



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA
VANESSA AMANDA DE ALMEIDA SOUSA

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL NA
REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

Porto Alegre
2023

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA
VANESSA AMANDA DE ALMEIDA SOUSA

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL NA
REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Faculdade de Desenvolvimento
do Rio Grande do Sul - Fadergs como
exigência para obtenção do título de bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Esp. Chaiane Mara Oliveira
Moraes

Porto Alegre

2023

SUMÁRIO

RESUMO	4
1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA	5
3 DESENVOLVIMENTO	6
3.1 HISTÓRICO	6
3.2 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL.....	7
3.2.1 PGT-M.....	9
3.2.2 PGT-A.....	10
3.2.3 PGT-SR.....	10
3.3 TÉCNICA DE BIÓPSIA EMBRIONÁRIA.....	11
3.4 INDICAÇÕES.....	13
3.4.1 IDADE MATERNA AVANÇADA	13
3.4.2 PERDA GESTACIONAL RECORRENTE.....	13
3.4.3 HISTÓRICO DE DOENÇA GENÉTICA NA FAMÍLIA.....	14
3.4.4 FALHAS REPETIDAS DE IMPLANTAÇÃO	15
3.4.5 INFERTILIDADE POR FATOR MASCULINO	15
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR NÚCLEO DO CONHECIMENTO	19

RESUMO

O diagnóstico genético pré-implantacional é uma técnica utilizada na reprodução assistida para avaliar o perfil genético de embriões antes de sua implantação no útero. A técnica é realizada através da biópsia embrionária, e possibilita a identificação de anormalidades cromossômicas e mutações genéticas específicas no embrião, permitindo assim, a seleção de embriões saudáveis para transferência uterina. Esta pesquisa tem como objetivo principal analisar a importância do diagnóstico genético pré-implantacional na reprodução assistida, considerando seus aspectos conceituais, seu histórico, suas indicações e, ainda, detalhar a biópsia embrionária necessária para a sua realização. O estudo foi realizado através de revisão bibliográfica e a busca pela literatura foi iniciada no mês de março de 2023, nas bases de dados Google Acadêmico e PubMed, nos idiomas português e inglês, abrangendo artigos publicados entre os anos de 2015 e 2022. Os resultados desta pesquisa demonstraram a relevância do diagnóstico genético pré-implantacional na detecção de alterações cromossômicas e genéticas que podem comprometer a possibilidade de uma gestação. Isso é importante para aumentar de maneira significativa as taxas de sucesso na concepção de embriões transferidos em tratamentos de reprodução assistida. Além disso, a compreensão do diagnóstico genético pré-implantacional pode contribuir para a tomada de decisões por profissionais de saúde e pacientes, e ainda estimular discussões éticas e científicas relevantes para a área. No entanto, apesar dos benefícios destacados nesta revisão da literatura, é necessário que sejam realizados mais estudos sobre o tema, visto que a biotecnologia evolui constantemente, e com isso, a técnica pode ser sempre melhorada e alternativas podem ser encontradas para contornar suas possíveis limitações.

Palavras-chave: fertilização *in vitro*; diagnóstico pré-implantação; técnicas de reprodução assistida; testes genéticos; biópsia embrionária.

1 INTRODUÇÃO

Em 1978, os pesquisadores Patrick Steptoe e Robert Edwards relataram o nascimento do primeiro bebê concebido através de uma fertilização *in vitro* (FIV) no mundo. Este foi um marco na história da medicina, pois deu início a uma nova área chamada de Reprodução Humana Assistida (RHA), de acordo com Leite (2019).

Conforme os autores Zillmer (2021) e Visconde *et al.*, (2021) a reprodução humana assistida utiliza técnicas altamente especializadas para viabilizar a gestação em mulheres que, por inúmeros fatores, encontram dificuldades para engravidar de forma natural.

As técnicas de reprodução assistida são classificadas de acordo com a sua complexidade, sendo consideradas como de baixa ou alta complexidade. As de baixa complexidade são o coito programado e a Inseminação Intrauterina (IIU). As de alta complexidade são a Fertilização *in vitro* e a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). Algumas técnicas de diagnóstico também são consideradas de alta complexidade (VISCONDE *et al.*, 2021).

De acordo com Zillmer (2021), dentre as técnicas que compreendem a reprodução humana, a biópsia embrionária é a utilizada para a realização do Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGT), do inglês *Preimplantation Genetic Testing*. Este método tem como finalidade detectar alterações genéticas e cromossômicas nas células embrionárias, tornando

possível a seleção exclusiva de embriões saudáveis para a implantação no útero, aumentando assim, as taxas de sucesso do tratamento.

