

## Custo-Efetividade de Diferentes Estratégias Diagnósticas de Doença Coronária Estável em Portugal

*Cost-Effectiveness of Different Diagnostic Strategies in Suspected Stable Coronary Artery Disease in Portugal*

António Miguel Ferreira<sup>1,2</sup>, Hugo Marques<sup>1,3,4</sup>, Pedro Araújo Gonçalves<sup>1,2,4</sup>, Nuno Cardim<sup>1,4</sup>

Hospital da Luz<sup>1</sup>, Lisboa; Hospital Santa Cruz - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental<sup>2</sup>, Lisboa; Hospital Santa Marta - Centro Hospitalar de Lisboa Central<sup>3</sup>, Lisboa; Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa<sup>4</sup>, Lisboa – Portugal

### Resumo

**Fundamento:** O custo-efetividade é um fator de crescente importância na escolha de um exame ou terapêutica.

**Objetivo:** Avaliar o custo-efetividade de vários métodos habitualmente empregados no diagnóstico de doença coronária estável em Portugal.

**Métodos:** Foram avaliadas sete estratégias diagnósticas. O custo-efetividade de cada estratégia foi definido como o custo por cada diagnóstico correto (inclusão ou exclusão de doença arterial coronária obstrutiva) num doente sintomático. Os custos e a eficácia de cada método foram avaliados por meio de inferência bayesiana e análise de árvores de decisão, fazendo variar a probabilidade pré-teste entre 10 e 90%.

**Resultados:** O custo-efetividade das várias estratégias diagnósticas é fortemente dependente da probabilidade pré-teste. Em doentes com probabilidade pré-teste  $\leq 50\%$ , os algoritmos diagnósticos, que incluem a angiotomografia computadorizada cardíaca são os mais custo-efetivos. Nesses doentes, dependendo da probabilidade pré-teste e da disponibilidade para pagar por diagnóstico correto adicional, a angiotomografia computadorizada pode ser usada como teste de primeira linha ou ser reservada a doentes com teste ergométrico positivo/inconclusivo ou escore de cálcio  $> 0$ . Em doentes com probabilidade pré-teste  $\geq 60\%$ , o envio direto para angiografia coronária invasiva parece ser a estratégia mais custo-efetiva.

**Conclusão:** Os algoritmos diagnósticos, que incluem a angiotomografia computadorizada cardíaca, são os mais custo-efetivos em doentes sintomáticos com suspeita de doença arterial coronária estável e probabilidade pré-teste  $\leq 50\%$ . Em doentes de risco mais elevado (probabilidade pré-teste  $\geq 60\%$ ), o envio direto para coronariografia invasiva parece ser a estratégia mais custo-efetiva. Em todas as probabilidades pré-teste, as estratégias baseadas em testes de isquemia parecem ser mais onerosas e menos eficazes que aquelas baseadas em testes anatômicos. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4):391-402)

**Palavras-chave:** Doença das coronárias / economia; Doença das coronárias / diagnóstico; Análise do custo-benefício.

### Abstract

**Background:** Cost-effectiveness is an increasingly important factor in the choice of a test or therapy.

**Objective:** To assess the cost-effectiveness of various methods routinely used for the diagnosis of stable coronary disease in Portugal.

**Methods:** Seven diagnostic strategies were assessed. The cost-effectiveness of each strategy was defined as the cost per correct diagnosis (inclusion or exclusion of obstructive coronary artery disease) in a symptomatic patient. The cost and effectiveness of each method were assessed using Bayesian inference and decision-making tree analyses, with the pretest likelihood of disease ranging from 10% to 90%.

**Results:** The cost-effectiveness of diagnostic strategies was strongly dependent on the pretest likelihood of disease. In patients with a pretest likelihood of disease of  $\leq 50\%$ , the diagnostic algorithms, which include cardiac computed tomography angiography, were the most cost-effective. In these patients, depending on the pretest likelihood of disease and the willingness to pay for an additional correct diagnosis, computed tomography angiography may be used as a frontline test or reserved for patients with positive/inconclusive ergometric test results or a calcium score of  $>0$ . In patients with a pretest likelihood of disease of  $\geq 60\%$ , immediate invasive coronary angiography appears to be the most cost-effective strategy.

**Conclusions:** Diagnostic algorithms that include cardiac computed tomography angiography are the most cost-effective in symptomatic patients with suspected stable coronary artery disease and a pretest likelihood of disease of  $\leq 50\%$ . In high-risk patients (pretest likelihood of disease  $\geq 60\%$ ), immediate invasive coronary angiography appears to be the most cost-effective strategy. Pretest likelihood of disease, strategies based on ischemia appear to be more expensive and less effective compared with those based on anatomical tests. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4):391-402)

**Keywords:** Coronary Disease / economics; Coronary Disease / diagnosis; Cost-Benefit Analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** António Miguel Ferreira •

Hospital da Luz, Avenida Lusíada, 100. CEP 1500-650, Lisboa – Portugal

E-mail: miguelferreira.md@sapo.pt, amferreira.md@gmail.com

Artigo recebido em 13/05/13; revisado em 10/11/13; aceito em 10/12/13.

DOI: 10.5935/abc.20140042

## Introdução

A avaliação clínica do indivíduo com suspeita de Doença Arterial Coronária (DAC) estável é geralmente complementada por testes não invasivos como o Teste Ergométrico (TE), a Cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM) ou o Ecocardiograma de Sobrecarga (EcoStress). O aparecimento da Angiotomografia Computadorizada (AngioTC) cardíaca veio alargar as opções para a avaliação desses doentes, apresentando-se como uma alternativa potencialmente vantajosa para indivíduos com Probabilidade Pré-Teste (PPT) intermediária ou baixa<sup>1</sup>. No entanto, a crescente pressão econômica a que estão sujeitos os sistemas de saúde impõe cautelas na adoção generalizada de novas técnicas que, apesar de atrativas, podem acarretar custos adicionais sem benefícios acrescidos. Torna-se, assim, importante conhecer o custo-efetividade das várias estratégias diagnósticas habitualmente empregues no diagnóstico da DAC estável e compreender em que doentes a AngioTC pode ser uma alternativa custo-efetiva.

## Métodos

Avaliou-se o custo-efetividade de sete estratégias diagnósticas: (1) TE seguido de CPM, nos casos positivos ou inconclusivos; (2) TE seguido de AngioTC cardíaca de 64 detetores, nos casos positivos ou inconclusivos; (3) CPM (como primeira opção); (4) ecocardiograma de estresse com dobutamina (como primeira opção); (5) AngioTC cardíaca (como primeira opção); (6) Escore de Cálculo Seguido de AngioTC (EscCa-AngioTC), quando EscCa > 0; e (7) Coronariografia Invasiva (CAT) como primeiro e único teste. Todas as estratégias consideradas pressupõem o fim da marcha diagnóstica quando um exame for negativo, e a realização de CAT confirmatório quando o último exame da estratégia não invasiva for positivo ou inconclusivo. Nos indivíduos com PPT de 10%, avaliou-se, ainda, uma oitava hipótese, a de não realizar qualquer exame complementar de diagnóstico e assumir ausência de DAC obstrutiva.

