

Registro dinâmico TARGET Brasil

PROTOCOLO

A informação contida neste protocolo é CONFIDENCIAL e de PROPRIEDADE PRIVADA. Ela não pode ser fornecida a terceiros sem a autorização por escrito dos Patrocinadores e do Comitê de Direção, exceto como descrito neste protocolo.

ÍNDICE

SUMÁRIO DO ESTUDO.....	4
1 - INTRODUÇÃO	5
1.1 Sirolimus – Descrição farmacológica	5
1.2 Stent Firehawk™	6
1.3 Resultados clínicos com o stent Firehawk™	6
1.4 Justificativa do Estudo	6
2 - OBJETIVOS	7
3 - DESFECHOS.....	7
3.1 Desfecho Primário	7
3.2 Desfechos Secundários	7
4 – FORMATO DO ESTUDO	7
5 - POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	8
5.1 Critérios de Inclusão	8
5.2 Critérios de Exclusão	8
5.3 Inclusão por centro de estudo.....	8
5.4 Descontinuação e/ou substituição de pacientes.	9
6 – PERÍODO OBSERVACIONAL PÓS-INTERVENÇÃO	9
6.1 Exclusão Precoce	9
7 - FLUXOGRAMA DE ESTUDO.....	10
8 – CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS	10
9 - ORGANIZAÇÃO.....	11
9.1 Patrocinador	11
9.2 CRO – Rede Optimus Pesquisa Clínica	11
9.3 Comitê de Direção.....	11
10. Aspectos Éticos, Regulatórios e de Publicitação dos Resultados	12
10.1 Boas Práticas Clínicas	12
10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	12
10.3 Aprovação do Protocolo do Estudo	13
10.4 Emendas ao Protocolo do Estudo.....	13
10.5 Responsabilidades do Investigador	13
10.6 Documentos Fonte	13
10.7 Manuseio e Preenchimento do CRF.....	14
10.8 Confidencialidade dos Dados.....	14

10.9 Publicitação do Estudo e Seus Resultados	14
11 REFERÊNCIAS.....	14
APÊNDICE I – DEFINIÇÕES	18
1. Óbito	18
2. Infarto ou Hemorragia em Sistema Nervoso Central (não mutuamente excluentes)	18
3. Infarto do Miocárdio.....	20
4. Re-Intervenção Coronária.....	22

SUMÁRIO DO ESTUDO

Título	Registro dinâmico TARGET Brasil
Nome do Patrocinador	Microport Scientific Vascular Brasil LTDA
Objetivo Geral	Avaliar os resultados clínicos após intervenção coronária percutânea com o stent Firehawk DES em uma população com amplo espectro clínico de pacientes com doença isquêmica miocárdica atendidos na rotina do dia-a-dia da cardiologia intervencionista no Brasil.
Desfecho Primário	Morte de qualquer causa, qualquer infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo por isquemia aos 12 meses
Hipótese	O presente estudo testará a hipótese de que a intervenção coronária percutânea com stents Firehawk em hospitais brasileiros reproduzirá os resultados obtidos com esse stent em ensaios prévios internacionais, com uma margem total do intervalo de confiança que não exceda a 4,125% (i.e. 33% da taxa de eventos em estudo prévio).
Desenho	O registro dinâmico TARGET Brasil é um estudo de braço único, prospectivo, multicêntrico, observacional. O estudo será conduzido em duas fases. Na primeira fase, serão incluídos 533 pacientes. Caso a primeira fase mostre-se positiva, seguir-se-á uma segunda fase que incluirá 1173 pacientes adicionais, consolidando um tamanho amostral de 1706 pacientes no total das fases I e II.
Seguimento	12 meses
Tamanho da amostra	Fase I: 533 pacientes Fase II: 1173 pacientes
Critérios de inclusão (todos)	1. Idade $\geq$ 18 anos de idade; 2. Intervenção coronária percutânea há < 96 horas, <u>realizada na rotina do laboratório de cardiologia intervencionista local</u>, com implante ou tentativa de implante de um ou mais stent Firehawk para o tratamento de doença cardíaca isquêmica sintomática e/ ou com evidência objetiva de isquemia miocárdica; 3. O paciente será informado quanto a natureza do estudo, concordar com suas regras e fornecerá um consentimento informado por escrito, aprovado pelo Comitê de Ética local.
Critérios de exclusão (qualquer)	1. Cirurgia cardíaco ou não-cardíaca planejada em 6 meses após o procedimento índice; 2. Paciente com uma expectativa de vida inferior a 12 meses; 3. Qualquer condição médica significativa que na opinião do investigador possa interferir com a participação ideal do paciente neste estudo; 4. Participação em outra pesquisa nos últimos 12 meses, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa; 5. Intervenção coronária percutânea realizada para o tratamento de doença coronária não-aterosclerótica; 6. Intervenção coronária percutânea realizada para o tratamento de trombose de stent previamente implantado; 7. <u>Não há restrições</u> com relação ao número de lesões ou de stents tratados, às artérias tratadas ou à morfologia das lesões.

1 - INTRODUÇÃO

A reestenose coronária é reconhecida como uma das principais limitações tardias das técnicas percutâneas de revascularização miocárdica. Ela ocorre em decorrência de uma resposta de recuperação cicatricial exacerbada da parede do vaso frente à injúria provocada pela dilatação mecânica da lesão aterosclerótica. Conceitos atuais descrevem que a reestenose após o implante de stent coronário surge nos primeiros meses após o procedimento e é quase que exclusivamente relacionada à proliferação de tecido neointimal no segmento arterial tratado.