O diagnóstico genético pré-implantacional geralmente é aplicado para detectar alterações cromossômicas e condições mendelianas. Assim, é subdividido em PGT-M, PGT-A e PGT-SR (POMPEU *et al.*, 2015; GIRASOLE *et al.*, 2021).

Segundo Girasole *et al.*, (2021), o PGT-M tem como objetivo identificar doenças monogênicas. Atualmente, há aproximadamente 10.000 doenças genéticas conhecidas que são causadas por mutações em um único gene, sendo alguns exemplos a Fenilcetonúria, a Hemofilia, a Fibrose Cística, a Anemia Falciforme, a Distrofia Muscular de Duchenne, a Surdez Profunda, o Daltonismo, dentre outras.

Enquanto o PGT-M analisa os genes responsáveis por doenças hereditárias, o PGT-A e o PGT-SR analisam as anormalidades cromossômicas (ZILLMER, 2021).

O PGT-A detecta aneuploidias, como a Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter e Síndrome de Edwards. Já o PGT-SR detecta alterações cromossômicas estruturais, como translocações e/ou inversões equilibradas (SA *et al.*, 2022; VISCONDE *et al.*, 2021)

Diante do exposto, o presente trabalho visou abordar a relevância do diagnóstico genético pré-implantacional na reprodução assistida, demonstrando os diversos aspectos que destacam sua importância e seu impacto na concepção de uma nova vida humana, bem como apresentar seu desenvolvimento histórico, suas indicações e detalhar a biopsia embrionária, técnica essencial para a sua realização.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. Revisões narrativas são amplas publicações para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto sobre o ponto de vista teórico e contextual, constituída de análise da literatura publicada em livros, artigos e revistas. Estes artigos possuem um papel fundamental para uma educação contínua, pois permitem que o leitor adquira e atualize os seus conhecimentos sobre um tema específico em um curto período. Esta revisão teve como pergunta norteadora: Qual a importância do diagnóstico genético pré-implantacional na reprodução humana assistida?

A busca pela literatura foi iniciada no mês de março de 2023, nas bases de dados Google Acadêmico e PubMed, nos idiomas português e inglês, abrangendo artigos publicados entre os anos de 2015 e 2022. Foram utilizados os descritores “fertilização *in vitro*,

diagnóstico pré-implantação, técnicas de reprodução assistida, testes genéticos e biópsia embrionária”, utilizando-se os critérios de arranjo e combinação AND e OR, conforme consulta realizada no DecS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde. Foram utilizados como critério de inclusão as publicações que abordavam sobre o tema, relacionando-o a reprodução humana assistida. Por outro lado, foram excluídos os estudos publicados antes de 2015 e que não se relacionavam ao tema apresentado.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 HISTÓRICO

A ideia do diagnóstico genético pré-implantacional teve seu início na década de 1960, quando Edwards e Gardner conduziram uma biópsia em um blastocisto de coelho e realizaram uma análise da cromatina X. Nos anos seguintes, geneticistas que trabalhavam com camundongos, ocasionalmente, conseguiram gerar cromossomos em metáfase a partir de blastômeros. A pesquisa se mostrou tão promissora que a biópsia e a análise de blastômeros em camundongos demonstraram viabilidade para a detecção de distúrbios genéticos monogênicos (SIMPSON *et al.*, 2019).

Ainda conforme Simpson *et al.*, (2019), em 1978 a fertilização *in vitro* ganhou muito destaque, o que acelerou os estudos em animais, como preparação para o PGT em seres humanos.

De acordo com Simpson *et al.*, (2019), a criação da técnica da Reação em cadeia da polimerase (PCR), na década de 1980, viabilizou o diagnóstico genético pré-implantacional em seres humanos, possibilitando a análise molecular de uma única célula.

Segundo Scapin *et al.*, em 1992, Grifo e sua equipe documentaram o primeiro caso de gravidez bem-sucedida após a realização de uma biópsia em um embrião submetido à técnica de PCR para análise dos cromossomos X e Y.

Dez anos depois, Handyside e sua equipe realizaram a amplificação de sequências específicas do cromossomo Y com o objetivo de identificar o sexo de embriões pertencentes a dois casais em risco de transmitir adrenoleucodistrofia e deficiência intelectual ligadas ao cromossomo X (SCAPIN *et al.*, 2021).