Foi efetuada uma análise de árvore de decisão segundo o método previamente utilizado por Patterson e cols.<sup>2,3</sup>, destinado a avaliar o custo-efetividade de cada uma das estratégias, de acordo com a PPT. Em linhas gerais, esse método consiste em submeter coortes hipotéticas de doentes com uma determinada PPT a cada uma das estratégias de diagnóstico e, utilizando inferência bayesiana, estimar os custos e a efetividade de cada uma delas, de acordo com as características dos exames em questão. Sensibilidade, especificidade e taxa de exames não diagnósticos de cada

teste foram obtidas de meta-análises, de recomendações clínicas e de séries publicadas (Tabela 1). As taxas de exames não diagnósticos do TE e do ecocardiograma de estresse dizem respeito à percentagem média de doentes que não atingem a frequência cardíaca alvo. Considerou-se que a CPM seria sempre diagnóstica e que sua acuidade seria independente do método de estresse utilizado. Considerou-se também que os exames de AngioTC seriam sempre diagnósticos, uma vez que a meta-análise utilizada foi feita com base na intenção de diagnosticar, assumindo conservadoramente que todos os testes não diagnósticos seriam falso-positivos, com consequente diminuição da especificidade do teste<sup>4</sup>. A sensibilidade e a especificidade de um EscCa > 0 no diagnóstico de DAC obstrutiva foram obtidas por análise combinada dos resultados de dois ensaios clínicos multicêntricos internacionais<sup>5,6</sup>. Assumiu-se que o CAT seria sempre diagnóstico, com uma sensibilidade e especificidade de 100%.

## Comparação de custo-efetividade

O custo-efetividade de cada estratégia foi definido como o custo por cada diagnóstico correto (inclusão ou exclusão de DAC obstrutiva) num doente sintomático. Note-se que, nessa definição, um valor inferior de custo por diagnóstico correto traduz uma melhor custo-efetividade. A comparação entre as várias estratégias diagnósticas foi feita na perspectiva da sociedade (isto é, incluindo todos os custos independentemente do pagador)<sup>14</sup>. Para avaliar o custo-efetividade incremental de cada uma das opções face às suas alternativas, as várias estratégias diagnósticas foram ordenadas por ordem crescente de custo, eliminando aquelas preteridas por dominância completa (isto é, simultaneamente mais caras e menos eficazes) e por dominância incompleta (isto é, menos eficazes e com uma razão de custo-efetividade incremental – RCEI – mais elevada). As RCEI (custo acrescido por cada diagnóstico correto adicional) foram calculadas para cada estratégia relativamente à estratégia menos onerosa precedente.

## Definição de custos

O custo de uma estratégia diagnóstica compreende seus custos diretos e indiretos. Considerou-se como custos diretos o custo dos exames realizados pelos vários doentes de cada coorte, usando como referência a Tabela de Preços do Serviço Nacional de Saúde atualmente em vigor, definida pela Portaria 839-A/2009 de 31 de julho de 2009<sup>15</sup>. O preço da AngioTC

**Tabela 1 – Sensibilidade, especificidade e taxa de exames não diagnósticos assumidas no modelo econômico, para cada um dos métodos**

	TE (%)	CPM (%)	EcoStress (%)	AngioTC (%)	EscCa > 0 (%)
Sensibilidade	68 <sup>7</sup>	87 <sup>8,9</sup>	86 <sup>10</sup>	98 <sup>4</sup>	93 <sup>5,6</sup>
Especificidade	77 <sup>7</sup>	81 <sup>11</sup>	84 <sup>10</sup>	85 <sup>4</sup>	43 <sup>5,6</sup>
Taxa de exames não-diagnósticos	17 <sup>12</sup>	0	18 <sup>13</sup>	0 <sup>4</sup>	0

TE: teste ergométrico; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; EcoStress: ecocardiograma de estresse com dobutamina; AngioTC: angiotomografia computadorizada das artérias coronárias; EscCa: escore de cálcio.

cardíaca foi definido como a soma dos valores de AngioTC, suplemento de contraste endovenoso e pós-processamento (Tabela 2). Na estratégia EscCa-AngioTC, assumiu-se um custo de € 80,00 (idêntico ao de uma TC torácica sem contraste)<sup>15</sup> para os doentes que apenas realizaram o EscCa, e de € 207,10 para os que prosseguiram para AngioTC.

Foram incluídos como custos indiretos:

1. custo associado aos achados acidentais no EscCa e AngioTC cardíaca. Assumiu-se que 7% desses exames teriam achados extracardíacos acidentais de significado clínico duvidoso com necessidade de investigação dirigida<sup>16</sup>, tipicamente para avaliação de nódulos pulmonares. Assumiu-se que esses casos obrigariam a uma TC de tórax sem contraste alguns meses mais tarde<sup>17</sup>, com um custo adicional de € 80,00<sup>15</sup>;

2. custo associado às complicações do CAT diagnóstico. Assumiu-se para tal uma taxa de eventos adversos cardiovasculares iatrogênicos *major* (morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) de 0,05%<sup>18</sup> e uma taxa de complicações de acesso vascular requerendo transfusão ou cirurgia de 0,4% (para uma taxa de utilização de acesso radial de 80%)<sup>19</sup>. Para os eventos cardiovasculares *major*, tomou-se como complicação-tipo o infarto agudo do miocárdio<sup>3,20</sup>, cujo custo foi estimado somando o custo do Grupo de Diagnóstico Homogêneo (GDH) de um infarto do miocárdio não fatal sem complicações *major* (€ 3.671,53)<sup>15</sup> ao custo de um mês de incapacidade temporária para o trabalho, para um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* de € 16.100, e assumindo que metade da população avaliada por suspeita de DAC se encontraria em idade ativa. O custo médio de um evento cardiovascular *major* iatrogênico assim estimado totalizou € 4.342. O custo médio de uma complicação de acesso vascular com necessidade de transfusão ou cirurgia foi estimado em € 1.500 (opinião de perito);

3. custo dos falso-negativos. Os custos potenciais de um falso-negativo incluem a repetição de testes para diagnóstico de DAC, a realização de outros exames para diagnóstico diferencial de dor torácica, uma pior Qualidade de Vida e risco acrescido de eventos cardiovasculares devido à não prescrição de terapêutica

médica adequada. Esses custos são particularmente difíceis de avaliar. Utilizando métodos diferentes, estudos prévios estimam que o custo de um falso-negativo seja 1,4 a 6,7 vezes superior ao custo de um falso-positivo<sup>3,20,21</sup>. Assim, optou-se por atribuir aos falso-negativos um custo três vezes superior ao de um falso-positivo (isto é, € 1.818 por cada falso-negativo). No cenário em que se opta por não realizar qualquer exame complementar de diagnóstico assumindo por defeito ausência de DAC (hipótese equacionada para doentes com PPT de 10%), os custos dos falso-negativos foram os únicos custos contabilizados.