No início dos anos 2000, estudos testando a segurança, viabilidade e eficácia de stent liberadores de sirolimus e outras drogas relacionadas demonstraram uma redução significativa da hiperplasia neointimal, com resultados angiográficos e clínicos significativamente melhores do que aqueles observados com stents convencionais.¹⁻⁶ Nestes estudos, os dados da angiografia tardia revelaram que o stent com eluição de sirolimus resultou em perda luminal próxima de zero, marcadamente menor do que a perda com stent convencional (aproximadamente 0.80 mm no segmento tratado). Em decorrência do potente efeito anti-reestenose, a sobrevida livre de eventos combinados foi significativamente maior no grupo tratado com stent com sirolimus ($p < 0.01$ em todos os estudos).

Apesar do benefício inequívoco demonstrado pelas formulações iniciais de stents farmacológicos, quando comparadas a stents convencionais, novos stents farmacológicos têm sido desenvolvidos com o intuito de incrementar o desempenho mecânico e/ou de compatibilidade vascular destes dispositivos. Os primeiros stents farmacológicos eram construídos com plataformas metálicas de hastes relativamente espessas e utilizavam carreadores poliméricos não-biodegradáveis distribuídos ao redor de toda a superfície metálica. Nos últimos anos, formulações diferentes de stents farmacológicos com hastes mais finas, recobrimento polimérico mais delgado e biocompatível e doses reduzidas de agentes antiproliferativos têm demonstrado melhor perfil de segurança e eficácia que stents de primeira geração.^{7, 8}

É nesse contexto que se insere o presente estudo, que objetiva avaliar o desempenho médico de um stent farmacológico de última geração, utilizado em ambiente da chamada "vida real" no Brasil, virtualmente sem restrições com relação à complexidade clínica ou anatômica dos pacientes incluídos.

1.1 Sirolimus – Descrição farmacológica

O sirolimus (Rapamicina) é uma lactona macrocíclica de ocorrência natural com potente ação imunossupressora descoberta na década de 1970 e aprovada pelo FDA americano para uso em recipientes de transplante renal em setembro de 1999. O sirolimus é um agente de baixo peso molecular, altamente lipofílico e que inibe a proliferação celular através do bloqueio da progressão do ciclo celular na transição G1-S. O sirolimus A9, altamente lipofílico, é um análogo semi-sintético do sirolimus com um grupo alcoxi-alcil em substituição ao hidrogênio da posição 42-O. Ambas as drogas agem através da ligação com um receptor intracelular, a proteína de ligação do FK506 (FKBP12), cuja expressão é aumentada após injúria vascular, como ocorre no implante de stent. O complexo droga-FKBP12 então se liga a uma quinase regulatória, a *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR). Tal complexo droga-FKBP12-mTOR possui uma série de ações relevantes, incluindo a inibição da transcrição de uma família de ARNm que codificam proteínas essenciais para a progressão do ciclo celular.

A ação antiproliferativa do sirolimus está associada à sua capacidade de prevenir a inibição da síntese induzida por mitógenos da p27Kip1, um inibidor da quinase ciclina-dependente.^{9, 10} Em uma via alternativa de ação, o sirolimus pode também inibir a proliferação neointimal independentemente da p27Kip1. Este mecanismo foi recentemente demonstrado pela redução da proliferação de células musculares lisas causada pelo sirolimus mesmo em camundongos *knockout* p27Kip1(-/-).⁹ Como resultado dessas ações complexas, o sirolimus bloqueia o ciclo celular na fase G1 tardia (transição G1/S). Em adição a suas ações antiproliferativas sobre células musculares lisas, o sirolimus também inibe a proliferação de células T induzida por citocinas (IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15) e interfere na função de macrófagos, ações que conferem um efeito anti-inflamatório ao sirolimus.

1.2 Stent Firehawk™

O Firehawk™ é um stent eluidor de sirolimus, construído em uma plataforma metálica de liga cobalto-cromo L605. O Firehawk™ é manufaturado pela Shanghai MicroPort Medical (Group) Co., Ltd, é um stent farmacológico de terceira geração recoberto com polímero biodegradável D,L-PLA que permite a liberação controlada do agente anti-proliferativo sirolimus. O stent possui hastes finas, com espessura de 86 micrômetros e uma taxa média de cobertura de 14,0-16,1% da superfície da artéria quando expandido e é montado sobre um cateter-balão de rápida troca.

O polímero biodegradável é depositado em ranhuras abluminais e ocupa somente 5% de toda a superfície do stent, e controla a liberação do sirolimus que ocorre a longo dos primeiros 90 dias (*in vitro*). Após 9 meses, o polímero é totalmente degradado, deixando somente o implante metálico no local.

Os stents Firehawk™ são disponíveis em comprimentos de 13 a 38 mm e diâmetros de 2,25 a 4,0 mm.

1.3 Resultados clínicos com o stent Firehawk™

O stent Firehawk foi testado em diferentes estudos, com resultados demonstrando alto desempenho clínico.¹¹⁻²²

Quando comparado em estudo randomizado com o stent de última geração Xience, o stent Firehawk™ apresentou excelentes resultados aos 12 e 24 meses em pacientes tipo *all-comers*.^{14, 19} Após 1 ano, houve falência do vaso-alvo em 6,1% dos pacientes tratados com Firehawk e 5,9% dos tratados com Xience (diferença 0,2%, IC 90% 1,9 – 2,2%; p-não inferioridade =0,004; p-superioridade=0,88). Não houve diferença entre os grupos nas taxas de nova revascularização ou trombose de stent.^{14, 19} Após 2 anos, a incidência de falência do vaso alvo foi de 8,7% no grupo Firehawk versus 8,6% no grupo Xience (p = 0.92). Após 1 ano, a ocorrência de trombose de stent definitiva ou provável se restringiu a 0,4% do pacientes no grupo Firehawk e 0,9% no grupo Xience (p = 0.34).^{14, 19}

1.4 Justificativa do Estudo

De acordo com os resultados acima apresentados, conclui-se que o stent Firehawk™ apresenta desempenho clínico compatível com o de stents farmacológicos de última geração. Entretanto, até o momento, o stent Firehawk ainda não foi avaliado em uma população brasileira e, portanto, inexistem dados relativos ao seu desempenho em nosso meio.

