

## **Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) e a sua aplicação na reprodução humana**

### **Preimplantational genetic diagnosis (PGD) and its application in human reproduction**

DOI:10.34117/bjdv8n6-020

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

#### **Micleiani Brito de Sa**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: micleiani.brito@hotmail.com

#### **Oswaldo Gomes Pereira Junior**

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: osvaldojunior360@gmail.com

#### **Caroline Viana de Sousa**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: vcarolinesousa@gmail.com

#### **Kevilli Andrade dos Santos**

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: keவில்liandrade25@gmail.com

#### **Leidiane Santos Silva**

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: leideanesilva222@gmail.com

#### **Lilian Banhato**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: lilianbanhato@hotmail.com

**Pedro Paulo de Sousa Silveira**

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: pedropssilveira87@gmail.com

**Paulo Brunno Morais Rocha**

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: paulobrunno08@gmail.com

**Wemilly Morgana Coelho Uchôa**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: wemillycoelho@gmail.com

**Jeferson Noslen Casarin**

Biomédico

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: jefersoncasarin@gmail.com

**Wilian Reis Rosário**

Mestrando em biologia microbiana

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: wilianreisr@gmail.com

**Karoline Silva Oliveira**

Enfermeira

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: karoline.so@hotmail.com

**Caroline Amélia Gonçalves**

Doutora em ciências da saúde pela Universidade de São Paulo-USP

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 100, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65903-093

E-mail: caroline.g84@hotmail.com

**RESUMO**

Um dos grandes avanços da medicina reprodutiva dos últimos anos é o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD), essa é uma técnica que nos permite conhecer aspectos da composição genética do embrião antes da sua implantação, usando tecnologias da reprodução humana assistida. Ela se divide em duas categorias que vão evidenciar objetivos e protocolos diversos: O PGD para doenças monogênicas (PGT-M), e o (PGT-A) para detectar as alterações cromossômicas no cariótipo. Diante da importância da técnica, objetiva-se apresentar os benefícios do PGD para a reprodução

humana e seus aspectos éticos. Por meio dos conhecimentos disponíveis, fez-se uma revisão de literatura com intenção de explorar o diagnóstico genético pré-implantacional empregado na reprodução humana. Durante a escolha dos procedimentos de fertilização *in vitro*, primeiro é descoberto o que impossibilita o casal de gestar um filho, só então é estudado e analisado as melhores técnicas para tentar minimizar as chances de falhas no procedimento. Com o desenvolvimento de novas técnicas envolvidas no PGD, futuramente os avanços dos estudos irão permitir o diagnóstico de uma gama de alterações genéticas ainda na fase embrionária.

**Palavras-chave:** diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), doenças genéticas, infertilidade, princípios éticos e reprodução humana.

## ABSTRACT

One of the great advances in reproductive medicine in recent years is Pre-Implantation Genetic Diagnosis (PGD), this is a technique that allows us to know aspects of the genetic composition of the embryo before its implantation, using technologies of assisted human reproduction. It is divided into two categories that will demonstrate different objectives and protocols: PGD for single-gene diseases (PGT-M), and (PGT-A) to detect chromosomal alterations in the karyotype. Given the importance of the technique, the objective is to present the benefits of PGD for human reproduction and its ethical aspects. Based on the available knowledge, a literature review was carried out with the intention of exploring the preimplantation genetic diagnosis used in human reproduction. When choosing *in vitro* fertilization procedures, first it is discovered what makes it impossible for the couple to have a child, only then are the best techniques studied and analyzed to try to minimize the chances of failure in the procedure. With the development of new techniques involved in PGD, future advances in studies will allow the diagnosis of a range of genetic alterations still in the embryonic stage.

**Keywords:** pre implantation Genetic Diagnosis (PGD), genetic diseases, infertility, ethical principles and human reproduction.

## 1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes avanços da medicina reprodutiva dos últimos anos é o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD), que significa fazer um diagnóstico genético do embrião antes da sua implantação no útero materno. A ideia do PDG surgiu em meados dos anos de 1960 por Edwards e Gardner que por intermédio da análise das células dos blastocistos determinaram o sexo de embriões de coelhos (POMPEU; VERZELETTI 2015).

