restrito, e nenhum dos bancos de dados eletrônicos ou arquivos de análise incluem identificações diretas do participante. Os bancos de dados eletrônicos possuem identificadores de pesquisa (codificados). Além das identificações do participante nunca serem associadas ao banco de dados clínico, elas nunca são transmitidas ao patrocinador ou a terceiros. Os entrevistadores recebem um consentimento obrigatório do participante aprovado pelo CEP da Instituição local antes da administração de um questionário. Todos os dados de EQOL são analisados em conjunto com identificações únicas e codificadas de pesquisa (nenhuma identificação direta do participante) e nenhuma identificação do participante/de dado individual jamais será concedida em qualquer forma, seja oral ou escrita. O nome ou outras informações de identificação jamais irão constar nos dados ou nos relatórios a respeito do estudo.

## **14. PLANO DE MONITORAMENTO DE SEGURANÇA**

---

### **14.1 Comitê de Monitoramento de Segurança e de Dados**

Um Comitê de Monitoramento de Segurança e de Dados (DSMB) será nomeado pelo NHLBI para monitorar a segurança dos pacientes e de analisar o desempenho do estudo. Um guia do DSMB que apresenta o manual de operações para o comitê e os procedimentos para avaliação interina dos dados do estudo será desenvolvido pelo NHLBI em comum acordo com o DSMB. Os relatórios serão preparados regularmente pelo SDC de acordo com o guia e como exigido pela presidência do DSMB, que incluirá: análises temporárias de desfechos primários e secundários; eventos de segurança adicionais; e outras informações, conforme requisitado pelo comitê. Depois de cada reunião, o DSMB fará recomendações ao NHLBI e à liderança do estudo quanto à continuação da pesquisa. Após a aprovação pelo diretor do NHLBI, um resumo do relatório do DSMB e das recomendações será encaminhado pelo CCC aos pesquisadores para que sejam submetidos nos Comitês de Ética/CEP locais, regionais ou nacionais, quando aplicável. Relatórios DSMB serão o mecanismo primário de relato de preocupações de segurança para o NIH e CEPs.

### **14.2 Riscos e Benefícios**

Todos os procedimentos e testes realizados neste estudo são frequentemente realizados na prática clínica e possuem perfis de segurança bem definidos. Além disso, todos os procedimentos realizados neste estudo, exceto a CCTA, são frequentemente realizados em pacientes que possuem mesmo perfil dos participantes do estudos ISCHEMIA como por exemplo, pacientes com DCIE e no mínimo com isquemia moderada. O único procedimento de caráter experimental é a CCTA. Embora a CCTA ter sido progressivamente utilizada para avaliar a presença e a extensão de doenças de artérias coronárias, ela não é considerada um procedimento padrão quando utilizada na sequência de exames do estudo. O risco do cateterismo e de revascularização será minimizado pela seleção de operadores experientes que correspondem aos critérios de certificação da pesquisa. Estes riscos são justificados pelo benefício potencial (redução a longo prazo de eventos resultantes de revascularização, como discutido na seção de fundamentação).

#### **Riscos:**

Riscos da CCTA: O principal risco da CCTA é a exposição à radiação pelo aparelho de CCTA. Em média, a dose de radiação total estimada para este estudo (um exame de CCTA) abrangerá 4-8 mSv. Para comparação, outras doses estimadas de radiação médica: raio-X de tórax (0,05 mSv); cateterismo cardíaco invasivo (5-7 mSv); PCI (10-16 mSv); exame nuclear de estresse (12-30 mSv). Em 1 ano, uma pessoa que vive no nível do mar é exposta à radiação natural de cerca de 3 mSv, então a dose prevista de radiação da CCTA é cerca de 1 a 3 vezes aquela quantidade.