2 - OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar os resultados clínicos após intervenção coronária percutânea (PCI) com o stent Firehawk DES em uma população com amplo espectro clínico de pacientes com doença isquêmica miocárdica atendidos na rotina do dia-a-dia da cardiologia intervencionista no Brasil.

3 - DESFECHOS

3.1 Desfecho Primário

- Desfecho combinado composto por morte de qualquer causa, qualquer infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo por isquemia aos 12 meses.

3.2 Desfechos Secundários

Desfechos clínicos, avaliados aos 30 dias, 6 meses e 1 ano:

- Revascularização da lesão-alvo
- Revascularização do vaso-alvo
- Eventos adversos cardíacos maiores combinados (morte cardíaca, ou infarto do miocárdio, ou Revascularização do vaso-alvo)
- Infarto do miocárdio (com e sem onda Q)
- Morte cardíaca
- Morte não cardíaca
- Morte cardíaca ou infarto miocárdico
- Morte ou infarto miocárdico
- Trombose de stent definitiva ou provável

4 – FORMATO DO ESTUDO

O registro dinâmico TARGET Brasil é um estudo de braço único, prospectivo, multicêntrico, observacional, para avaliar a segurança e eficácia do stent Firehawk™ no tratamento de pacientes com doença coronária. O estudo será considerado completo após todos os pacientes incluídos terem completado os 12 meses de seguimento.

5 - POPULAÇÃO DO ESTUDO

Serão elegíveis pacientes que satisfaçam todos os seguintes critérios de inclusão e exclusão. Os benefícios e riscos do estudo devem ser explicados antes de qualquer teste ou procedimentos específicos do estudo. *O termo de consentimento por escrito deve ser obtido do paciente. Nenhuma ação específica do estudo deve ser realizada enquanto o paciente não tiver assinado o formulário de consentimento informado.*

5.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes devem satisfazer a **TODOS** os seguintes critérios:

1. Idade ≥ 18 anos de idade;
2. Intervenção coronária percutânea prévia, com implante ou tentativa de implante de um ou mais stent Firehawk há < 96 horas, realizada na rotina do laboratório de cardiologia intervencionista local, para o tratamento de doença cardíaca isquêmica sintomática e/ ou com evidência objetiva de isquemia miocárdica.
3. O paciente será informado quanto a natureza do estudo, concordar com suas regras e fornecerá um consentimento informado por escrito, aprovado pelo Comitê de Ética local.

5.2 Critérios de Exclusão

Serão excluídos pacientes que apresentem **QUALQUER** um dos seguintes critérios:

1. Cirurgia cardíaco ou não-cardíaca planejada nos próximos 6 meses após a inclusão no estudo;
2. Paciente com uma expectativa de vida inferior a 12 meses;
3. Qualquer condição médica significativa que na opinião do investigador possa interferir com a participação ideal do paciente neste estudo;
4. Participação em outra pesquisa nos últimos 12 meses, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa;
5. Intervenção coronária percutânea realizada com stent Firehawk para o tratamento de doença coronária não-aterosclerótica;
6. Intervenção coronária percutânea com stent Firehawk realizada para o tratamento de trombose de outro stent previamente implantado
7. **Não há restrições** com relação ao número de lesões ou de stents Firehawk implantados, às artérias tratadas ou ao comprimento e morfologia das lesões.

5.3 Inclusão por centro de estudo

Cada centro de estudo incluirá o maior número de casos possível (inclusão competitiva).

5.4 Descontinuação e/ou substituição de pacientes.

Todos os pacientes têm o direito de abdicar do estudo a qualquer momento durante o período de seguimento clínico. Será documentado se cada paciente completou ou não o tempo programado do estudo. A menos que o paciente tenha explicitamente retirado seu consentimento para coleta adicional de dados clínicos, é importante que os dados de seguimento clínico completos sejam obtidos para todos os pacientes. Todos os esforços devem ser empreendidos para coletar informações de seguimento. Os pacientes descontinuados não serão substituídos.

6 – PERÍODO OBSERVACIONAL PÓS-INTERVENÇÃO

Os pacientes somente serão admitidos no estudo caso tenham sido submetidos previamente a intervenção percutânea coronária em que um ou mais stents Firehawk tenham sido implantados (ou tentativa de), no contexto de procedimento regular realizado na rotina do dia-a-dia do laboratório de cardiologia intervencionista. A inclusão deverá ocorrer em até 3 dias após a intervenção percutânea.

Os pacientes são avaliados de maneira observacional, sem interferência com a conduta da equipe local, que será mantida independente para qualquer tomada de decisão médica.

No seguimento pós-alta, a coleta de informações ocorrerá através de contato telefônico aos 1, 6 e 12 meses.