Optou-se por não se incluírem, no modelo, os custos das complicações dos exames não invasivos, já que as complicações graves desses testes são muito raras e apenas aumentariam seus custos de uma forma marginal. Também não se incluíram custos potencialmente associados à exposição a radiação ionizante, por se tratar de um modelo de custo-eficácia de curto prazo e devido à grande incerteza quanto aos efeitos da radiação nas doses empregadas nesses exames<sup>22</sup>.

### Análise de sensibilidade

Para avaliar até que ponto os resultados obtidos dependem de algumas das variáveis assumidas, efetuaram-se várias análises de sensibilidade, repetindo os cálculos com pressupostos diferentes dos iniciais, nomeadamente: reduzindo os valores de sensibilidade e especificidade da AngioTC cardíaca para 96% e 81%, respectivamente (limites inferiores dos Intervalos de Confiança de 95% – IC95% – da meta-análise de 53 estudos considerada)<sup>4</sup>; reduzindo o custo da CPM para € 207,10 (isto é, equiparando o custo da CPM ao da AngioTC); reduzindo a taxa de exames inconclusivos do EcoStress para 5%; assumindo um custo nulo para os falso-negativos.

### Resultados

Na Figura 1 estão representados os planos de custo-eficácia das várias estratégias diagnósticas em cada cenário de PPT. De maneira geral, à medida que a PPT aumenta, os custos também aumentam e a percentagem de diagnósticos corretos diminui (devido ao aumento no número de falso-negativos).

**Tabela 2 – Preço dos exames considerados nas diferentes estratégias diagnósticas (valores de Portugal)**

Código <sup>15</sup>	Designação	Preço (€)
40315	Prova de esforço em bicicleta ergométrica ou em tapete rolante com monitorização electrocardiográfica contínua e registo de ECG em cada estádio	36,80
58015	Cintigrafia miocárdica de perfusão em esforço/estresse farmacológico	424,40
40660	Ecocardiografia transtorácica de sobrecarga farmacológica (inclui custo do fármaco)	121,80
16350	AngioTC	(129,40)
16325	TC, suplemento de contraste endovenoso	(62,60)
16345	Pós-processamento	(15,10)
-	Total AngioTC cardíaca (três códigos)	207,10
-	Escore de cálcio	80,00
40820	Cateterismo esquerdo com coronariografia seletiva	585,50

ECG: eletrocardiograma; AngioTC: angiogramia computadorizada das artérias coronárias; TC: tomografia computadorizada.

O valor do euro presentemente: 1 euro = 3,23 reais brasileiros

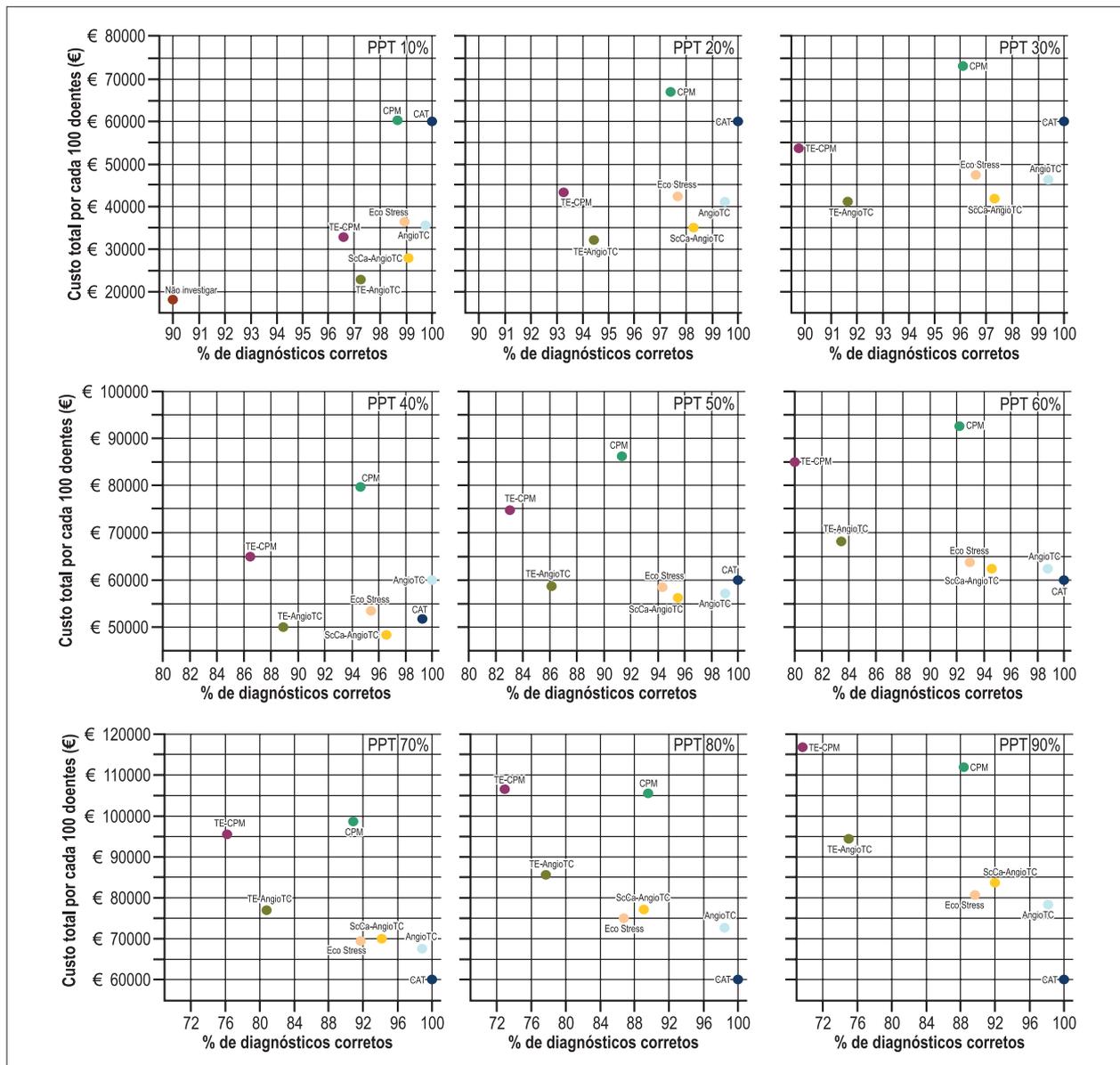


Figura 1 – Planos de custo-efetividade das várias estratégias diagnósticas consoante a probabilidade pré-teste.