Outros riscos da CCTA incluem a alergia. Participantes com alergia ao contraste serão pré-medicados e os participantes com anafilaxia conhecida ao contraste não serão incluídos na pesquisa. Como registrado acima, participantes com eGFR 30-59 ml/min não se submeterão à CCTA, a fim de minimizar os riscos deste procedimento no estudo. Pacientes com eGFR<30 ml/min serão excluídos. O uso de betabloqueadores, frequentemente utilizados durante a CCTA, podem causar bradicardia, hipotensão ou broncoespasmo, enquanto a nitroglicerina pode abaixar a pressão sanguínea e pode causar dor de cabeça. Os participantes serão monitorados ao longo do procedimento quanto a esses sintomas e tratados, se necessário.

Todas as mulheres que ainda não estão na menopausa devem possuir um teste de gravidez negativo documentado antes de se submeterem à CCTA ou serem direcionadas a qualquer um dos dois grupos de estudo.

Riscos do Cate/PCI/RM: Cada um destes procedimentos é frequentemente realizado na prática clínica em pacientes que apresentem os critérios de elegibilidade para a pesquisa. Os principais riscos destes procedimentos incluem: morte, infarto do miocárdio e AVC. Outros riscos do cateterismo e do PCI incluem reação severa ao contraste, tal como anafilaxia, RM de emergência, sangramento, necessidade de transfusão sanguínea, nefropatia induzida pelo contraste e complicações nos locais do acesso vascular incluindo pseudo-aneurisma, fístula AV, sangramento retroperitoneal ou infecção. Outros riscos da RM incluem: o retorno à sala de cirurgia por sangramento, necessidade de transfusão sanguínea, infecção, intubação prolongada, mediastinite e fibrilação atrial. Os riscos destes procedimentos variam de acordo a probabilidade baseada no perfil de risco do paciente.

#### **Medidas de redução de riscos:**

Os procedimentos da pesquisa são projetados para administrar e minimizar os riscos na seleção cuidadosa de pacientes que participarão do estudo. Os participantes serão monitorados ao longo do tempo em momentos variados, a fim de verificar sua saúde. Além disso, um DMSB independente irá monitorar a segurança dos participantes ao longo do estudo. (ver [seção 14,1](#))

#### **Benefícios:**

Os resultados do estudo ISCHEMIA devem fornecer dados baseados em evidências com o intuito de auxiliar o tratamento de pacientes com DCIE.

Podem haver benefícios advindos da participação neste estudo pelo recebimento de medicamentos e pela orientação quanto ao estilo de vida que tenham a finalidade comprovada de melhorar os resultados médicos dos pacientes, bem como o engajamento de uma equipe adicional que acompanhe o estado de saúde do participante. Os participantes podem receber gratuitamente medicamentos e stents, conforme a disponibilidade. Espera-se que o conhecimento adquirido seja revertido em um benefício futuro a pacientes com um estado clínico similar no futuro.

### **14.3 Objetivos do Monitoramento de Segurança e Racionalidade**

Os objetivos do monitoramento de segurança do ISCHEMIA serão caracterizar os perfis de risco nas duas estratégias de tratamento e monitorar os riscos inesperados dos participantes da pesquisa. Todos os medicamentos e procedimentos a serem utilizados/realizados neste estudo são utilizados/realizados na prática médica habitual e apresentam perfis de segurança bem definidos. Por se tratar de um estudo efetivamente comparativo entre os perfis de tratamento e, portanto, não utilizar nenhum procedimento/medicação, exame de diagnóstico ou intervenção terapêutica de caráter investigacional, os relatos serão dirigidos primariamente pela Regra comum (45 CFR parte 46, subparte A), bem como as diretrizes do ICH, CEPs e regulamentações locais.

### **14.4 Relato de Eventos Adversos pelos Pesquisadores**

Os dados monitorados para a segurança dos pacientes serão mantidos dentro do banco de dados EDC, como parte de materiais obrigatórios à pesquisa. Não há exigências adicionais de relatos específicos da pesquisa. Os pesquisadores dos centros deverão seguir as práticas clínicas rotineiras de suas instituições, a fim de relatar às instâncias regulatórias os eventos sérios e inesperados relacionados às medicações e aos dispositivos de uso padrão.