A partir dos anos de 1980 a 1990 com a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), surgiu uma possível hipótese de diagnóstico de doenças genéticas ainda nos embriões, esta técnica permite o estudo de variações genéticas e possíveis alterações cromossômicas no embrião possibilitando

transferência de embriões sem anormalidades cromossômicas ou mutações genéticas para o útero materno (GIRASOLE *et al.*, 2021; POMPEU *et al.*, 2015; DE ARAUJO SCAPIN *et al.*, 2021; WOLFF *et al.*, 2009).

No Brasil, a primeira criança nascida por meio da *FIV* foi Louise Joy Brown em outubro de 1984, desde então o número de procedimentos por reprodução assistida e os resultados positivos só vem aumentando, devido a esse crescente aumento na procura por reprodução assistida começaram a surgir vários conflitos éticos. Os principais conflitos discutidos até os dias de hoje à criopreservação (congelamento de espermatozóides, óvulos e embriões), manipulação, doação, descarte de gametas, sexagem embrionária, útero de substituição, além de dar o direito a casais homoafetivos a ter filhos. (LEITE *et.al.*, 2019; GIRASOLE *et al.*, 2021).

Conforme Junior, (2022), entende-se que técnicas *in vitro* e *in vivo* de eficácia (modelos de doenças) e segurança são necessários para atestar as propriedades de qualquer técnica que venha ser utilizada no processo de cuidado do paciente. O procedimento de PGD é menos invasiva do que diversas técnicas de diagnóstico pré-natal conhecidas como a amniocentese, a cordocentese e a retirada de amostras de células das vilosidades coriônicas (MENDES; COSTA 2013).

Ela se divide em duas categorias que vai evidenciar objetivo e protocolos diversos: O PGD para doenças monogênicas (PGT-M), sua finalidade é detectar possíveis mutações genéticas tais como: talassemia, anemia falciforme, hemofilia e fibrose cística, e a (PGA) que vai detectar alterações cromossômicas no cariótipo como: Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter e Síndrome Edwards mais para que essas avaliações ocorram é preciso que faça uma biópsia embrionária, diferenciando com a escolha do método de tratamento. (ZILLMER *et al.*, 2021; FESAHAAT *et al.*, 2020).

Pelo método de biópsia embrionária a PGD permite aos casais a possibilidade de investigar alterações cromossômicas por meio da reprodução humana assistida, antes mesmo de ser transferido para o útero da paciente, após extrair as células que são submetidas à análise, esse procedimento é eficiente na seleção de embriões e tem sucesso significativo de implantação e aumento nas taxas de crianças nascidas sem nenhum tipo de alteração cromossômica. (ZILMER *et al.*, 2021; VISCONDE *et al* 2021).

A coleta de células para a realização da técnica é feita (1) pela retirada de um ou dois blastômeros do embrião, através de uma pequena dissecção na zona pelúcida, sendo realizada quando o embrião está no estágio de 6 a 8 células. Os blastômeros são analisados no mesmo dia da retirada. (ADIGA *et al.*, 2010; SIMPSON *et al* 2012) (2)

através da coleta de células trofoblásticas do embrião no estágio de blastocisto e (3) através da remoção do 1º e/ou 2º corpúsculos polares, que resultam do processo de meiose no óvulo.

## 2 METODOLOGIA

Por meio dos conhecimentos disponíveis na área da reprodução humana, genética e citogenética, fez-se uma revisão de literatura com intenção de explorar o diagnóstico genético pré-implantacional empregado na reprodução humana. Fez-se uma revisão sobre a técnica PDG, vantagens e desvantagens, principais alterações cromossômicas, aconselhamento genético e princípios bioéticos. As buscas foram realizadas nas bases de dados científicos como Google Acadêmico, MEDLINE (via *PubMed*), *Scielo* e LILACS os descritores realizados nas pesquisas foram: Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD), doenças genéticas, infertilidade e reprodução humana. Foram selecionados artigos em inglês e português publicados entre os anos de 2010 e 2022.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 INDICAÇÕES PARA O USO DO PGD

O PDG é um método indicado para casais que tem consciência do alto risco de que podem gerar filhos com doenças genéticas. Os pacientes que procuram o PDG geralmente são casais portadores ou têm algum filho que possui problema genético, comprovem abortos espontâneos com repetições, relatam falhas na reprodução humana assistida, pacientes acima de 35 anos ou tem diagnóstico confirmado de que podem gerar uma criança com problemas desta natureza (MENDES *et al.*, 2013; ZILLMER *et al.*, 2021).