A composição dos custos diretos e indiretos é ilustrada na Tabela 3, que simula os resultados esperados ao avaliar-se uma coorte de cem doentes com PPT de 30%.

A Tabela 4 sumariza os resultados de custo-efetividade incremental das várias estratégias diagnósticas em coortes hipotéticas de cem doentes com PPT entre 10 e 90%. Em cada PPT avaliada, as estratégias diagnósticas encontram-se ordenadas por ordem crescente de custos e das respectivas RCEI. Em todos os cenários de PPT, as estratégias diagnósticas TE-CPM, CPM e EcoStress são dominadas por alternativas simultaneamente menos onerosas e mais eficazes. Utilizando o critério de custo-efetividade, a escolha da melhor estratégia diagnóstica dependerá da percentagem de falso-negativos

que se está disposto a aceitar e da disponibilidade para pagar (*willingness to pay*) por cada diagnóstico correto adicional (Figura 2). Por exemplo, utilizando um limiar de € 5.000 por diagnóstico correto adicional, a estratégia preferida seria EscCa-AngioTC para PPT de 10%, AngioTC para probabilidades 20% a 40% e CAT para probabilidades  $\geq$  50%.

#### Resultados da análise de sensibilidade

Com o intuito de avaliar a robustez dos resultados e a influência de vários pressupostos, reformulou-se o modelo, alterando alguns parâmetros, nomeadamente: acuidade diagnóstica da AngioTC, preço da CPM, taxa de exames inconclusivos do EcoStress, e custo dos falso-negativos.

**Tabela 3 – Resultados de custo e efetividade das várias estratégias diagnósticas para cem doentes com probabilidade pré-teste de 30%**

	TE-CPM	TE-AngioTC	CPM	EcoStress	AngioTC	EscCa-AngioTC	CAT
<b>Após testes não-invasivos</b>							
Verdadeiro-positivos	19,2	21,6	26,1	21,2	29,4	27,4	-
Falso-positivos	4,8	3,8	13,3	9,2	10,5	6,0	-
Verdadeiro-negativos	65,2	66,2	56,7	48,2	59,5	64,0	-
Falso-negativos	10,8	8,4	3,9	3,4	0,6	2,6	-
Inconclusivos	0	0	0	18	0	0	-
Angiografias invasivas	24	25,4	39,4	48,4	39,9	33,4	100
Angiografias invasivas normais	4,8 (20%)	3,8 (15%)	13,3 (34%)	21,8 (45%)	10,5 (26%)	6 (18%)	70 (70%)
Diagnósticos corretos (após CAT quando aplicável)	89,2	91,6	96,1	96,6	99,4	97,4	100
<b>Custos</b>							
Em exames não invasivos	€ 23.752	€ 13.475	€ 42.440	€ 12.180	€ 20.710	€ 16.642	-
Em CAT	€ 14.033	€ 14.860	€ 23.069	€ 28.303	€ 23.362	€ 19.543	€ 58.550
Em complicações de CAT	€ 318	€ 337	€ 523	€ 643	€ 530	€ 443	€ 1.327
Em achados acidentais	-	€ 265	-	-	€ 560	€ 560	-
Em falso- negativos	€ 19.693	€ 15.287	€ 7.090	€ 6.261	€ 1.091	€ 4.785	-
Custo total	€ 57.796	€ 44.224	€ 73.122	€ 47.386	€ 46.252	€ 41.973	€ 59.877
Custo por diagnóstico correto	€ 648	€ 483	€ 761	€ 491	€ 465	€ 431	€ 599

TE: teste ergométrico; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; AngioTC: angiotomografia computadorizada das artérias coronárias; EcoStress: ecocardiograma de estresse com dobutamina; EscCa: escore de cálcio; CAT: coronariografia invasiva.

A redução da sensibilidade e da especificidade da AngioTC para 96% e 81%, respectivamente, fez aumentar o custo total e a RCEI das estratégias que incluem a AngioTC. Apesar disso, as estratégias diagnósticas TE-CPM, CPM e EcoStress continuam sendo dominadas, mantendo-se a ordenação de custo-efetividade incremental disposta na Tabela 4, em cada uma das PPT avaliadas.

Equiparando o custo da CPM ao custo da AngioTC (€ 207,10), as estratégias diagnósticas TE-CPM e CPM têm seu custo-efetividade melhorado. No entanto, essas estratégias permanecem dominadas por outros métodos de diagnóstico (menos onerosos e mais eficazes) em todas as PPT consideradas (Tabela 5).

A redução da taxa de exames inconclusivos do EcoStress de 18% para 5% resulta numa melhoria de seus resultados de custo-efetividade sem que, no entanto, esse método deixe de ser dominado por outras estratégias diagnósticas em todas as PPT avaliadas. Comparando, em cada patamar de PPT, a estratégia EcoStress com as estratégias não invasivas dominantes (mais custo-efetivas), a estratégia EcoStress acarretaria um custo acrescido de € 303 a € 2.700 por cada cem pacientes, juntamente de um acréscimo absoluto de falso-negativos de 1,1% a 5,7%.

No modelo em que se assume a ausência de custos indiretos nos doentes com exames falso-negativos, a estratégia TE-AngioTC é a menos dispendiosa em todos os níveis de PPT. No entanto, essa marcha diagnóstica resulta num número considerável de falso-negativos, sobretudo para PPT

intermediárias ou elevadas. A transição para estratégias mais efetivas vai sendo menos onerosa à medida que aumenta a prevalência de DAC obstrutiva (Tabela 6).

