

Genética Médica: Teste Laboratorial para Diagnóstico de Doenças Sintomáticas

Autoria: Sociedade Brasileira de Genética Clínica

Elaboração Final: 5 de setembro de 2004

Participantes: Raskin S, Perez ABA, Marques-de-Faria AP

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS:

Foram identificadas 2.275 referências a partir de pesquisa bibliográfica realizada na base de dados PubMed (National Library of Medicine). Dentre essas, 1.747 correspondiam a artigos identificados usando os descritores “Genetic tests and review”, 40 artigos foram selecionados pelos descritores “Genetic tests and clinical utility”, 140 usando os descritores “Genetic tests and indication” e 348 pelos descritores “Genetic tests and guidelines”. Nessa busca, foram usados os limites: humanos e língua inglesa, e selecionados os artigos considerados mais importantes para definição das Diretrizes. Também foram identificados artigos científicos sob a forma de diretrizes nacionais e internacionais (“guidelines”), ou ainda, publicações baseadas em consenso ou opiniões de especialistas, pela busca no site da Genetics Societies Home Page¹(D), que tem links com as páginas da Internet das principais sociedades de genética médica do mundo.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Demonstrar a natureza peculiar dos exames laboratoriais que analisam o material genético e suas várias implicações éticas, legais e sociais, justificando a necessidade de que sejam definidas diretrizes que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico quanto à indicação, solicitação, realização e interpretação de exames laboratoriais na área de genética médica e, conseqüentemente, otimizar o cuidado aos pacientes com doenças genéticas, levando em conta as evidências científicas disponíveis na atualidade, de forma crítica e desprovida de interesse, se não aquele que resulte na melhoria do relacionamento e intercâmbio entre médico e paciente.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A última década testemunhou um desenvolvimento significativo na prática da genética médica. O conhecimento aprofundado do genoma humano teve como uma de suas conseqüências o fato de os exames laboratoriais que visam analisar o material genético estarem se tornando mais precisos a cada dia, e com isso cada vez mais utilizados como instrumento de auxílio ao diagnóstico médico.

Podem ser definidos como “teste genético” qualquer exame laboratorial que possibilite a análise de DNA, RNA, cromossomos, proteínas, e certos metabólitos humanos, com o objetivo de detectar genótipos relacionados às doenças genéticas e hereditárias em geral²(D).

Os “testes genéticos” diferem em inúmeros aspectos dos exames rotineiros de análises clínicas. Vários assuntos complexos, geralmente sem grande repercussão quando da decisão de solicitar ou não um teste rotineiro de análises clínicas, passam a tomar vulto quando o objetivo de um exame laboratorial é analisar o genoma humano ou seus subprodutos. Temas como o impacto de solicitar o teste e do seu resultado no âmbito familiar, psicológico, legal, ético e moral são alguns dos que devem ser considerados por ocasião da indicação dos testes genéticos.

Na prática clínica, os exames laboratoriais destinados ao estudo do material genético ou seus subprodutos podem ser divididos em duas categorias principais, com implicações diferentes:

- Testes genéticos pré-natais;
- Testes de pacientes **sintomáticos**;
- Testes de indivíduos assintomáticos com risco potencial de desenvolver sintomas.

Como os testes de indivíduos assintomáticos, também denominados “testes preditivos”, já têm suas próprias diretrizes estabelecidas e publicadas pelo CFM/AMB com auxílio de especialistas da Sociedade Brasileira de Genética Clínica³(D), e os testes genéticos pré-natais serão motivo de uma diretriz própria, nos concentraremos nas diretrizes para os testes de pacientes **sintomáticos**.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS DOS TESTES GENÉTICOS SINTOMÁTICOS

AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O benefício mais óbvio de um teste genético sintomático é a possibilidade de estabelecer um diagnóstico específico e preciso. Por exemplo, em um paciente com sinais de miotonia, um teste positivo para distrofia miotônica elimina outras causas do quadro em questão⁴(B). Os testes genéticos cujos resultados são negativos também são importantes, na medida em que orientam a busca de outras etiologias para explicar a sintomatologia do paciente. Por exemplo, a verificação de que um cariótipo é normal exclui do raciocínio de hipóteses diagnósticas as inúmeras entidades relacionadas às alterações cromossômicas numéricas ou estruturais.