Hoje está sendo indicado também como ferramenta de terapia gênica, visando à realização de transplante de medula óssea em crianças que não encontram um doador compatível. Desde 1990 o PDG vem sendo eficaz para que casais com doenças genéticas pudessem ter filhos normais (MENDES; COSTA, 2013).

### 3.2 INFERTILIDADE

A American Society for Reproductive Medicine (VIEIRA; OLIVEIRA 2018) define infertilidade como a dificuldade de gestação após um ano mantendo relações sexuais freqüentes ao longo do ciclo menstrual, sem anticoncepção. No Brasil, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a infertilidade como sendo um

problema de saúde pública que afeta de 8 a 15% dos casos de infertilidade em todo o mundo. A infertilidade não pode ser tratada como uma doença comum, pois nem sempre vem seguida de internações, dor ou até mesmo risco de vida, mas, pode desenvolver reações psicológicas, podendo assim ser entendida como diferentes sentimentos, conflitos e sensações.

São muitos os fatores que justificam a infertilidade masculina e feminina. Na mulher, a idade avançada é um fator importante, tendo em vista que, a reserva ovariana diminui cerca de 30% a partir dos 35 anos da mulher, aumentando assim a incidência de abortos repetidos e riscos de anormalidades genéticas, a infertilidade na mulher também está associada ao estilo de vida, distúrbios uterinos e ovulatórios ou até patologias nas tubas uterinas, como: Endometriose, Síndrome dos ovários policísticos (SOP) e malformações anatômicas (tubulares e uterinas). (VISCONDE; SANTOS MENDES 2021).

A Endometriose é uma patologia que afeta de 3 a 20% das mulheres em idade fértil e é caracterizada pelo crescimento do tecido endometrial fora do útero, em locais como ovários, trompas de falópio ou até a bexiga, resultando nos sintomas como dor pélvica severa, dismenorreia e infertilidade. Esta patologia gera uma fibrose que aos poucos encobre os ovários impedindo a liberação do óvulo na cavidade abdominal. Alguns casos podem ser com sintomas de intensidade ou assintomáticos e com localizações diferentes, o que vai depender do grau de acometimento da doença. (DUARTE *et al.*, 2021; TORRES, 2021).

A Síndrome dos Ovários Policísticos comumente chamado de SOP, é um distúrbio hormonal e está relacionado a uma alteração anatômica dos ovários, causando hipertrofia neles. Esta por sua vez, está presente entre 2,2% a 26% de todas as mulheres com idade reprodutiva, tendo como fatores causas genéticas e ambientais, para que a SOP se desenvolva. Com as alterações hormonais essa síndrome causa alguns sinais e sintomas como hirsutismo, irregularidade menstrual e infertilidade (SALLES *et al.*, 2021; DE CARVALHO, 2019).

Fator Tubário são alterações nas trompas que é responsável por 10 a 25% dos casos de infertilidade feminina. Estão entre as principais causas de fator tubário as infecções, traumas de cirurgias além de possíveis corpos estranhos. O Fator uterino compreende todas as alterações anatômicas do útero que podem ser congênitas ou adquiridas, as congênitas conseqüentemente nasceram com a paciente, esse útero não se forma adequadamente, sendo assim possui uma qualidade adequada para recepção de um

embrião. As adquiridas podem ser por meio de infecções que podem trazer seqüelas para a cavidade uterina formando aderências que diminuem o volume da cavidade e torna o endométrio inadequado para implantação embrionária. (NOGUEIRA; 2016).

Vale ressaltar que o endométrio deve estar preparado por hormônios para receber o embrião isso é feito quando ocorre à ovulação, então a produção hormonal de estrogênio e progesterona prepara o endométrio para receber o embrião.

Uma das principais causas de infertilidade masculina é a Varicocele, ou seja, aumentos das veias na parte dos testículos causando um impacto negativo na espermatogênese com isso ocorrem o aumento do fluxo sanguíneo do testículo e conseqüentemente o aumento da temperatura levando a uma menor qualidade e quantidade de espermatozoides. (SELVAM *et al*, 2020; PANNER SELVAM *et al*, 2021). Além da varicocele, a segunda causa de infertilidade masculina está associada aos hábitos de vida, tais como: obesidade, sedentarismo, bebida, tabagismo a falta de atividade física, além das anomalias congênitas, ou seja, o homem já nasce com o defeito na produção dos espermatozoides. (TEIXEIRA; 2018).