O diagnóstico genético pré-implantacional para detecção de anormalidades cromossômicas teve que esperar pelo desenvolvimento de sondas de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) específicas para cromossomos. No Reino Unido, Darrel Griffin obteve

sucesso ao realizar FISH em blastômeros, enquanto nos Estados Unidos, Grifo, em colaboração com Cohen, relatou uma gravidez bem-sucedida após a biópsia de um embrião que passou pelo FISH para cromossomos X e Y. Munne e seu grupo, posteriormente, aplicaram o FISH multicolorido em blastômeros, estabelecendo assim as bases para os modernos testes de aneuploidia no PGT (SIMPSON *et al.*, 2019).

Em 1998, Munne utilizou a FISH para identificar translocações cromossômicas desequilibradas, empregando sondas específicas do ponto de interrupção. E em 2004, Verlinsky também empregou a FISH, mas direcionado para corpúsculos polares, conforme destacado por Simpson *et al.*, (2019).

Com isso, vários grupos começaram a adotar a tecnologia de diagnóstico genético pré-implantacional para testes relacionados a aneuploidias e translocações, através da FISH, e distúrbios genéticos monogênicos por meio da técnica de PCR. Em 2001, uma equipe de pesquisadores liderada por Verlinsky, em Chicago, relatou o primeiro sucesso do PGT utilizando a compatibilidade de antígeno leucocitário humano (HLA) para curar um irmão com anemia de Fanconi. Isso deu origem ao conceito de "*Saviour siblings*", no Brasil conhecido como "bebê medicamento" (PARIKH *et al.*, 2018).

Aprimoramentos na técnica FISH foram realizados ao utilizar várias combinações de sondas para examinar entre 5 e 12 pares de cromossomos. No entanto, a principal limitação da FISH era justamente sua capacidade de testar somente de 5 a 12 pares de cromossomos, quando o genoma humano possui um total de 23 pares de cromossomos (PARIKH *et al.*, 2018).

Ainda conforme Parikh *et al.*, (2018), considerando as limitações no uso da FISH, vários pesquisadores continuaram desenvolvimento de novas tecnologias para aperfeiçoar o PGT, utilizando diferentes técnicas moleculares.

Atualmente as principais técnicas para análise do material biológico utilizadas no diagnóstico genético pré-implantacional são: Reação em cadeia da polimerase (PCR), Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), Sequenciamento de próxima geração (NGS) e técnicas de *microarray*, como Polimorfismo de único nucleotídeo (SNP) e hibridização genômica comparativa por *array* (aCGH) (SCAPIN *et al.*, 2021)

3.2 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

Na técnica de fertilização *in vitro*, seja com ou sem a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a escolha dos embriões mais aptos para a transferência é determinada

com base em suas características morfológicas. No entanto, é importante observar que algumas mulheres não conseguem engravidar mesmo quando embriões de alta qualidade são transferidos. Uma possível explicação para isso é que embriões que parecem normais em termos de sua forma podem, na verdade, possuir um número anormal de cromossomos, o que é conhecido como aneuploidia (CORNELISSE *et al.*, 2020).

Distúrbios monogênicos são condições genéticas resultantes de uma alteração em uma região específica do DNA ou gene único. Essas condições geralmente têm um caráter hereditário, o que significa que casais com antecedentes familiares de um distúrbio genético único têm um risco aumentado de ter filhos que também são afetados pela condição (FESAHATA *et al.*, 2020).

O diagnóstico genético pré-implantacional tem como finalidade analisar o perfil genético de células retiradas de embriões que foram desenvolvidos em laboratório, durante um procedimento de tratamento de reprodução assistida, detectando assim, distúrbios causados por genes únicos, rearranjos estruturais nos cromossomos e aneuploidias (TRAEGER-SYNODINOS, 2016; DE RYCKE *et al.*, 2020).

Essa técnica pode ser empregada como uma forma de diagnóstico pré-natal precoce, com o objetivo de assegurar que a gravidez não seja afetada por uma doença monogênica. Nesse contexto, o diagnóstico genético pré-implantacional apresenta uma vantagem em relação ao diagnóstico pré-natal convencional, pois elimina a necessidade de considerar a interrupção de uma gravidez em andamento que esteja comprometida pela condição genética. (TRAEGER-SYNODINOS, 2016).

O diagnóstico genético pré-implantacional normalmente é utilizado em duas áreas da genética: para identificar anomalias cromossômicas e para detectar condições genéticas de herança mendeliana. Assim, é subdividido em PGT-M, PGT-A e PGT-SR. A escolha de cada subtipo é feita conforme a necessidade de cada casal/paciente (POMPEU *et al.*, 2015; GIRASOLE *et al.*, 2021).