### **14.5 Eventos Monitorados**

O monitoramento de segurança do ISCHEMIA será relacionado às taxas estimativas de eventos para os seguintes tipos de eventos clínicos:

1. Complicações em exames cardiovasculares (angiografia coronária por TC e cateterismo cardíaco, por exemplo) e em procedimentos terapêuticos (PCI e RM, por exemplo);
2. Eventos que ocorrerem no período de tempo entre o consentimento e a randomização do paciente no estudo;
3. Desfechos da estudo.

#### **1. Complicações em exames cardiovasculares e em procedimentos cardíacos**

Todas as drogas, exames de diagnóstico e procedimentos terapêuticos a serem utilizados neste estudo foram extensivamente avaliados previamente, apresentaram perfis de segurança em relação aos riscos e benefícios conhecidos e são frequentemente utilizados na prática clínica. Os eventos listados abaixo que ocorrerem dentro de 72 horas após o procedimento serão considerados como uma complicação do procedimento. Alguns eventos de segurança relacionados a exames específicos e a procedimentos mantidos dentro do EDC, além de morte e IM, incluem:

Angiografia coronária por TC:

1. Reação severa ao contraste, tal como anafilaxia;
2. Instabilidade hemodinâmica, incluindo bradicardia sintomática ou hipotensão, devido à administração de betabloqueadores ou nitratos durante a realização da CCTA;

3. Broncoespasmo agudo devido ao uso de betabloqueadores ministrados durante o exame;
4. Nefropatia induzida por contraste;
5. Exposição à dose de radiação.

Além disso, a incidência da descoberta de estenose de TCE significativa ( $\geq 50\%$ ) no cateterismo cardíaco não relatada na angiografia coronária por TC será monitorada e relatada ao DSMB. Descobertas acidentais na CCTA que forem de importância clínica (aneurisma da aorta ou neoplasia suspeita, por exemplo) serão relatadas ao centro e o participante pode ser excluído da pesquisa.

Cateterismo cardíaco e PCI:

1. Reação severa ao contraste, tal como anafilaxia;
2. AVC peri-procedimento;
3. RM de emergência;
4. Nefropatia induzida por contraste;
5. Complicações locais de acesso vascular incluindo pseudo-aneurisma, fístula AV, sangramento retro peritoneal.

RM:

1. Retorno à sala de cirurgia por sangramento;
2. Intubação prolongada;
3. Mediastinite;
4. Fibrilação atrial.

## **2. Eventos que ocorrerem no período de tempo entre o consentimento e a randomização**

Em geral, a elegibilidade para a randomização não será conhecida no momento da inclusão. Será necessário uma confirmação através de procedimentos adicionais de seleção (por exemplo: teste de gravidez e CCTA). Como resultado, haverá um período entre a análise dos procedimentos até a randomização do participante. A frequência de eventos clínicos (morte e IM, por exemplo) ocorridos durante este período de tempo, ou seja, antes da randomização, também serão monitorados e relatados ao DSMB.

## **3. Eventos que consistem em desfechos do estudo**

Desfechos do estudo selecionados (mortalidade por várias causas, por exemplo) serão monitorados em intervalos regulares durante o percurso do estudo, com o intuito de proteger a segurança dos participantes. As taxas de evento em cada grupo de tratamento serão analisadas confidencialmente pelo DSMB. Essas análises irão formar as recomendações do DSMB a cessar ou continuar o estudo ou modificar o protocolo (ver [seção 12,2.6](#)).

## **15. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

---

### **15.1 Conformidade Ética e Regulatória**

Este estudo clínico foi projetado e deverá ser conduzido de acordo com as Diretrizes da Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para a Boa Prática Clínica (GCP), regulamentações locais aplicáveis (incluindo a Diretiva Europeia 2001/20/EC, o Código de Regulamentação Federal título 45 e o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão) e de acordo com princípios éticos registrados na Declaração de Helsinki.