### 3.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Um dos grandes aliados do PGD é o aconselhamento genético, que consiste na comunicação do profissional com os indivíduos ou com a família para verificar a probabilidade de uma possível doença genética ou cromossômica. Através da consulta de aconselhamento, ele busca ampliar a compreensão dos indivíduos para que saibam de todas as implicações que vai estar relacionadas à doença genética, mostrar as opções e seus riscos, bem como as conseqüências para a família e o bebê, orientando o mesmo que a medicina atual oferta para terapêutica ou profilaxia, além de ajudar nas decisões sobre o futuro reprodutivo do casal. (COUTINHO *et al*, 2022; LOURENÇO, 2020).

O aconselhamento genético deve ser oferecido para todos os pais que tem algum fator de risco, orientando como lidar com as possíveis alterações genéticas. O aconselhamento se dá em duas fases: quando houver a confirmação do diagnóstico, logo após efetiva-se cálculos dos riscos genéticos e pôr fim a comunicação para uma possível decisão. O PGD é utilizado para identificar alterações ou até defeitos genéticos em embriões que foi gerado por fertilização *in vitro*. (VILAÇA, 2020).

Sequentemente, a biomedicina tem como tarefa trabalhar em conjunto para prevenir e melhorar a saúde, armazenar e coletar material biológico que são usados para análises laboratoriais. Além do seu trabalho em pesquisas e estudos que pode fornecer

dados coletados desde o diagnóstico até uma descoberta científica, para prevenir ou até tratar doenças. (DE ALCANTARA, 2021).

A bioética refere-se a “ética da vida”, é a ciência que tem como finalidade indicar limites de intervenções do homem sobre a vida, os valores de referência racionalmente além de denunciar possíveis riscos de aplicações. (VETTORATO; MÜLLER, 2019).

Sobre a recente Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.294, de 27/05/2021 e as Normas Éticas para a reprodução assistida, é importante enfatizar que o Brasil tem uma regulamentação sobre as normas éticas para a realização da fertilização desde 1992, e desde essa época a técnica já era uma das mais modernas do mundo e com o passar do tempo, a fertilização *in vitro* trouxe um impacto tão grande não só nas taxas de gravidez mais também no conceito familiar. (BARBOSA, 2021).

Hoje, conforme a Resolução nº 2.294/2021, o CFM permite a reprodução independente, gravidez entre casais homossexuais, doação de óvulos além da barriga emprestada. A resolução é importante porque norteia médicos sobre as práticas éticas a serem realizadas. Ainda de acordo com a resolução, os embriões analisados geneticamente não podem ter o sexo revelado ou qualquer outra característica a não ser em casos de doenças que são ligadas ao sexo ou então alterações genéticas que estejam nos próprios cromossomos sexuais, sendo assim permitido revelar o sexo. Um exemplo é a causa de hemofilia, que é muito comum em homens. (BRASIL. Resolução nº 2294/2021).

A Resolução nº 2.294 permite que o PGD analise para evitar doenças genéticas graves nos descendentes, critério avaliado pelo mapeamento genético. No entanto se houver confirmação de defeito, os embriões podem ser descartados ou enviados para pesquisa, mas a decisão deve estar devidamente documentada. (BRASIL. Resolução nº 2294/2021).

A doação tanto dos embriões quanto dos gametas deve ser voluntária, sem fins lucrativos. A confidencialidade deve ser preservada, tanto do doador como do receptor, exceto nos casos de doação entre familiares até quarto grau. A idade limite para a doação é de até 37 para mulheres e até 45 anos para os homens. (FRANCO; SANTOS MENDES, 2019)

O primeiro questionamento quando o assunto é reprodução assistida e bioética, é o que acontece com os embriões. Para a igreja católica a vida começa na concepção, quando o óvulo é fecundado, formando um ser humano. Mas na embriológica a vida



começa na terceira semana de gestação, quando é estabelecida a pessoa humana. (DE BARCHIFONTAINE *et al* 2010; SALES, 2020).