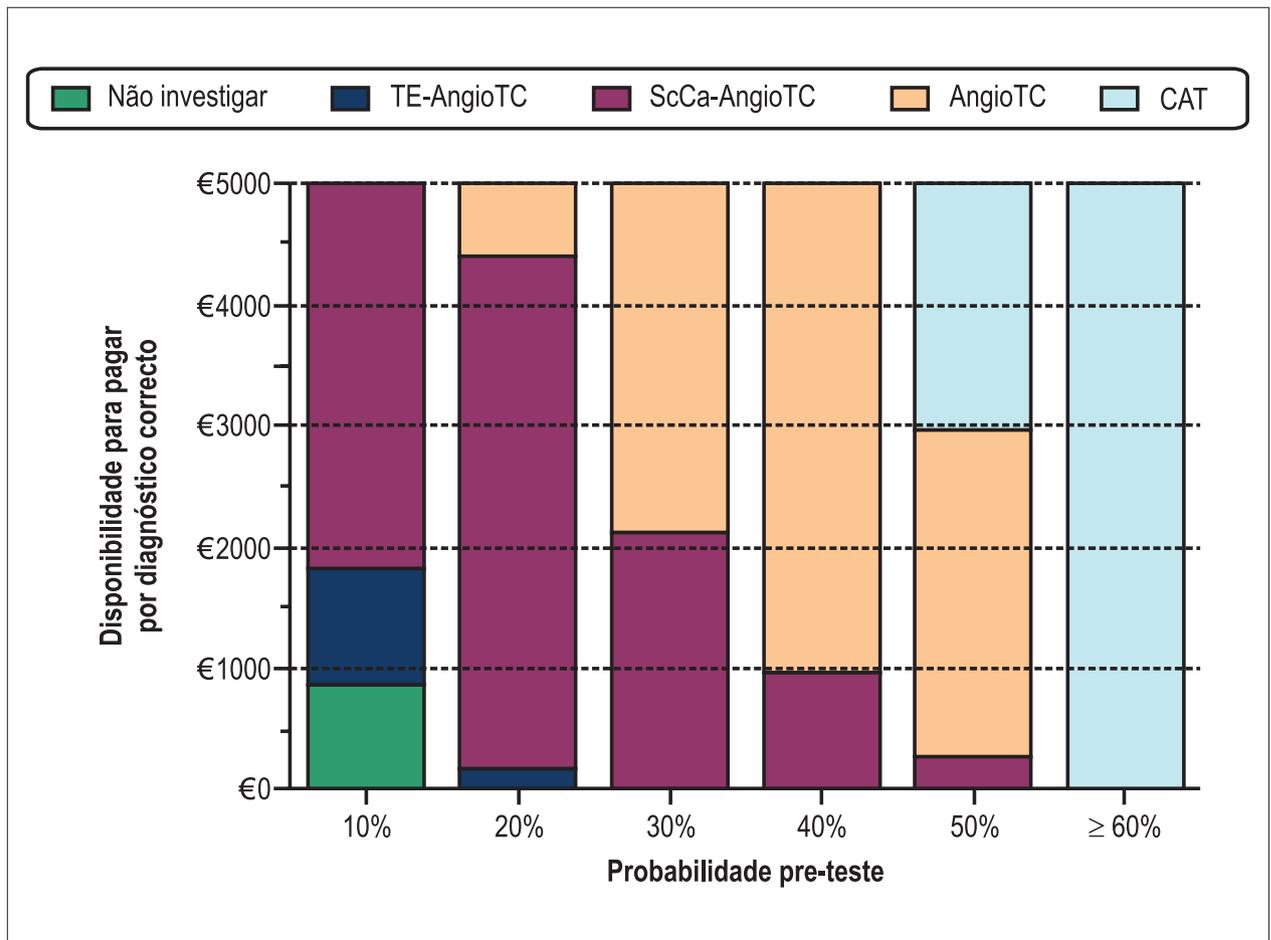
## Discussão

Nos últimos anos, tem havido uma crescente preocupação com a necessidade de se considerarem os custos nas decisões clínicas. As análises de custo-efetividade podem nos ajudar a fazer um uso mais eficiente dos recursos de saúde e a racionalizar a utilização de novas tecnologias, frequentemente mais dispendiosas que suas alternativas. Tanto quanto é do nosso conhecimento, esta é a primeira avaliação de custo-efetividade de várias estratégias diagnósticas de DAC estável no contexto português. Os resultados desta análise indicam que, em Portugal, os algoritmos diagnósticos que incluem a AngioTC cardíaca são os mais custo-efetivos em doentes sintomáticos com suspeita de DAC obstrutiva e PPT ≤ 50%. Em doentes de risco mais elevado (PPT > 50%), o envio direto para CAT parece ser a estratégia mais custo-efetiva. O modelo sugere que os métodos imagiológicos de isquemia (CPM e EcoStress) são mais onerosos e menos eficazes que outras estratégias diagnósticas em todas as PPT consideradas. Quanto aos doentes com PPT ≤ 50%, e no cenário conservador com a disponibilidade para pagar € 1.000 por diagnóstico correto adicional, os resultados de custo-efetividade incremental apontam para a vantagem de preceder a AngioTC por um teste ergométrico nos doentes

**Tabela 4 – Custo-efetividade incremental das várias estratégias diagnósticas em coortes de cem doentes hipotéticos com probabilidades pré-teste entre 10% e 60%. Acima de uma probabilidade pré-teste de 60%, todas as estratégias são dominadas pela estratégia de Coronariografia Invasiva (CAT)**

Probabilidade pré-teste	Estratégia diagnóstica	Custo total (€)	Número de diagnósticos corretos*	Falso-negativos*	RCEI**
10%	Não investigar	18.180	90,0	10,0	-
	TE-AngioTC	24.473	97,2	2,8	€ 874
	EscCa-AngioTC	27.975	99,1	0,9	€ 1.819
	TE-CPM	34.667	96,4	3,6	Dominada
	AngioTC	35.585	99,8	0,2	€ 11.234
	EcoStress	36.338	98,9	1,1	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€ 121.461
	CPM	60.252	98,7	1,3	Dominada
20%	TE-AngioTC	34.349	94,4	5,6	-
	EscCa-AngioTC	34.974	98,2	1,8	€ 162
	AngioTC	40.918	99,6	0,4	€ 4.388
	EcoStress	41.862	97,7	2,3	Dominada
	TE-CPM	46.232	92,8	7,2	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€ 47.397
	CPM	66.687	97,4	2,6	Dominada
30%	EscCa-AngioTC	41.973	97,4	2,6	-
	TE-AngioTC	44.224	91,6	8,4	Dominada
	AngioTC	46.252	99,4	0,6	€ 2.106
	EcoStress	47.386	96,6	3,4	Dominada
	TE-CPM	57.796	89,2	10,8	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€ 22.709
	CPM	73.122	96,1	3,9	Dominada
40%	EscCa-AngioTC	48.972	96,5	3,5	-
	AngioTC	51.585	99,2	0,8	€ 964
	EcoStress	52.910	95,4	4,6	Dominada
	TE-AngioTC	54.099	88,8	11,2	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€ 10.365
	TE-CPM	69.361	85,6	14,4	Dominada
	CPM	79.557	94,8	5,2	Dominada
50%	EscCa-AngioTC	55.971	95,6	4,4	-
	AngioTC	56.919	99,0	1,0	€ 280
	EcoStress	58.434	94,3	6,7	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€ 2.959
	TE-AngioTC	63.975	86,0	14,0	Dominada
	TE-CPM	80.925	82,0	18,0	Dominada
	CPM	85.992	93,5	6,5	Dominada
60%	CAT	59.877	100	0	-
	AngioTC	62.252	98,8	1,9	Dominada
	EscCa-AngioTC	62.970	94,7	5,3	Dominada
	EcoStress	63.958	93,1	6,9	Dominada
	TE-AngioTC	73.850	83,2	16,8	Dominada
	CPM	92.427	92,2	7,8	Dominada
	TE-CPM	92.490	78,3	21,7	Dominada