As seguintes **informações clínicas centrais** serão colhidas durante o seguimento:

- Data do contato
- Em caso de óbito, data e *causa mortis*
- Em caso de infarto agudo, detalhes clínicos e laboratoriais do evento.
- Detalhes de qualquer re-intervenção realizada (percutânea or cirúrgica)
- Sintomas clínicos à época da avaliação. Angina pectoris deverá ser classificada de acordo com a Classificação de angina da Sociedade Cardiovascular Canadense e angina instável de acordo com a Classificação de Braunwald
- Medicações em uso

6.1 Exclusão Precoce

Todos os pacientes incluídos estarão sujeitos ao seguimento clínico do protocolo, exceto nos casos em que haja retirada por parte do paciente do consentimento de inclusão no estudo.

7 - FLUXOGRAMA DE ESTUDO

As investigações e avaliações serão conduzidas de acordo com o seguinte cronograma:

	Internação índice	Pós-alta		
		1 mês (+/- 7 dias)	6 meses (+/- 15 dias)	12 meses (+/- 15 dias)
Termo de Consentimento	X			
Critérios de inclusão/exclusão	X	X	X	X
Histórico médico	X	X	X	X
Status de Angina	X	X	X	X
Status de evento adverso	X	X	X	X

8 – CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

O cálculo de número amostral foi realizado com o intuito de viabilizar a exploração dos objetivos do estudo em duas fases.

Com base em dados extraídos de estudos prévios, estimou-se que o desfecho primário (morte por qualquer causa, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo) ocorrerá em 12,5% dos casos.¹⁴ O presente estudo testará a hipótese de que a intervenção coronária percutânea com stents Firehawk em hospitais brasileiros reproduzirá aqueles bons resultados obtidos em ensaios prévios, com uma margem total do intervalo de confiança que não exceda a 4,125% (i.e. 33% da taxa de eventos em estudo prévio¹⁴).

Na primeira fase, serão incluídos 533 pacientes, tamanho amostral suficiente para testar a hipótese do estudo, com intervalo de confiança de 85% (calculado a partir de <http://www.sample-size.net/sample-size-conf-interval-proportion/>).²³

Caso a primeira fase mostre-se positiva (i.e. os resultados obtidos com os 533 pacientes iniciais apontem para o resultado hipotetizado), seguir-se-á uma **segunda fase** que incluirá 1173 pacientes adicionais, consolidando um tamanho (1706 pacientes no total das fases I e II) amostral suficiente para testar a hipótese do estudo, com intervalo de confiança de 99% (calculado a partir de <http://www.sample-size.net/sample-size-conf-interval-proportion/>).²³

Toda análise dos objetivos primários será baseada na população que tenha recebido stents Firehawk com sucesso, segundo a avaliação do investigador local. Variáveis categóricas serão comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher. Testes de regressão logística serão aplicados a variáveis binárias para analisar associações e tendências. Variáveis contínuas serão comparadas através do teste *T* de Student. Testes de regressão linear serão aplicados a variáveis contínuas para analisar associações e tendências. O método de Kaplan-Meier, regressão de Cox e teste de *log rank* serão utilizados para a análise da incidência de eventos clínicos aos 1, 6 e 12 meses.

9 - ORGANIZAÇÃO

9.1 Patrocinador

Microport Scientific Vascular Brasil LTDA

Alameda Santos, 336 – 10º andar

São Paulo, SP Brasil

9.2 CRO – Rede Optimus Pesquisa Clínica

Ed. Gardens Office Center

Rua Batataes 391, sala 131

Jardim Paulista, São Paulo

CEP 01423-010, SP Brasil

Fone: (11) 94285-0262

info@redeoptimus.com.br

9.3 Comitê de Direção

O Comitê de Direção (CD) é o comitê principal de política e decisão do estudo e tem a responsabilidade final pela conduta científica. As tarefas específicas do CD são:

- 1) Aprovar o protocolo de estudo e emendas ao protocolo;
- 2) Resolver problemas em cooperação com o IP - coordenador de estudo Clínico e gerencia;
- 3) Aprovar os relatórios de estudo e trabalhos para publicação (incluindo sumários) e apresentações de dados clínicos de qualquer investigador.

O Comitê de Direção é composto pelos seguintes membros:

Investigador Principal: Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori

Co-Investigador Principal: Dr. Breno de Alencar Araripe Falcão

Chairman: Dr. Pedro A. Lemos Neto

Membro: TBD

Membro: TBD

Membro: TBD

10. ASPECTOS ÉTICOS, REGULATÓRIOS E DE PUBLICITAÇÃO DOS RESULTADOS

10.1 Boas Práticas Clínicas

O estudo clínico descrito neste protocolo será conduzido de acordo com os princípios da declaração de Helsinque, das Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), e da Resolução 466/12 do CNS/MS e demais normas regulatórias brasileiras. Visando assegurar que os dados gerados sejam fidedignos e relatados em conformidade com documento fonte, garantindo assim, os parâmetros de qualidade.

10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O consentimento informado é documentado através do TCLE, a ser preenchido (o nome), assinado e datado, tanto pelo paciente participante como pelo investigador do estudo. É o processo pelo qual o paciente confirma voluntariamente sua disposição em participar de uma pesquisa clínica, após ter sido informado e esclarecido sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participação.

O TCLE deverá ser elaborado pelo Investigador contemplando todos os itens da resolução 196/96. Este deve ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição onde será realizado o estudo, antes do início do mesmo, e sempre que houver necessidade de mudanças em seu texto, neste caso o TCLE deve ser editado em uma nova versão com data atualizada, e esta deve ser submetida à nova aprovação do CEP, após aprovação, todos os pacientes já incluídos no estudo devem assinar esta nova versão. A carta de aprovação do CEP deve conter a versão e a data da confecção do termo, e ser enviada ao patrocinador.