### **15.2 Processo de Consentimento Informado**

Os pesquisadores devem assegurar que os participantes serão clara e completamente informados sobre o propósito, potenciais riscos e outras questões críticas relacionadas ao estudo, aos quais participarão voluntariamente. O termo de consentimento livre e esclarecido deve ser entregue a cada participante (ou, em situações em que o consentimento não possa ser dado pelos próprios participantes, por seu representante legal) antes de sua participação no estudo clínico, incluindo o consentimento de quaisquer procedimentos conduzidos, a fim de estabelecer a elegibilidade do participante para o estudo (CCTA, por exemplo). Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa são considerados os mais importantes e devem prevalecer sobre os interesses científicos e da sociedade. Mulheres em idade fértil deverão ser informadas sobre riscos desconhecidos ao feto caso a gravidez vier a ocorrer durante a pesquisa e por algum motivo forem expostas à radiação (CCTA e cateterismo cardíaco e a revascularização, caso ela seja randomizada no grupo de estratégia INV) e, se concordarem em participar do estudo, elas devem atender à exigência quanto ao uso de contraceptivos durante este período da pesquisa. Se houver alguma dúvida de que o participante em potencial possa não cumprir de forma confiável aos procedimentos da pesquisa e/ou do acompanhamento, eles não deverão ser inseridos na pesquisa.

### **15.3 Responsabilidades do Pesquisador e do CEP/IEC/REB**

O protocolo e os formulários de consentimento informado (formulário principal de consentimento e formulário de consentimento de testes genéticos, se aplicável) serão analisados e aprovados pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada Instituição. Uma declaração assinada e datada de que o protocolo e o consentimento informado foram aprovados pelo CEP/IEC/REB é obrigatória antes que o estudo seja iniciado no centro de pesquisa. Um consentimento à parte do CEP/IEC/REB relacionado a possíveis exceções também pode ser solicitado na documentação inicial, de acordo com regulamentações locais. Antes do início do estudo, o pesquisador principal da Instituição será obrigado a assinar a página de assinaturas do protocolo confirmando sua concordância na condução da pesquisa de acordo com todas as instruções e procedimentos encontrados neste protocolo e fornecer o acesso a todos os dados e registros relevantes aos monitores, auditores, representantes da Garantia de Qualidade Clínica, agentes designados do CCC, dos CEPs/IECs/REBs e autoridades de demais instâncias regulatórias aplicáveis, quando requerido. Os pesquisadores

devem concordar em se portar com a devida diligência a fim de evitar divergências ao protocolo.

#### **15.4 Emendas ao Protocolo**

Qualquer mudança ou emenda ao protocolo poderá apenas ser feita por uma alteração documentada no protocolo e deverá ser aprovada pelo CCC, pelas Autoridades de Saúde onde forem requeridas e pelo CEP/IEC/REB. Apenas alterações necessárias à segurança do participante poderão ser implementadas antes da aprovação pelo CEP/IEC/REB. Assim que possível, a mudança ou divergência implementada será(ão) submetida(s): a) ao CEP/IEC/REB para análise e aprovação/opinião favorável; b) ao patrocinador, ao NIH/NHLBI para consentimento; e, se necessário, c) à(s) demais instâncias regulatórias aplicáveis.

Apesar da necessidade de aprovação de alterações formais no protocolo, espera-se do pesquisador que tome qualquer atitude imediata para a segurança de qualquer participante da pesquisa, mesmo que esta atitude represente uma divergência ao protocolo. Em tais casos, o CCC precisará ser notificado e o CEP/IEC/REB do centro de pesquisa deverá ser informado.

#### **15.5 Finalização Precoce do Estudo**

O CCC e o NHLBI retêm o direito de finalizar a pesquisa, o centro ou o pesquisador a qualquer momento. O CCC irá monitorar o progresso da pesquisa. A pesquisa poderá ser suspensa ou descontinuada precocemente caso haja justificativa para alguma observação das questões de segurança que coloquem a população da pesquisa em risco excessivo. Se o estudo foi finalizado precocemente, o CCC fornecerá uma declaração por escrito aos pesquisadores principais, para notificações aos CEPs/IECs/REBs do centro e aos participantes da pesquisa. O CCC também informará às Autoridades competentes apropriadas. O CCC pode finalizar a atividade de recrutamento de um centro, a participação de um pesquisador ou a participação de um centro no estudo, se houver a evidência de omissões do pesquisador quanto à manutenção adequada dos padrões clínicos ou omissões no cumprimento do protocolo. As notificações de suspensão de recrutamento ou a finalização do estudo ou do pesquisador/centro serão enviadas ao pesquisador e aos CEPs/IECs/REBs.