\* No final da estratégia diagnóstica, isto é, incluindo resultados do CAT quando os exames não invasivos forem positivos ou inconclusivos; \*\* custo incremental por cada diagnóstico correto adicional. RCEI: razão de custo-efetividade incremental ( $\Delta$  custos/ $\Delta$  diagnósticos corretos); TE: teste ergométrico; AngioTC: angiogramografia computadorizada das artérias coronárias; EscCa: escaneamento de cálcio; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; EcoStress: ecocardiograma de sobrecarga.



**Figura 2** – Escolha da estratégia diagnóstica mais custo-efetiva, de acordo com a probabilidade pré-teste e disponibilidade para pagar por diagnóstico correcto. Estabelecido o valor máximo que a sociedade aceita pagar por um diagnóstico correcto adicional, a estratégia que representa o melhor uso desses recursos é aquela que intercepta a linha do valor da disponibilidade para pagar. Por exemplo, para uma disponibilidade para pagar de € 1.500 por diagnóstico correcto adicional, o método escolhido seria teste ergométrico-angiogramia computadorizada quando a probabilidade pré-teste for de 10%; escaneamento de cálcio-angiogramia computadorizada quando a probabilidade pré-teste for de 20% a 30%; angiogramia computadorizada quando a probabilidade pré-teste for de 40% a 50%; e coronariografia invasiva quando a probabilidade pré-teste  $\geq$  60%.

com PPT mais baixa (10%), fazer uma pré-determinação “eliminatória” do EscCa naqueles com PPT 20% a 30% e usar a AngioTC como primeiro exame nos doentes com PPT de 40% a 50%. No cenário mais liberal com a disponibilidade para pagar € 5.000 por diagnóstico correcto adicional, a estratégia preferida seria ScCa-AngioTC para PPT de 10%, AngioTC para probabilidades de 20% a 40% e CAT para probabilidades  $\geq$  50%.

Em última análise, a escolha de um método diagnóstico por critérios de custo-efetividade depende da PPT e da disponibilidade para pagar por diagnóstico correcto adicional. Ao contrário do que sucede nos estudos de custo-efetividade de longo prazo, não existe, neste contexto, um limiar de custo-eficácia comumente aceite (por exemplo: € 30.000/QALY – sigla do inglês *Quality-Adjusted Life-Year*, Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida) que possa servir de referência para a adoção ou rejeição de uma estratégia diagnóstica. Não obstante, um estudo recente sugeriu que, para níveis de prevalência de DAC  $\geq$  30%, os valores de

custo incremental por diagnóstico correcto no modelo de curto prazo são semelhantes aos valores de custo incremental por QALY estimado em modelos de longo prazo<sup>23</sup>. Numa perspectiva mais conservadora, pode se considerar que a disponibilidade da sociedade portuguesa para pagar por diagnóstico correcto adicional será pelo menos  $\geq$  € 1.010, valor correspondente ao somatório dos custos diretos de uma CPM seguida de CAT, uma estratégia diagnóstica bem aceita e frequentemente utilizada em Portugal.

Dos cenários avaliados na análise de sensibilidade, aquele em que se assumem preços iguais para a AngioTC e CPM tem particular importância por se tratar da realidade de alguns países. Mesmo nesse cenário, a CPM permanece uma estratégia dominada (isto é, mais onerosa e menos efetiva), devido ao fato de ter menor acurácia que a AngioTC, sobretudo em termos de sensibilidade. Apenas num cenário (não testado) em que o preço fosse idêntico e a cintilografia tivesse melhor acurácia é que os resultados poderiam ser diferentes.

## Artigo Original

**Tabela 5 – Custo-efetividade incremental das várias estratégias diagnósticas em coortes de cem doentes hipotéticos com probabilidades pré-teste entre 10% e 60%, assumindo preços idênticos para Cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM) e Angiotomografia Computadorizada (AngioTC) das artérias coronárias. Acima de uma probabilidade pré-teste de 60%, todas as estratégias são dominadas pela estratégia Coronariografia Invasiva (CAT)**

Probabilidade pré-teste	Estratégia diagnóstica	Custo total (€)	Número de diagnósticos corretos*	Falso-negativos*	RCEI**
10%	Não investigar	18.180	90,0	10,0	-
	TE-AngioTC	24.473	97,2	2,8	€874
	TE-CPM	26.013	96,4	3,6	Dominada
	EscCa-AngioTC	27.975	99,1	0,9	€1.819
	AngioTC	35.585	99,8	0,2	€11.234
	EcoStress	36.338	98,9	1,1	Dominada
	CPM	38.522	98,7	1,3	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€121.461
20%	TE-AngioTC	34.349	94,4	5,6	-
	EscCa-AngioTC	34.974	98,2	1,8	€162
	TE-CPM	36.766	92,8	7,2	Dominada
	AngioTC	40.918	99,6	0,4	€4.388
	EcoStress	41.862	97,7	2,3	Dominada
	CPM	44.957	97,4	2,6	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€47.397
30%	EscCa-AngioTC	41.973	97,4	2,6	-
	TE-AngioTC	44.224	91,6	8,4	Dominada
	AngioTC	46.252	99,4	0,6	€2.106
	EcoStress	47.386	96,6	3,4	Dominada
	TE-CPM	47.519	89,2	10,8	Dominada
	CPM	51.392	96,1	3,9	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€22.709
40%	EscCa-AngioTC	48.972	96,5	3,5	-
	AngioTC	51.585	99,2	0,8	€964
	EcoStress	52.910	95,4	4,6	Dominada
	TE-AngioTC	54.099	88,8	11,2	Dominada
	CPM	57.827	94,8	5,2	Dominada
	TE-CPM	58.272	85,6	14,4	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€10.365
50%	EscCa-AngioTC	55.971	95,6	4,4	-
	AngioTC	56.919	99,0	1,0	€280
	EcoStress	58.434	94,3	6,7	Dominada
	CAT	59.877	100	0	€2.959
	TE-AngioTC	63.975	86,0	14,0	Dominada
	CPM	64.262	93,5	6,5	Dominada
	TE-CPM	69.025	82,0	18,0	Dominada
60%	CAT	59.877	100	0	-
	AngioTC	62.252	98,8	1,9	Dominada
	EscCa-AngioTC	62.970	94,7	5,3	Dominada
	EcoStress	63.958	93,1	6,9	Dominada
	CPM	70.697	92,2	7,8	Dominada
	TE-AngioTC	73.850	83,2	16,8	Dominada
	TE-CPM	79.778	78,3	21,7	Dominada

\* No final da estratégia diagnóstica, isto é, incluindo resultados do CAT quando os exames não invasivos forem positivos ou inconclusivos; \*\* custo incremental por cada diagnóstico correto adicional. RCEI: razão de custo-efetividade incremental ( $\Delta$  custos/ $\Delta$  diagnósticos corretos); TE: teste ergométrico; EscCa: escore de cálcio; EcoStress: ecocardiograma de sobrecarga; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica.