Várias questões que refere status moral do embrião devem ser pensadas pelos pacientes antes de iniciar a reprodução assistida. Uma delas é o destino dos embriões em casos de falecimento de um dos parceiros, descarte, divórcio, abandono por falta de condições de manter os custos da clínica, doações de embriões e gametas ou a utilização do PGD, esses são alguns dos principais embates que surgiram com a utilização dessa tecnologia. (FRANCO *et al* 2019; LEITE, 2014).

#### 4 DISCUSSÃO

Durante o levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos foram encontrados muitos artigos sobre as principais técnicas de tratamentos mais utilizadas na reprodução assistida e os benefícios da técnica PGD para casos de infertilidade. Com os avanços da tecnologia, mais precisamente na área da medicina, alguns daqueles problemas que eram decorrentes na vida de casais puderam ser superados de forma segura, eficiente e muito eficaz.

Durante a escolha dos procedimentos de fertilização *in vitro*, primeiro é descoberto o que impossibilita o casal de gestar um filho, só então é estudado e analisado as melhores técnicas para tentar minimizar as chances de falhas no procedimento, além de solucionar possíveis complicações, entre esses procedimentos está a análise genética do embrião. A análise ajuda a identificar aneuploidias, ou seja, patologias cromossômicas. (ARAÚJO; CARDOSO, 2020)

O PGD vai detectar patologias cromossômicas tais como: translocações, duplicações, aneuploidias deleções, inversões e doenças monogênicas, ou seja, anormalidades genéticas do embrião antes de ser transferido ao útero. Nas translocações, vai ocorrer que umas porções do cromossomo não homólogas sofrem uma quebra e um dos segmentos do cromossomo quebrado se une a uma região quebrada do outro cromossomo. Um exemplo clássico é o que acontece no cromossomo Filadélfia, uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. (POMPEU *et al*, 2015; FONSECA *et al* 2021).

As inversões se caracterizam pela ocorrência da quebra em um cromossomo uni filamentoso isso vai ocorrer durante a interfase e a união em posição que será investigado fragmentos cromossômicos intercalarem no restante do cromossomo. Quando alguma alteração atinge a sua sequência codificante, ocorre comprometimento total ou parcial da sua função proteica. As mutações envolvidas nesses genes seguem um padrão e podem

ser de três tipos: recessivo autossômico, dominante autossômico ou até ligado ao X. (ARAÚJO *et al*, 2020 POMPEU, *et al*, 2015).

São os casos dos casais que não conseguiam obter uma gravidez de sucesso, pois apresentavam infertilidade entre os parceiros, doenças hereditárias dominantes ou até mesmo esterilidade, o que, por conseqüências vinha por impedir que o processo não pudesse ocorrer da forma natural ou dificultava de uma maneira considerável. Com o avanço da ciência, esses e muitos outros dos problemas de gerar um filho foram deixados no passado, graças a grande evolução da Reprodução Humana Assistida (RHA). (SWANSON *et al.*, 2007).

Aqueles embriões que tem números alterados de cromossomos são geralmente inviáveis para que ocorra uma gestação. Às vezes dependendo do cromossomo envolvido, pode até ocorrer um desenvolvimento, porém a criança vai apresentar algumas anormalidades, tais como malformações ou até retardo mental. Temos como exemplo destas anormalidades a Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18) e a Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) (ADIGA *et al.*, 2010; SIMPSON, 2012; HARPER *et al.*, 2012).

O PGD é indicado para mulheres com idade superior a 35 anos, que comprovem falhas repetidas no tratamento de fertilização *in vitro* (abortos), portadores de alterações cromossômicas ou doenças monogênicas ou já terem filhos com alguma anomalia. (SEPÚLVEDA; PORTELLA, 2012). Dessa forma, conseqüentemente a técnica reduz os riscos de abortos espontâneos, aumentando a probabilidade de ter um filho saudável. Os casais que procuram pelo PGD querem evitar o nascimento do filho sem qualquer tipo de alteração, seja ela genética ou cromossômica.

## 5 CONCLUSÃO

Através da presente revisão bibliográfica, foi possível observar que o PGD é visto como uma excelente técnica para a reprodução assistida, mais ainda possui uma ampla discussão ética e opiniões que contradizem. Perante o resultado, o impacto na vida do casal pode causar transtornos psicológicos ao detectar uma gestação com algum tipo de alteração cromossômica.