O paciente convidado a participar do estudo deverá ler o TCLE com tempo e atenção, sanar as dúvidas que advenha da leitura com o médico investigador do estudo. Tendo compreendido o estudo e aceito participar, o paciente deverá assinar e datar o TCLE juntamente com o médico investigador que realizou os esclarecimentos. O investigador deve fornecer uma via assinada deste TCLE ao paciente e arquivar uma via assinada no arquivo do investigador.

Caso o paciente seja analfabeto será necessária a presença de uma testemunha imparcial para que o médico investigador proceda à leitura do TCLE, após o esclarecimento de dúvidas, tendo o paciente aceito participar do estudo, este deverá dar seu consentimento com a impressão datiloscópica na linha da assinatura do paciente, na sequência a testemunha e o médico que procedeu a leitura do termo devem assinar e datar o mesmo e fornecer uma via assinada deste ao paciente do estudo.

O TCLE deverá ser obtido pelo médico investigador principal ou por outro médico treinado (co-investigador), o qual possua delegação, descrita em formulário apropriado, pelo investigador principal para esta tarefa.

O paciente e a testemunha, quando for o caso, devem rubricar todas as páginas do TCLE. Todas as vias originais devem ser arquivadas no arquivo do investigador.

Todo TCLE deve constar em seu rodapé a data de confecção e a respectiva versão.

10.3 Aprovação do Protocolo do Estudo

Antes do início do estudo, ou seja, antes da inclusão de pacientes, o investigador principal deve submeter este protocolo e demais documentos, conforme a lista da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de sua instituição, para que sejam analisados e recebam o parecer de aprovação. Durante todo andamento do estudo, qualquer alteração ou modificação no protocolo e ou no TCLE devem ser submetidos ao CEP para avaliação, e, somente após o parecer de aprovação do CEP, estas poderão ser implementadas ao estudo em andamento, salvo, quando se trata de medida emergencial para proteção da vida do sujeito envolvido no estudo, somente neste caso, justifica implementação previa a aprovação do CEP, mas se faz necessário que esta alteração seja encaminhada ao CEP imediatamente, e que se tenha, assim que possível, a deliberação do CEP sobre a medida implementada.

Conforme preconizado pela Resolução CNS196/96 o investigador principal deve enviar anualmente ao CEP institucional um relatório parcial referente ao andamento do estudo em sua instituição, no entanto, cabe ao centro de pesquisa confirmar com o CEP a periodicidade de envio de relatórios parciais. Adicionalmente, ao final do estudo deve ser enviado o relatório final do mesmo. A carta de envio ao CEP deve ser devidamente arquivada no arquivo do Investigador.

Todo o desvio e ou violação ocorrido relacionada ao protocolo deve ser enviado ao CEP da instituição.

10.4 Emendas ao Protocolo do Estudo

Toda e qualquer alteração proposta e aceita para este protocolo será registrada por escrito, por meio de uma emenda com a devida justificativa para a mesma, com aprovação a ser obtida do CEP da instituição, antes de implementá-la ao estudo, salvo na presença de razões de segurança aos pacientes.

Os apêndices anexos a este protocolo constituem parte integral do mesmo.

10.5 Responsabilidades do Investigador

O investigador principal e toda a sua equipe envolvida no estudo se comprometem a conduzir o estudo de acordo com as Boas Práticas Clínicas (GCP/ICH), declaração de Helsinque e Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde. Exige-se que o investigador assegure conformidade com aos procedimentos descritos pelo protocolo. O investigador deve fornecer todas as informações solicitadas no *Case Report Form* (CRF) de maneira precisa e fidedigna, de acordo com as orientações fornecidas. O Investigador principal e sua equipe de pesquisa devem assegurar, em todos os aspectos do estudo, a qualidade ética, científica, técnica.

10.6 Documentos Fonte

De acordo com as normas de Boas Práticas Clínicas e regulamentações aplicáveis, se faz necessário verificar as entradas feitas no CRF comparadas a documentos originais. Os profissionais envolvidos nesta tarefa, comprometidos com o segredo profissional, não divulgarão nenhuma identificação ou informações médicas de natureza pessoal dos pacientes incluídos no sistema.

10.7 Manuseio e Preenchimento do CRF

É responsabilidade do investigador manter o formulário de relato de caso (CRF) adequado e preciso conforme a metodologia do estudo, para gravar todos os dados pertinentes à pesquisa clínica em andamento. Todos os CRFs deverão estar concluídos em sua totalidade, de uma forma clara e fidedigna, a fim de assegurar uma interpretação precisa dos dados reportados. Durante o tratamento informatizado dos dados, pode-se gerar necessidades adicionais de informações devido a discrepâncias, as quais devem ser confirmados ou modificados pelo investigador no menor prazo possível.

10.8 Confidencialidade dos Dados

O nome de todos os pacientes incluídos no estudo será mantido em caráter confidencial. Eles serão identificados, pelo número designado a cada um deles no ato da randomização e pelas iniciais do nome, usando sempre a primeira inicial, a segunda e a última. Todos os dados dos pacientes incluídos no presente estudo serão coletados do Documento Fonte e armazenados em uma base de dados, construída através dos dados capturado pelo CRF, manuseados nas mais estritas regras de confidencialidade.