**Tabela 6 – Custo-efetividade incremental das várias estratégias diagnósticas em coortes de cem doentes hipotéticos com probabilidades pré-teste entre 10% e 90%, assumindo um custo nulo para os falso-negativos. As estratégias dominadas são omitidas**

Probabilidade pré-teste	Estratégia diagnóstica	Custo total (€)	Número de diagnósticos corretos*	Falso-negativos*	RCEI** (€)
10%	TE-AngioTC	19.378	97,2	2,8	-
	EscCa-AngioTC	26.379	99,1	0,9	3.637
	AngioTC	35.221	99,8	0,2	13.052
	CAT	59.877	100	0	123.279
20%	TE-AngioTC	24.157	94,4	5,6	-
	EscCa-AngioTC	31.783	98,2	1,8	1.980
	AngioTC	40.191	99,6	0,4	6.206
	CAT	59.877	100	0	49.215
30%	TE-AngioTC	28.937	91,6	8,4	-
	EscCa-AngioTC	37.187	97,4	2,6	1.428
	AngioTC	45.161	99,4	0,6	3.924
	CAT	€59.877	100	0	24.527
40%	TE-AngioTC	33.717	88,8	11,2	-
	EscCa-AngioTC	42.591	96,5	3,5	1.152
	AngioTC	50.131	99,2	0,8	2.782
	CAT	59.877	100	0	12.183
50%	TE-AngioTC	38.496	86,0	14,0	-
	EscCa-AngioTC	47.995	95,6	4,4	987
	AngioTC	55.101	99,0	1,0	2.098
	CAT	59.877	100	0	4.777
60%	TE-AngioTC	37.581	83,4	16,6	-
	EcoStress	51.435	93,1	6,9	822
	EscCa-AngioTC	53.399	94,7	5,3	1.210
	CAT	59.877	100	0	1.231
70%	TE-AngioTC	48.059	80,4	19,6	-
	EcoStress	54.872	92,0	8,0	588
	CAT	59.877	100	0	623
80%	TE-AngioTC	52.836	77,6	22,4	-
	CAT	59.877	100	0	314
90%	TE-AngioTC	57.615	74,8	25,2	-
	CAT	59.877	100	0	90

\* No final da estratégia diagnóstica, isto é, incluindo resultados do CAT quando os exames não invasivos forem positivos ou inconclusivos; \*\* custo incremental por cada diagnóstico correto adicional. RCEI: razão custo-efetividade incremental ( $\Delta$  custos/ $\Delta$  diagnósticos corretos); TE: teste ergométrico; AngioTC: angiogramografia computadorizada das artérias coronárias; EscCa: score de cálcio; CAT: coronariografia invasiva; EcoStress: ecocardiograma de estresse com dobutamina.

De forma geral, esses resultados estão em linha com as análises realizadas noutros países<sup>17,20,24-29</sup>, que posicionam a AngioTC cardíaca como um método custo-efetivo no diagnóstico ou exclusão de DAC obstrutiva em doentes com probabilidade intermediária. A explicação reside, provavelmente, numa combinação favorável de custo (relativamente acessível) e boa acurácia. Uma melhor acurácia diagnóstica permite simultaneamente aumentar o denominador da equação de custo-efetividade (número de diagnósticos corretos) e diminuir o numerador, com menores custos indiretos com falso-negativos e falso-positivos.

A interpretação desses resultados e a aferição de suas potenciais implicações devem ter em conta vários fatores. Em primeiro lugar, deve se notar que o custo-efetividade das várias estratégias diagnósticas está criticamente dependente de uma adequada seleção dos pacientes. O cálculo da PPT é assumido aqui como um passo central e decisivo na escolha de uma estratégia diagnóstica custo-efetiva. Essa avaliação pode ser feita facilmente e de maneira rápida por meio de escores clínicos bem validados e recentemente calibrados em populações europeias contemporâneas<sup>30</sup>. Em segundo lugar, é

importante realçar que os resultados dessa análise apenas se aplicam a doentes sem DAC conhecida. Esses achados não significam, portanto, que os exames funcionais não são úteis ou custo-efetivos noutros contextos, nomeadamente em doentes com DAC estabelecida, na qual a AngioTC tem um desempenho subótimo e nos quais as questões fundamentais são a presença ou a ausência de isquemia, e sua localização, extensão e gravidade. Mais do que ver esses resultados em termos de vencedores e vencidos, importa conhecer as vantagens e desvantagens dos métodos anatômicos e funcionais nos diferentes contextos. Em terceiro lugar, deve reconhecer-se que o uso exclusivo de métodos anatômicos no diagnóstico de DAC obstrutiva comporta alguns riscos, nomeadamente o de originar revascularizações desnecessárias. No entanto, a CAT nas várias estratégias avaliadas tem uma finalidade diagnóstica e não obrigatoriamente terapêutica (tal como sucedeu no estudo COURAGE)<sup>31</sup> e, apesar de ambas as coronariografias (invasiva ou por TC) fornecerem informação essencialmente anatômica, existe a possibilidade de complementar esta avaliação com a informação funcional fornecida pela Reserva de Fluxo Coronário (FFR), método que se assume hoje como *gold standard* e que demonstrou ele próprio ser custo-efetivo<sup>32</sup>. É possível que, num futuro próximo, a AngioTC permita a avaliação de isquemia por técnicas de perfusão<sup>33</sup> ou de reserva de fluxo coronário virtual<sup>34,35</sup>, mas essa ainda não é uma aplicação estabelecida.