Atualmente no Brasil, não existe nenhuma lei que trata com especificidade o assunto, que é muito importante para a sociedade mediante ao grande número de casais que enfrentam problemas de infertilidade e que procuram por essa técnica.

Vale salientar que o PGD não aumenta as chances de gravidez em geral, mais possui um vasto leque de aplicações, como no caso do diagnóstico de doenças com manifestações tardias, possibilitando assim a ligação de vários profissionais na área da saúde como, médicos geneticistas, obstetras, embriologistas e o mais recente, biomédico especialista em reprodução humana. Com o desenvolvimento de novas técnicas envolvidas no PGD, futuramente os avanços dos estudos irá permitir o diagnóstico de praticamente todas as alterações genéticas ainda na fase embrionária.

## REFERÊNCIAS

ADIGA S. K. et al. Preimplantation diagnosis of genetic diseases. J. Postgrad. Med., Bombay, v. 56, n. 4, p. 317-320, 2010.

ARAÚJO, nyszanne dias; cardoso, belgathfernandes. a importância do procedimento de pgd-biópsia embrionária para diagnóstico de mutações de origem cromossômica. **TCC-Biomedicina**, 2020.

ARIZA Lúcia (2020) **Ética ordinária**. Examinando o trabalho ético na clínica de fertilidade argentina, Tapuya: Latin American Science, Technology and Society, 3: 1, 303-321, DOI: [.10.1080 / 25729861.2020.180932](https://doi.org/10.1080/25729861.2020.180932).

BARBOSA, Amanda Souza. A LICITUDE DA GESTAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NO BRASIL: ATUALIZAÇÕES A PARTIR DA RESOLUÇÃO CFM Nº 2.294/2021. **Revista Conversas Civilísticas**, v. 1, n. 2, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, Resolução 2.294, publicada em 27 de maio de 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.294-de-27-de-maio-de-2021-325671317>>.

COUTINHO, Henrique Douglas Melo et al. Diagnóstico pré-natal de doenças genéticas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 4023-4043, 2022.

DE ALCANTARA, Patrícia Giselle Almeida et al. O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme The role of biomedicine in diagnosis and genetic counseling in cases of sickle cell anemia. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 56590-56605, 2021.

DE ARAUJO SCAPIN, Beatriz et al. Avanços em testes genéticos pré-implantacionais: revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 15, pág. e 429101523103-e429101523103, 2021.

DE BARCHIFONTAINE, Christian de Paul. Bioética no início da vida. **Revista Pistis Praxis**, v. 2, n. 1, p. 41-55, 2010.

DE CARVALHO, Bruno Ramalho. **Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade**. **FEMINA**, v. 47, n. 9, p. 518-45, 2019.

DUARTE, Amanda Nunes. **Associação entre endometriose e infertilidade feminina: uma revisão de literatura**. **Acta ElitSalutis**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2021.

FESAHAAT, Farzaneh; MONTAZERI, Fateme; HOSEINI, Seyed Mehdi. Teste genético pré-implantação em tecnologia de reprodução assistida. **Revista de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana**, v. 49, n. 5, p. 101723, 2020.

FONSECA, E. A. et al. leucemia linfoblástica aguda philadelphia negativa recaída como philadelphia positiva: relato de caso. **hematology, transfusion and cell therapy**, v. 43, p. s163, 2021.

FRANCO, Maria Luiza; SANTO MENDES, Nathália Barbosa do Espírito. **BIOÉTICA APLICADA A REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA. *Biológica-Caderno do Curso de Ciências Biológicas***, v. 1, n. 1, 2019.

GIRASOLE, Gabriela Emanuelle; APARECIDA SILVA, Rafaella. A importância do diagnóstico genético pré-implantaconal na reprodução humana nos dias atuais. 2021.

JUNIOR, O, G, P, Lima E, S. et al. “The Study of the pharmacokinetic predisposition and in silico metabolism of geraniol”, **International Journal of Development Research**, 12, (03), 54647-54651. 2022.

LEITE, Tatiana Henriques. Análise crítica sobre a evolução das normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 917-928, 2019.