AUXÍLIO À PRECISÃO NO PROGNÓSTICO

Uma das conseqüências imediatas do diagnóstico específico é a possibilidade de uma informação prognóstica mais precisa. No caso de um teste genético para um indivíduo com sinais de doença motora neuronal bulbar, um teste de DNA positivo para a atrofia muscular espinobulbar de Kennedy implica em um prognóstico relativamente melhor, com perspectiva de um curso mais longo, quando comparado, por exemplo, ao de um paciente com esclerose lateral amiotrófica⁵(C).

MELHORA NA QUALIDADE DO ACOMPANHAMENTO E PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DAS DOENÇAS

Como exemplo, na síndrome de Turner, cuja única manifestação clínica em fase pré-puberal pode ser o atraso de crescimento, a confirma-

ção do diagnóstico através de um cariótipo pode orientar a investigação complementar, com justificativa para avaliação cardiológica com ecocardiograma, avaliação da acuidade auditiva, pesquisa de hipotireoidismo e anomalias renais, muitas vezes, sem sintomatologia⁶(C).

POSSIBILIDADE DE ESCOLHA DE QUAIS MEDICAMENTOS SERÃO MAIS ÚTEIS PARA DETERMINADO PACIENTE

O avanço da área de farmacogenômica já nos traz a possibilidade de prescrevermos medicamentos personalizados para cada paciente. Como exemplo desse benefício dos testes genéticos, podemos citar os pacientes com câncer de mama metastático, cujo teste genético positivo para amplificação do proto-oncogene Her-2/neu não só tem valor prognóstico, como também é critério fundamental para a indicação da administração do medicamento Trastuzumab⁷(B).

POSSIBILIDADE DE DETERMINAÇÃO DE ETIOLOGIA NÃO-HEREDITÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS

A situação que melhor ilustra a determinação laboratorial de etiologia genética, porém não-hereditária, é a do exame genético confirmando a hipótese diagnóstica de síndrome de Down por trissomia livre do cromossomo 21. O teste genético em questão (cariótipo) irá dirimir qualquer dúvida diagnóstica, sendo muitas vezes de utilidade não apenas para o médico (diante da importância de tal diagnóstico que é definitivo), mas também para os familiares (que muitas vezes aceitam melhor o diagnóstico frente a um resultado comprobatório). Mais do que isso, o resultado do teste genético possibilitará uma orientação adequada no processo de aconselhamento genético⁸(D).

POSSIBILIDADE DE DETERMINAÇÃO DE ETIOLOGIA HEREDITÁRIA EM PACIENTES, MESMO NA AUSÊNCIA DE OUTROS CASOS FAMILIAIS

Um exemplo da vantagem de oferecer teste genético, para determinados casos aparentemente esporádicos, é o da definição etiológica das ataxias hereditárias. Enquanto muitos pacientes que se apresentam como casos isolados de ataxia têm uma causa adquirida ou não-genética (como alcoolismo, tumor cerebral, esclerose múltipla ou síndrome paraneoplásica), outros podem apresentar ataxia progressiva resultante de uma variedade de distúrbios genéticos específicos. Demonstrou-se que aproximadamente 10% dos casos esporádicos de ataxia serão positivos para o teste dos numerosos tipos de ataxia espinocerebelar de herança autossômica dominante ou para ataxia de Friedreich⁹(C). Portanto, tanto nesta quanto em outras situações clínicas, o médico pode fazer uso de um teste genético laboratorial para investigar se um caso isolado de uma doença pode ou não ter etiologia hereditária, com conseqüências óbvias no aconselhamento genético.

POSSIBILIDADE DE REDUÇÃO DE PROCEDIMENTOS MÉDICOS DESNECESSÁRIOS

Um exemplo é o paciente com a síndrome de Prader-Willi, que apresenta hipotonia neonatal no primeiro ano de vida, e pela presença deste sinal é submetido a uma bateria de exames com resultados normais, incluindo biópsia muscular (geralmente inconclusiva nestes casos), até que a evolução clínica, seguida de um único teste genético, específico para uma determinada região do cromossomo 15, acabe por definir o diagnóstico de síndrome de Prader-Willi¹⁰(D).

MELHORIA DA QUALIDADE DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Ao permitir um diagnóstico preciso e o estabelecimento do padrão de transmissão hereditária, os testes genéticos passam a influenciar de forma definitiva o processo de aconselhamento genético, em especial na definição do risco de recorrência, o que será fundamental para as decisões reprodutivas do indivíduo afetado e/ou de seus familiares¹¹(D).