10.9 Publicitação do Estudo e Seus Resultados

Todas as apresentações do estudo e/ou publicação de resultados terão como base dados fidedignos, verificados e validados, visando garantir a precisão e qualidade. A publicação dos resultados referentes ao objetivo primário do presente estudo será denominada como apresentação primária e procederá da base de dados deste estudo via CRF. Não serão permitidas publicações de resultados prévias a apresentação primária. Todos os investigadores participantes do estudo serão incentivados a publicarem os resultados obtidos, em forma de subestudos, ressaltando que, qualquer apresentação só poderá ser realizada posteriormente a apresentação primária. O investigador do estudo que desejar apresentar ou publicar resultados deve solicitar a aprovação da Coordenação científica, por escrito, devendo fazer referência ao estudo e à publicação primária.

11 REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F and Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL and Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-23.
3. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E and Breithardt G. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093-9.
4. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE and Popma JJ. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of

patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.

5. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT and Serruys PW. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1366-70.
6. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ and de Feyter PJ. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
7. Smits PC, Kedhi E, Roayaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA and McFadden E. 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:11-8.
8. Klauss V, Serruys PW, Pilgrim T, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, van Es GA, Kalesan B, Wenaweser P, Juni P and Windecker S. 2-year clinical follow-up from the randomized comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stents with durable polymer in routine clinical practice. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4:887-95.
9. Sun J, Marx SO, Chen HJ, Poon M, Marks AR and Rabbani LE. Role for p27(Kip1) in Vascular Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation*. 2001;103:2967-72.
10. Marx SO and Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*. 2001;104:852-5.
11. Baumbach A, Lansky AJ, Onuma Y, Asano T, Johnson T, Anderson R, Kiemeneij F, Zheng M, Van Royen N, Slagboom T, Vlachojannis G, Xu B, Serruys PW and Wijns W. Optical coherence tomography substudy of a prospective multicentre randomised post-market trial to assess the safety and effectiveness of the Firehawk cobalt-chromium coronary stent (rapamycin target-eluting) system for the treatment of atherosclerotic lesions: TARGET All Comers. *EuroIntervention*. 2018;14:1121-1128.
12. Gao RL, Xu B, Lansky AJ, Yang YJ, Ma CS, Han YL, Chen SL, Li H, Zhang RY, Fu GS, Yuan ZY, Jiang H, Huo Y, Li W, Zhang YJ, Leon MB and Investigators TI. A randomised comparison of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: clinical and angiographic follow-up of the TARGET I trial. *EuroIntervention*. 2013;9:75-83.
13. Gao Z, Zhang R, Xu B, Yang Y, Ma C, Li H, Chen S, Han Y, Yuan Z, Lansky AJ, Guan C, Leon MB, Gao R and Investigators T. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de

novo coronary lesions: two-year results from a prospective patient-level pooled analysis of TARGET trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85 Suppl 1:734-43.

14. Lansky A, Wijns W, Xu B, Kelbaek H, van Royen N, Zheng M, Morel MA, Knaapen P, Slagboom T, Johnson TW, Vlachojannis G, Arkenbout KE, Holmvang L, Janssens L, Ochala A, Brugaletta S, Naber CK, Anderson R, Rittger H, Berti S, Barbato E, Toth GG, Maillard L, Valina C, Buszman P, Thiele H, Schachinger V, Baumbach A and Investigators TAC. Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;392:1117-1126.
15. Li C, Guan C, Zhang R, Yang Y, Ma C, Li H, Chen S, Han Y, Xu B, Gao R and Investigators T. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: Final five-year results of the patient-level pooled analysis from the TARGET I and TARGET II trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:818-824.
16. Li CJ, Xu B, Guan CD, Gao RL and Investigators TA. [Long term safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of coronary de novo lesions]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2017;45:940-947.
17. Qian J, Xu B, Lansky AJ, Yang YJ, Qiao SB, Wu YJ, Chen J, Hu FH, Yang WX, Mintz GS, Leon MB and Gao RL. First report of a novel abluminal groove filled biodegradable polymer rapamycin-eluting stent in de novo coronary artery disease: results of the first in man FIREHAWK trial. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:970-6.
18. Xu B, Gao RL, Zhang RY, Wang HC, Li ZQ, Yang YJ, Ma CS, Han YL, Lansky AJ, Huo Y, Li W and Leon MB. Efficacy and safety of FIREHAWK(R) abluminal groove filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stents for the treatment of long coronary lesions: nine-month angiographic and one-year clinical results from TARGET I trial long cohort. *Chin Med J (Engl).* 2013;126:1026-32.
19. Xu B, Saito Y, Baumbach A, Kelbaek H, van Royen N, Zheng M, Morel MA, Knaapen P, Slagboom T, Johnson TW, Vlachojannis G, Arkenbout KE, Holmvang L, Janssens L, Ochala A, Brugaletta S, Naber CK, Anderson R, Rittger H, Berti S, Barbato E, Toth GG, Maillard L, Valina C, Buszman P, Thiele H, Schachinger V, Lansky A, Wijns W and Investigators TA. 2-Year Clinical Outcomes of an Abluminal Groove-Filled Biodegradable-Polymer Sirolimus-Eluting Stent Compared With a Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stent. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1679-1687.
20. Xu B, Zhao Y, Yang Y, Zhang R, Li H, Ma C, Chen S, Wang J, Huo Y, Leon MB and Gao R. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: 12-month results from the TARGET II trial. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:1027-32.
21. Xu LJ, Gao Z, Song Y, Wang HH, Xu JJ, Gao LJ, Zhang Y, Song L, Zhao XY, Chen J, Yuan JQ, Qiao SB, Yang YJ, Xu B, Gao RL and investigators T. [Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: 5-year results of the TARGET trial]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2018;46:523-528.