LEITE, Tatiana Henriques; HENRIQUES, Rodrigo Arruda de Holanda. Bioética em reprodução humana assistida: influência dos fatores sócio-econômico-culturais sobre a formulação das legislações e guias de referência no Brasil e em outras nações. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 31-47, 2014.

LOURENÇO, Elizabeth Videira et al. A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DO SUS. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 1, n. 2, p. 8-8, 2020.

MENDES, M. C.; COSTA, A. P. P. Diagnóstica Genética Prevenção, Tratamento de Doenças Genéticas e Aspectos Éticos legais. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, V. 12, N. 3, p. 374- 379 2013.

NOGUEIRA, João Pedro Ferreira. **Resultados das técnicas de reprodução medicamente assistida de segunda linha, FIV e ICSI, na Unidade de Medicina Reprodutiva do CHCB**. 2016. Tese de Doutorado.

PANNER SELVAM, ManeshKumar et al. Protein profiling in unlocking the basis of varicocele-associated infertility. **Andrologia**, v. 53, n. 1, p. e13645, 2021.

POMPEU, Tainã Naiara; VERZELETTI, Franciele Bona. **Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida**. *Reprodução & Climatério*, v. 30, n. 2, p. 83-89, 2015.

SALES, Lilian. Controvérsias sobre o início da vida no STF: em defesa dos direitos de fetos em embriões humanos. **Ciencias Sociales y Religión/Ciências Sociais e Religião**, v. 22, p. e020002-e020002, 2020.

SALLES, Luiza Cáceres; RIBEIRO, Maria Luisa Mendes; COLODETTI, Laudislina. **Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura**. *Femina*, p. 636-640, 2021.

SELVAM, Manesh Kumar Panner; AGARWAL, Ashok. Proteômica do esperma e do plasma seminal: alterações moleculares associadas à infertilidade masculina mediada por varicocele. **The World Journal of Men's Health**, v. 38, n. 4, pág. 472, 2020.

SEPÚLVEDA, Soledad; PORTELLA, Jimmy. Diagnóstico genético preimplantacional: alcances y límites. **Revista peruana de ginecología y obstetricia**, v. 58, n. 3, p. 207-212, 2012.]

SIMPSON, J. L. **Preimplantation genetic diagnosis at 20 years**. Prenat. Diagn., Chichester, v. 30, n. 7, p. 682–695, 2012.

SWANSON, A. et al. Preimplantation genetic diagnosis: technology and clinical applications. **WMJ**, Madison, v. 106, n. 3, p. 145-151, 2007.

TEIXEIRA, Maria Yasmin Paz et al. Componentes do estilo de vida associados à infertilidade masculina. **Nutr. clín. diet. hosp**, p. 179-184, 2018.

TORRES, Juliana Ilky da Silva Lima et al. **Endometriose, dificuldades no diagnóstico precoce e a infertilidade feminina: Uma Revisão**. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e6010615661-e6010615661, 2021.

VETTORATO, Jordana Gabriele; MÜLLER, Nilvane Teresinha Ghellar; DA SILVA, Dejair Hartmann. Bioética: vida humana como objeto de experiência científica. **Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada**, v. 4, n. 7, p. 57-53, 2019.

VIEIRA, Mara Farias Chaves; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de. Protocolo de Atendimento Psicológico em um Serviço de Reprodução Humana Assistida do Sistema Único de Saúde-SUS. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 34, 2018.

VILAÇA, Ana Vitória Idelfonso et al. O ACOMPANHAMENTO PRÉ NATAL E A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA SÍNDROME DE DOWN. **Anais da Mostra Acadêmica do Curso de Fisioterapia**, v. 8, n. 2, p. 63-68, 2020.

VISCONDE, Amanda Jdenaina Mendoza; SANTO MENDES, Nathália Barbosa do Espírito; DA SILVA, Moísa Lucia Pedrosa Corrêa. Técnicas de diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida. **Biológica-Caderno do Curso de Ciências Biológicas**, v. 3, n. 2, 2021.

WOLFF, Philip; MARTINHAGO, Ciro Dresch; UENO, Joji. Diagnóstico genético pré-implantacional: uma ferramenta importante para a rotina de fertilização in vitro. **Femina**, p. 297-303, 2009.

ZILLMER, Ezieli et al. A importância do diagnóstico genético préimplantacional (PGT) para a reprodução humana. 2021.