POSSIBILIDADE DE INÍCIO MAIS PRECOCE DO TRATAMENTO

Para um número considerável de doenças genéticas já há tratamento específico, como as medidas dietéticas e de reposição enzimática para diversos erros inatos de metabolismo, e a confirmação precisa de uma hipótese diagnóstica clínica pode permitir o início mais precoce de tais tratamentos¹²(D).

RISCOS POTENCIAIS DOS TESTES GENÉTICOS PARA PACIENTES SINTOMÁTICOS

INFRAÇÃO DE PRINCÍPIOS ÉTICOS, LEGAIS E MORAIS

É preocupação constante do médico geneticista questionar, buscar e aprimorar práticas para que estes testes sejam feitos única e exclusivamente dentro dos mais rígidos princípios éticos. Três diretrizes básicas podem servir como orientação geral de conduta ética na realização de testes genéticos em pacientes sintomáticos:

- Devido às inúmeras peculiaridades dos testes genéticos e suas repercussões, incentivava-se fortemente a realização de Aconselhamento Genético, antes e após a realização de todos os exames²(D);

- Deve-se proteger a confidencialidade da informação genética. Os resultados dos testes jamais devem estar a disposição para quaisquer outras partes, incluindo empregadores, empresas de seguro, planos de saúde, instituições governamentais, etc¹³(D). Os resultados dos testes genéticos devem ser preferencialmente entregues ao médico solicitante do exame, ou ao próprio paciente, ou seu responsável legal;
- Solicitar sempre ao paciente que leia, compreenda e, se consentir, assinie o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes da realização dos testes genéticos, para preservar inúmeros direitos e deveres, tanto por parte dos pacientes, quanto dos médicos e laboratórios¹⁴(D).

ERROS DE INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Várias doenças são geneticamente heterogêneas, ou seja, um determinado fenótipo pode estar associado a diferentes genótipos. Entretanto, alguns testes são tão específicos que podem deixar de detectar outras alterações genéticas que causam a síndrome que está sendo investigada. Em geral, são pesquisadas as mutações mais frequentes, e é importante que o indivíduo ou sua família sejam informados a respeito. Por exemplo, o principal teste genético comercialmente disponível para diagnóstico laboratorial da doença de Charcot-Marie-Tooth identifica só uma duplicação comum do cromossomo 17p11.2, mas a doença pode ser causada por mutações em outros genes. Assim, um teste genético negativo “para a doença de Charcot-Marie-Tooth” não exclui a possibilidade do paciente ter a doença¹⁵(D).

GERAR ESTRESSE, ANSIEDADE OU DEPRESSÃO

Todo médico que já solicitou um teste genético conhece os efeitos da demora dos resultados nos níveis de tensão e ansiedade do paciente e seus familiares¹⁶(C).

GERAR ESTIGMATIZAÇÃO E DISCRIMINAÇÃO

A possibilidade de estigmatização ou discriminação de indivíduos cujo teste revele alguma alteração genética já é fato conhecido na história da genética médica mundial¹⁷(D) e brasileira¹⁸(C). São grandes também as preocupações dos médicos geneticistas quanto ao risco de discriminação por parte de empresas de seguro de saúde e de vida, bem como de outras instituições públicas e privadas, a partir do resultado de determinados testes genéticos¹³(D).

LIMITAÇÕES TÉCNICAS DE CERTOS TESTES GENÉTICOS

Devido ao fato de os testes genéticos serem relativamente novos, muitos protocolos ainda são considerados de baixa sensibilidade, baixa especificidade, baixo valor preditivo, positivo ou negativo, e ainda de pouca reprodutibilidade¹⁹(D). A validação técnica, analítica, clínica e da utilidade de um dado teste, deve ser sempre levada em conta por ocasião da indicação do mesmo²⁰(D).

REALIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS SEM QUALIDADE²(D)

Talvez mais do que em outras situações nas quais o médico necessita solicitar exames

complementares, quando se trata de testes genéticos, é fundamental que ele procure avaliar profundamente para qual laboratório estará encaminhando seus pacientes. Por todas as complexidades descritas, é evidente que, para um laboratório oferecer testes genéticos sintomáticos, o mesmo deve estar muito bem preparado em todos os aspectos.

Pelas peculiaridades acima descritas, fica óbvio que um laboratório muito bem preparado e experimentado em análises clínicas rotineiras não necessariamente estará apto a oferecer testes de genética, visto que as diferenças pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas são enormes entre testes rotineiros e testes genéticos.