22. Zhang YJ, Wu W, Pan DR, Xu B, Kan J, Chen YX, Pang S, You W, Zhang JJ, Ye F and Chen SL. Feasibility of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in patients with complex anatomical and clinical scenarios. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63:1-9.
23. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D and Newman TB. *Designing clinical research : an epidemiologic approach*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ and Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020-35.
25. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL and Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium consensus report: the Food and Drug Administration perspective. *Circulation.* 2011;123:2664-5.
26. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG and White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-47.
27. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U and Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2011;32:1854-64.

APÊNDICE I – DEFINIÇÕES

1. Óbito

Todos os óbitos serão divididos entre **óbitos cardiovasculares e óbitos não cardiovasculares**.¹⁵ Somente serão considerados óbitos não cardiovasculares aqueles relacionados à causa não cardiovascular documentada e inequívoca.

2. Infarto ou Hemorragia em Sistema Nervoso Central (não mutuamente excludentes)

Infarto em Sistema Nervoso Central¹⁷

Qualquer infarto cerebral, medular ou retiniano, com base em achados de imagem, anatomopatologia ou sintomas clínicos que persistam por ≥ 24 horas.

Tipo 1.a) Acidente vascular cerebral isquêmico

Sinais e sintomas neurológicos com início súbito compatíveis com território vascular focal ou multifocal no cérebro, medula ou retina que:

- a) Persistam por ≥ 24 horas ou até o óbito, com anatomopatologia ou neuroimagem que demonstre: i) Infarto em sistema nervoso central em território correspondente (com ou sem hemorragia) ou ii) ausência de outras causas aparentes (incluindo hemorragia), mesmo sem evidência de isquemia aguda no território correspondente.

OU

- b) Em sintomas que durem < 24 horas, com anatomopatologia ou neuroimagem que confirmem infarto em sistema nervoso central em território vascular correspondente. Nota: Quando a localização do infarto em sistema nervoso central não corresponder aos sintomas transitórios, o evento não será classificado como "Acidente vascular cerebral isquêmico".

Sinais e sintomas consistentes com derrame tipicamente incluem o início súbito de um dos seguintes: parestesia e/ou perda de força motora local; comprometimento da produção ou compreensão da fala; hemianopsia homônima ou quadrantomia; diplopia; hemianopsia altitudinal monocular; negligência unilateral; disartria; vertigem; ou ataxia.

Subtipo 1.a.H) Acidente vascular cerebral isquêmico com conversão hemorrágica

Derrame isquêmico inclui conversões hemorrágicas, que podem ser subclassificadas como Classe A ou Classe B quando o mecanismo primário é o derrame isquêmico e achados de neuroimagem ou anatomopatologia confirmam a conversão hemorrágica.

Classe A: Hemorragia em petéquia: Petéquias ou petéquias confluentes na região do infarto ou em suas margens, sem efeito de massa.

Classe B: Hemorragia confluenta: Hemorragia confluenta ou hematoma na região infartada com efeito compressivo de massa.

Tipo 1.d) Derrame não especificado

Episódio de sinais e sintomas neurológicos focais e/ou cefaléia presumivelmente causado por isquemia ou hemorragia em sistema nervoso central, que persista por $\geq$ 24 horas ou até o óbito, mas sem evidência suficiente para ser classificado (i.e. sem realização de neuroimagem).

Tipo 1.e) Injúria hipóxica/isquêmica sintomática

Sinais e sintomas neurológicos não focais (globais) causados por morte celular difusa cerebral, medular ou retiniana (confirmada por neuroimagem ou anatomopatologia) em distribuição não vascular, atribuível a hipotensão e/ou hipóxia.

Tipo 2.a) Infarto oculto em sistema nervoso central

Morte celular cerebral, medular ou retiniana atribuível a isquemia focal ou multifocal, baseado em neuroimagem ou evidência anatomopatológica de infarto em sistema nervoso central, sem história de sinais e sintomas neurológicos consistentes com a localização da lesão.

Tipo 2.a.H) Infarto oculto em sistema nervoso central com transformação hemorrágica

Infarto oculto em sistema nervoso central inclui conversões hemorrágicas, que podem ser subclassificadas como Classe A ou Classe B quando o mecanismo primário é o derrame isquêmico e achados de neuroimagem ou anatomopatologia confirmam a conversão hemorrágica.

Classe A: Hemorragia em petéquia: Petéquias ou petéquias confluentes na região do infarto ou em suas margens, sem efeito de massa.

Classe B: Hemorragia confluyente: Hemorragia confluyente ou hematoma na região infartada com efeito compressivo de massa.

Hemorragia em Sistema Nervoso Central¹⁷

Qualquer hemorragia cerebral, medular ou retiniana, com base em achados de imagem ou anatomopatologia, não causada por trauma.

Tipo 1.b) Hemorragia intracerebral sintomática

Sinais e sintomas neurológicos (focal ou global) de desenvolvimento rápido causados por coleção de sangue intraparenquimatosa, intraventricular, medular ou retiniana, não causada por trauma.

Tipo 1.c) Hemorragia subaracnóide sintomática

Sinais e sintomas neurológicos (focal ou global) e/ou cefaléia causada por sangramento no espaço subaracnóide, não causado por trauma.

Tipo 2.b) Hemorragia oculta em sistema nervoso central

Neuroimagem ou anatomopatologia com evidências de hemorragia em sistema nervoso central no parênquima cerebral, no espaço subaracnóide, sistema ventricular, medula ou retina, não causada por trauma e sem história de sintomas neurológicos consistentes com a localização do sangramento.