### Limitações

Este trabalho apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um modelo teórico cujos resultados estão dependentes das premissas assumidas como, por exemplo, os valores de sensibilidade e especificidade das várias técnicas que podem, no “mundo real”, ser diferentes dos reportados em estudos internacionais de referência. No que diz respeito à AngioTC, deve se assinalar que sua especificidade depende da PPT devido à diferente prevalência de calcificações coronárias. Ao utilizarmos valores médios, provavelmente subvalorizou-se o custo-efetividade da AngioTC nos doentes com probabilidades pré-teste mais baixas e se sobrevalorizou nos doentes com probabilidades pré-teste mais elevadas<sup>36</sup>. Da mesma forma e como em todas as análises deste tipo, os resultados só são aplicáveis a doentes que possam realizar qualquer um dos exames avaliados (isto é, capazes de fazer esforço físico, sem bloqueio completo de ramo esquerdo, sem insuficiência renal grave e sem alergia ao contraste iodado etc.). Optou-se por não incluir no modelo os custos e benefícios para além da fase diagnóstica (como custos com medicação, revascularizações, internações e eventuais ganhos em QALY), por implicarem maior complexidade e grau de incerteza. No entanto, existe evidência de que o diagnóstico de DAC obstrutiva (vs. falso-negativo) se associa a um

aumento de três QALYs ao longo de um período de 10 anos<sup>3</sup>. Dependendo dos pressupostos assumidos, é possível que uma análise de longo prazo produza resultados significativamente diferentes dos desta análise. Para não tornar a análise demasiado complexa, também não foram consideradas todas as estratégias diagnósticas possíveis, tendo-se optado por modalidades e marchas diagnósticas acessíveis e frequentemente utilizadas. Por outro lado, classificaram-se os exames conclusivos como positivos ou negativos, numa dicotomização que é redutora mais inevitável neste tipo de análise. Finalmente, importa recordar que o custo-efetividade deve ser um dos critérios presentes na decisão clínica, mas não o único. Outros fatores relacionados com o doente ou com o contexto local (disponibilidade, experiência etc.) devem ser tomados em conta na escolha de um método complementar de diagnóstico.

### Conclusão

Os algoritmos diagnósticos que incluem a angiotomografia computadorizada cardíaca são os mais custo-efetivos em pacientes sintomáticos com suspeita de doença coronária estável e probabilidade pré-teste  $\leq 50\%$ . Nesses pacientes, dependendo da probabilidade pré-teste e da disponibilidade para pagar por diagnóstico correto, a angiotomografia computadorizada pode ser usada como teste de primeira linha ou ser reservada a doentes com teste ergométrico positivo/inconclusivo ou escore de cálcio  $> 0$ . Em doentes de risco mais elevado (probabilidade pré-teste  $\geq 60\%$ ), o envio direto para coronariografia invasiva parece ser a estratégia mais custo-efetiva. Em todas as probabilidades pré-teste, as estratégias baseadas em testes de isquemia parecem ser mais onerosas e menos eficazes que as estratégias baseadas em testes anatômicos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Gonçalves PA, Cardim N, Marques H, Ferreira AM. Obtenção de dados e análise estatística: Ferreira AM.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010;4(6):407. e1-33.
2. Patterson RE, Eng C, Horowitz SF, Gorlin R, Goldstein SR. Bayesian comparison of cost-effectiveness of different clinical approaches to diagnose coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(2):278-89.
3. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation.* 1995;91(1):54-65.
4. Ollendorff DA, Kuba M, Pearson SD. The diagnostic performance of multi-slice coronary computed tomographic angiography: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(3):307-16.
5. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):627-34.
6. Budoff MJ, Jollis JG, Dowe D, Min J, Group VCTS. Diagnostic accuracy of coronary artery calcium for obstructive disease: results from the ACCURACY trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):505-8.
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002;106(14):1883-92.
8. Klocke FJ, Baird MC, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1318-33.
9. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J.* 2007;154(3):415-23.
10. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J.* 2009;30(3):278-89.
11. Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia EV, Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(1):135-43.
12. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793-801.
13. Hawthorne KM, Johri AM, Malhotra R, Hung J, Baggish A, Picard MH. Quality assessment in dobutamine stress echocardiography: what are the clinical predictors associated with a non-diagnostic test? *Cardiol Res.* 2012;3(2):73-9.
14. World Health Organization. (WHO). Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. [Accessed in 2012 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/choice/book/en>
15. Serviço Nacional de Saúde. Portaria 839-A/2009 de 31 de julho de 2009. [Acesso em 2013 jul 15]. Disponível em <http://www.dre.pt/cgi/dr/s.exe>
16. Machaalany J, Yam Y, Ruddy TD, Abraham A, Chen L, Beanlands RS, et al. Potential clinical and economic consequences of noncardiac incidental findings on cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(16):1533-41.
17. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology.* 2010;254(3):801-8.
18. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, et al. [Diagnostic heart catheterization]. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(8):475-512. Erratum in *Clin Res Cardiol.* 2008;97(12):925.
19. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009;157(1):132-40.
20. Dewey M, Hamm B. Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2007;17(5):1301-9.
21. Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, Becker CR, Leber AW. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart.* 2012;98(6):460-7.
22. Kaufmann PA, Knuuti J. Ionizing radiation risks of cardiac imaging: estimates of the immeasurable. *Eur Heart J.* 2011;32(3):269-71.
23. Mowatt G, Vale L, Brazzelli M, Hernandez R, Murray A, Scott N, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis and management of angina and myocardial infarction. *Health Technol Assess.* 2004;8(30):iii-iv, 1-207.
24. Ladapo JA, Jaffer FA, Hoffmann U, Thomson CC, Bamberg F, Dec W, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of coronary computed tomography angiography in the evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2409-22.
25. Kreisz FP, Merlin T, Moss J, Atherton J, Hiller JE, Gericke CA. The pre-test risk stratified cost-effectiveness of 64-slice computed tomography coronary angiography in the detection of significant obstructive coronary artery disease in patients otherwise referred to invasive coronary angiography. *Heart Lung Circ.* 2009;18(3):200-7.
26. Amemiya S, Takao H. Computed tomographic coronary angiography for diagnosing stable coronary artery disease: a cost-utility and cost-effectiveness analysis. *Circ J.* 2009;73(7):1263-70.
27. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess.* 2008;12(17):iii-iv, ix-143.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 (NICE). Chest pain of recent onset - assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. NICE clinical guidelines, March 2010. [Accessed in 2013 Nov 7]. Available from <http://publications.nice.org.uk/chest-pain-of-recent-onset-cg95>
29. Genders TS, Ferket BS, Dedic A, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, et al. Coronary computed tomography versus exercise testing in patients with stable chest pain: comparative effectiveness and costs. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1268-75.
30. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1316-30.

## Artigo Original

31. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
32. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J.* 2003;145(5):882-7.
33. Ko BS, Cameron JD, Defrance T, Seneviratne SK. CT stress myocardial perfusion imaging using multidetector CT: a review. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011;5(6):345-56.
34. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1989-97.
35. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA.* 2012;308(12):1237-45.
36. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1469-75.