Diante disso, cabe ao médico, com sua experiência e conhecimento da área de saúde, orientar seu paciente na escolha de um laboratório que reúna as melhores condições para a realização desses exames, sendo recomendáveis aqueles que incluam em seus quadros um médico especialista em genética clínica, preferencialmente com habilitação específica para os campos da genética cujos testes são oferecidos por este laboratório, que correspondem às áreas de citogenética, genética bioquímica e molecular.

GERAR FRUSTRAÇÃO POR FALTA DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA A DOENÇA EM QUESTÃO

Como tratamentos efetivos para muitas das condições detectáveis pelos testes genéticos não existem ou não serão disponibilizados a curto prazo, essas lacunas terapêuticas devem ser componentes colocados na balança de benefícios e riscos dos testes genéticos, devido à frustração que pode causar ao paciente ter um diagnóstico

preciso, mas sem perspectiva de cura. Por outro lado, esse aspecto não deve jamais ser supervalorizado, em vista dos inúmeros benefícios dos testes descritos acima e das possibilidades de melhoria da qualidade de vida do paciente a partir de um diagnóstico preciso²¹(D).

DIFICULDADE DE ACESSO AOS TESTES GENÉTICOS NO BRASIL

No Brasil, os grandes avanços da genética nos últimos 50 anos não se transformaram ainda em sinônimo de disponibilidade dos testes genéticos para a grande maioria da população. Como muitos desses testes têm custo e, portanto, o preço final é elevado, apenas um segmento reduzido da população tem acesso a eles. Entretanto, a experiência em outros países demonstra que, com a popularização crescente desses testes, em médio prazo, há uma tendência de redução de custos e preço final²²(D) ²³(B).

Neste contexto, deve-se levar em conta que muitas vezes a realização de um teste genético, o qual quase sempre é feito uma única vez na vida, pode trazer a informação que uma bateria de testes laboratoriais não-genéticos não traria. Um exemplo é o problema da infertilidade por abortos recorrentes causados por translocações cromossômicas em um dos cônjuges. Um simples exame laboratorial genético (cariótipo) detecta esta situação, evitando-se a realização de exames complexos, onerosos e invasivos^{24,25}(D).

Para o segmento da população que não tem condições financeiras para arcar com o preço de um teste laboratorial de genética, o acesso a tais exames ainda é muito restrito. No entanto, para aquela parcela da população que tem cobertura médica através de planos e seguros de saúde,

toda vez que o médico achar por bem solicitar um exame de genética ao seu paciente, e por motivos alheios à sua indicação isto for inviabilizado, o médico deve informar sobre a legislação em vigor, permitindo ao paciente recorrer aos órgãos reguladores competentes, que lhe possibilitem a realização do exame solicitado²⁶⁻³⁰(D).

RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA TESTES GENÉTICOS DE PACIENTES SINTOMÁTICOS

Os testes genéticos sintomáticos devem ser indicados quando o resultado tiver o potencial de ser útil em algum dos aspectos médicos acima citados. Por outro lado, existem riscos associados aos testes genéticos sintomáticos e dificuldade de acessos a estes testes por parte da maioria da população brasileira. É prudente que o médico e seu paciente avaliem estes riscos e os benefícios cuidadosamente, antes de efetuar teste genético, e fundamentem a decisão no conhecimento disponível e apropriado para cada circunstância individual.

Finalmente, é oportuno ressaltar que esta diretriz não tem como objetivo, ao apresentar de maneira imparcial os problemas inerentes a testes genéticos, diminuir o impacto do benefício que os mesmos podem trazer ao binômio médico-paciente. Pelo contrário, as recomen-

dações visam reduzir a probabilidade dos efeitos indesejados dos testes genéticos, para que o peso dos benefícios prevaleça cada vez mais. Para que isto ocorra, uma das premissas é a de que haja um amplo esforço educativo para fazer com que os médicos em geral compreendam o que pode significar o resultado de um determinado teste genético, o qual transcende a mera análise pelo laboratório mais próximo. É importante destacar também que um teste genético não substitui a avaliação clínica e terá sua indicação sempre a ela relacionada. Quando houver critérios clínicos estabelecidos, permitindo uma definição diagnóstica, e a complementação com exames laboratoriais não trazer nenhum dos inúmeros benefícios acima descritos nesta diretriz, a indicação do teste laboratorial pode ser questionada. Assim, é fundamental que o médico sempre solicite tais testes após uma avaliação clínica criteriosa que oriente a indicação do tipo de exame e, principalmente, justifique sua necessidade baseado em pelo menos um ítem no rol de benefícios acima descritos. Além disso, é importante que ele tenha uma noção clara da dimensão da informação que poderá vir a ser obtida com o resultado de um teste genético, bem como de suas eventuais repercussões sobre o paciente e sua família, pois só estando devidamente esclarecido poderá solicitar esses exames laboratoriais de forma racional e ética.