3. Infarto do Miocárdio

Infarto Agudo do Miocárdio (Tipos 1 e 2)^{14, 15}

O termo infarto agudo do miocárdio deverá ser utilizado quando existir injúria miocárdica aguda com evidência clínica de isquemia miocárdica aguda e a detecção de ascensão e/ou queda de troponina cardíaca com pelo menos uma amostra acima do percentil 99 do valor normal de referência e pelo menos um dos critérios abaixo:

- 1) Sinais e sintomas de isquemia miocárdica;
- 2) Nova alteração isquêmica do ECG;
- 3) Desenvolvimento de onda "Q" patológica;
- 4) Exame de imagem com perda de miocárdio viável nova ou alteração da contração segmentar nova consistente com etiologia isquêmica;
- 5) Identificação de trombo intracoronário pela angiografia ou autópsia (critério não aplicável para infarto do miocárdio Tipos 2 e 3);

Infarto do miocárdio causado por doença coronária aterotrombótica, geralmente precipitado por acidente de placa (erosão ou rotura) configura *Infarto do Miocárdio Tipo 1*;

Evidência de desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio não relacionado a aterotrombose aguda configura *Infarto do Miocárdio Tipo 2*;

Infarto Agudo do Miocárdio (Tipo 3)^{14, 15}

Morte cardíaca em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica associadas a alterações ECG presumivelmente novas ou fibrilação ventricular, com óbito ocorrendo antes que o resultado de troponina cardíaca fosse disponível ou fosse anormal, com ou infarto do miocárdio detectado à autópsia.

Infarto do Miocárdio Relacionado a Procedimentos Coronários (Tipos 4 e 5)^{14, 15}

Tipo 4a: Infarto do miocárdio relacionado a intervenção coronária percutânea ≤ 48 horas após o procedimento índice. Ambos os critérios "i" e "ii" abaixo devem estar presentes:

Troponina cardíaca

Elevação > 5 vezes o limite de referência em pacientes com valores basais normais **OU**

Elevação $> 20\%$ o valor prévio e com resultado absoluto 5 vezes acima do limite de referência em pacientes com troponina cardíaca elevada pré-procedimento.

Pelo menos uma das características

Nova alteração isquêmica do ECG **OU**

Desenvolvimento de onda "Q" patológica **OU**

Exame de imagem com perda de miocárdio viável nova ou alteração da contração segmentar nova consistente com etiologia isquêmica **OU**

Achados angiográficos consistentes com complicações com redução do fluxo (p.e. dissecção coronária, oclusão de vaso epicárdico ou ramo lateral maiores, perda de fluxo colateral, ou embolia distal).

Tipo 4b: Infarto do miocárdio relacionado a trombose de stent ou suporte vascular. Dever ser classificada como descrito abaixo¹⁵:

I - TROMBOSE DEFINITIVA

A. Confirmação angiográfica

Trombo no implante, ou nos 5 mm proximais ou distais, ou em ramo lateral com origem do segmento do implante e pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Sintomas isquêmicos em repouso com início agudo
- Alteração ECG nova sugestiva de isquemia aguda
- Elevação e queda típica de biomarcadores cardíacos

B. Confirmação anatomo-patológica

Evidência de trombo recente no local do stent verificada em autópsia ou através de espécime retirada através de dispositivo de trombectomia.

II - TROMBOSE PROVÁVEL

Qualquer infarto miocárdico no território do vaso com implante sem confirmação angiográfica, na ausência de outra causa.

Tempo de Ocorrência da Trombose

I - AGUDA: primeiras 24 horas após o implante

II - SUBAGUDA: entre 1 e 30 dias do implante

III - TARDIA: entre 31 dias e 1 ano do implante

IV - MUITO TARDIA: após 1 ano do implante

Tipo 4c: Infarto do miocárdio relacionado a reestenose após intervenção coronária percutânea.

Definida utilizando-se os critérios para *Infarto do Miocárdio Tipo 1* quando a presença de reestenose angiográfica é a única explicação possível para o evento.

Tipo 5: Infarto do miocárdio relacionado a cirurgia de revascularização miocárdica ≤ 48 horas após o procedimento índice. Ambos os critérios "i" e "ii" abaixo devem estar presentes:

Troponina cardíaca

- Elevação > 10 vezes o limite de referência em pacientes com valores basais normais **OU**
- Elevação $> 20\%$ o valor prévio e com resultado absoluto 10 vezes acima do limite de referência em pacientes com troponina cardíaca elevada pré-procedimento.

Pelo menos uma das características

- Desenvolvimento de onda "Q" patológica **OU**
- Exame de imagem com perda de miocárdio viável nova ou alteração da contração segmentar nova consistente com etiologia isquêmica **OU**
- Oclusão de enxerto ou oclusão nova de vaso nativo documentada angiograficamente.

4. Re-Intervenção Coronária

As re-intervenções (por via percutânea ou cirúrgica) serão classificadas como¹⁵:

- a) **Revascularização da lesão alvo:** quando motivadas por estenose localizada no segmento tratado (segmento-alvo + 5 mm proximal e 5 mm distal)
- b) **Revascularização do vaso alvo:** quando motivadas por estenose localizada no vaso epicárdico tratado (inclui todo o vaso epicárdico (bem como seu ramos laterais) sujeito a manipulação intra-coronária [p.e. catéter-guia, corda-guia, balões, stent] durante o procedimento índice).
- c) **Revascularização de vaso não relacionado:** quando motivadas por estenose localizada em vaso diferente do vaso alvo.

Re-intervenções serão consideradas urgentes se realizadas de maneira não-eletiva, particularmente relacionadas a quadro clínico agudo à admissão (angina instável, infarto sem supradesnivelamento do segmento ST, ou infarto com supradesnivelamento do segmento ST)