## 16. ORGANIZAÇÃO DA PESQUISA

---

O ISCHEMIA é patrocinado pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) do EUA. O Centro de Coordenação Clínica (CCC), a Presidência da pesquisa e a Co-presidência da pesquisa possui a responsabilidade pela condução generalizada da pesquisa, incluindo a administração, monitoramento, análise e relatório dos centros de pesquisa nos países participantes. O Centro de Coordenação de Dados e de Estatística (SDCC) é responsável pelas alocações de tratamento para os participantes elegíveis, recepção e processamento de dados coletados pelos centros de pesquisa, programas de controle de qualidade, análise estatística e de relatórios. O Centro de Coordenação de Imagens de Isquemia (ICC) irá organizar e supervisionar os laboratórios centrais de imagens de estresse, coordenar e implementar sistemas educacionais nos centros e monitorar o desempenho dos exames de imagem por estresse dos centros. O Centro de Coordenação de Economia e de Qualidade de Vida (EQOLCC) é responsável por conduzir a relação custo efetividade, economia e qualidade de vida relacionados ao estudo. O Laboratório Central de angiografia coronária por tomografia computadorizada (CCTA CL) irá interpretar todos os exames de CCTA e proverá suporte técnico. Os laboratórios angiográficos centrais (ACL) irão caracterizar a anatomia coronária para os participantes submetidos à angiografia coronária, e os laudos do procedimento para aqueles submetidos a PCI. Membros do NHLBI participarão na liderança da pesquisa. Detalhes a respeito dos Núcleos e Centros Coordenadores podem ser encontrados no MOO.

Detalhes dos Comitês, suas competências e afiliações podem ser encontradas no MOO. Estes Comitês incluem Comitês de liderança, executivos e de direção, Comitês de terapia médica otimizada e de revascularização otimizada, Comitês de recrutamento de mulheres e minorias, biorrepositórios, estatísticos, estudos auxiliares e Comitês de publicação.

## 17. ACESSO E COMPARTILHAMENTO DE DADOS

---

O Comitê de publicação autorizará o acesso aos dados da pesquisa e ao material biológico. Os pesquisadores devem submeter uma proposta solicitando aprovação para o acesso aos dados e ao material biológico do estudo ISCHEMIA. O estudo irá participar do Repositório central NHLBI para dados e materiais biológicos da pesquisa.

Todo o acesso seguirá as diretrizes descritas na Política de acesso limitado aos dados da NHLBI ([www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy\\_new.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm)), da Política de compartilhamento de dados NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), e da Política para o compartilhamento de dados obtidos nos estudos de associação genoma completo (GWAS) apoiado ou conduzido pelo NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) em relação à documentação, ao conteúdo, ao armazenamento e ao cronograma.

## **18. POLÍTICA DE PUBLICAÇÕES: VISÃO GERAL**

---

Relatórios primários e secundários quanto às descobertas da pesquisa serão publicados em jornais periódicos acadêmicos. Propostas de apresentações e publicações incorporadas aos dados obtidos dos participantes envolvidos no estudo ISCHEMIA devem ser submetidos para análise do Comitê de publicações. A publicação primária será autorizada pelo Comitê de assinatura do estudo. Nenhum centro está autorizado a apresentar ou publicar os dados obtidos durante a condução deste estudo sem a aprovação prévia do Comitê de publicações. A autoria de publicações relacionadas ao estudo ISCHEMIA serão determinadas pelo Comitê de publicações levando-se em consideração a contribuição ao estudo e as análises relevantes. A política completa de publicações pode ser encontrada no MOO.

## 19. LISTA DE REFERÊNCIAS

---

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, KCEPy 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, Favaloro 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