REFERÊNCIAS

1. Genetics Society Home Page. Disponível em URL: <http://www.faseb.org/genetics/>
2. The National Institutes of Health-Department of Energy Working Group on Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Setembro de 1997. Disponível em URL: http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/TFGT_final/
3. Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina – Projeto Diretrizes Testes Preditivos. Disponível em URL: http://www.portalmedico.org.br/diretrizes/100_diretrizes/Testes_Preditivos.pdf
4. Gharehbaghi-Schnell E, Finsterer J, Korschneck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1998; 53:20-6.
5. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newman DS, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997; 49:568-72.
6. Karnis MF, Reindollar RH. Turner syndrome in adolescence. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:303-20.
7. Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, Flora M, Bassano C, Crafa P, et al. HER-2/neu amplification detected by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:1398-403.
8. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:442-9.
9. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51:1666-71.
10. Williams MS. Genetics and managed care: Policy statement of the American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2001; 3:430-5.
11. Aylsworth AS. Genetic counseling for patients with birth defects. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:229-53.
12. Chaves-Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol* 2003; 37:267-74.
13. American Society of Human Genetics. Ad Hoc Committee on Genetic Testing/Insurance Issues. Genetic testing and insurance. *Am J Hum Genet* 1995; 56:327-31.
14. American Society of Human Genetics. Ad Hoc Committee on DNA Technology. DNA banking and DNA analysis: points to consider. *Am J Hum Genet* 1988; 32:781-3.
15. Bird TD. Risks and benefits of DNA testing for neurogenetic disorders. *Semin Neurol* 1999; 19:253-9.

16. Cederholm M, Axelsson O, Sjoden PO. Women's knowledge, concerns and psychological reactions before undergoing an invasive procedure for prenatal karyotyping. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:267-72.
17. Billings PR, Kohn MA, de Cuevas M, Beckwith J, Alper JS, Natowicz MR. Discrimination as a consequence of genetic testing. *Am J Hum Genet* 1992; 50:476-82.
18. Silva RB, Ramalho AS. Risks and benefits of genetic screening: the sickle cell trait as a model in a Brazilian population group. *Cad Saude Publica* 1997; 13:285-94.
19. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002; 347:1867-75.
20. Department of Health and Human Services. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing (SACGT). *Federal Register* 2000; 65:21093-109. Disponível em URL: [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi? dbname= 2000_ register&docid=00-9808-filed.pdf](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=2000_register&docid=00-9808-filed.pdf)
21. Worton R. The American Society of Human Genetics (ASHG). Response to Request for Public Comments on Preliminary Final Recommendations on Oversight of Genetic Testing. 2000.
22. Cabeda JM, Pereira M, Oliveira JM, Estevinho A, Pereira I, Morais S, et al. Advances in the genotyping of thrombosis genetic risk factors: clinical and laboratory implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:235-40.
23. Aknin-Seifer IE, Touraine RL, Lejeune H, Laurent JL, Lauras B, Levy R. A simple, low cost and non-invasive method for screening Y-chromosome microdeletions in infertile men. *Hum Reprod* 2003; 18:257-61.
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guidelines 2003. Disponível em URL: http://www.rcog.org.uk/resources/public/recurrent_miscarriage_no17.pdf
25. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Recommendations for Management of Recurrent Miscarriage 2001. Disponível em URL: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr02-01-01-1.cfm
26. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Lei de Regulamentação do Setor, n° 9.656, de 3 de Junho de 1998. Disponível em URL: http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao_integra.asp?id_original=455
27. Resolução CONSU n.º 10 (publicada no DO n° 211 - quarta feira - 04.11.98) Disponível em URL: http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao_integra.asp?id_original=82
28. Rol de Procedimentos Plano Ambulatorial. Disponível Ler Anexo em URL: <http://www.ans.gov.br/portal/site/roldeprocedimentos/roldeprocedimentos.asp>

29. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM. Disponível em URL: http://www.amb.org.br/cbhpm_3edicao.pdf
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Disponível em URL: <http://www.ans.gov.br/portal/site/home/index.asp>