Segundo Girasole *et al.*, (2021) o PGT-M tem como objetivo identificar doenças monogênicas, que são condições genéticas causadas por alterações em um único gene. Atualmente, há aproximadamente 10.000 doenças genéticas conhecidas que são causadas por mutações em um único gene, sendo alguns exemplos a Fenilcetonúria, a Hemofilia, a Fibrose Cística, a Anemia Falciforme, a Distrofia Muscular de Duchenne, a Surdez Profunda, o Daltonismo, dentre outras.

Enquanto o PGT-M analisa os genes responsáveis por doenças hereditárias, o PGT-A e o PGT-SR analisam as anormalidades cromossômicas (ZILLMER, 2021).

O PGT-A detecta aneuploidias, que são alterações cromossômicas no cariótipo, como a Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter e Síndrome de Edwards, dentre outras. Já o PGT-SR detecta alterações cromossômicas estruturais, como translocações e/ou inversões equilibradas. (SA *et al.*, 2022; GIRASOLE *et al.*, 2021; VISCONDE *et al.*, 2021).

O diagnóstico genético pré-implantacional também é recomendado para casais que já têm um filho afetado por uma doença genética. Se essa criança precisar de um transplante e não houver um doador compatível disponível, os pais podem utilizar a RHA para gerar embriões, e através do diagnóstico genético pré-implantacional, selecionar os saudáveis e compatíveis com o filho doente. Nesse contexto, os embriões são referidos como "bebês medicamentos". O PGT para o teste de compatibilidade HLA foi proposto como uma alternativa para criar células e tecidos compatíveis com o irmão doente, e sua principal vantagem está na capacidade de obter informações sobre o embrião antes da implantação, o que permite garantir que apenas embriões compatíveis sejam transferidos para o útero materno (GIRASOLE *et al.*, 2021).

3.2.1 PGT-M

Doenças monogênicas são condições genéticas causadas por uma mutação em uma região específica do DNA ou em um único gene. Estas condições são frequentemente passadas de pais para filhos, tornando casais com histórico familiar de um distúrbio genético único mais propensos a terem crianças portadoras da mesma condição. O PGT-M é utilizado para identificar doenças genéticas hereditárias causada por mutações em um único gene, podendo assim, reduzir o risco de o casal ter um filho com a mesma doença (FESAHATA *et al.*, 2020).

Para conduzir o teste de diagnóstico, primeiro é necessário realizar a biópsia dos oócitos ou dos embriões para obter material para a análise genética. Após a biópsia, o teste é realizado por meio de um estudo de ligação gênica, que se fundamenta na ideia de que o marcador, uma sequência de DNA conhecida, está localizado na mesma região cromossômica que o gene associado à doença. Em outras palavras, o gene mutado e os marcadores polimórficos estudados segregam juntos durante o processo de meiose (VISCONDE *et al.*, 2021; ZILLMER, 2021).

Através desse procedimento, é possível identificar alterações genéticas e cromossômicas nos embriões enquanto eles ainda estão em divisão, antes mesmo de serem transferidos para o útero, e isso é feito sem prejudicar o desenvolvimento embrionário.

Portanto, essa técnica representa um método de diagnóstico pré-natal menos invasivo em comparação com técnicas tradicionais, como a amniocentese e a cordocentese, que apresentam riscos para o desenvolvimento do feto (ZILLMER, 2021).

Segundo Zillmer (2021), o PGT-M também é utilizado na seleção de embriões que apresentem características específicas, como a compatibilidade com um tipo de antígeno leucocitário humano (HLA) necessário para um irmão que precise de um transplante de células-tronco, com o objetivo de criar um potencial doador de medula óssea.

3.2.2 PGT-A

As técnicas de reprodução assistida estão se tornando uma opção de tratamento cada vez mais comum para pacientes que enfrentam problemas de infertilidade. É amplamente reconhecido que as chances de uma mulher conceber com seus próprios óvulos diminuem à medida em que ela envelhece. Esse fenômeno está relacionado ao aumento das taxas de aneuploidia, especialmente a trissomia, que começam a aumentar significativamente após os 35 anos. Isso desempenha um papel considerável na redução observada na taxa de nascimentos vivos à medida que a idade materna avança (BURKS *et al.*, 2021).

Um dos principais objetivos da fertilização *in vitro* é tentar superar esse fenômeno já conhecido, por meio da seleção de embriões. Historicamente, essa seleção tem se baseado principalmente na morfologia, com o objetivo de avaliar e escolher embriões de alta qualidade para posterior transferência. O PGT-A serve como uma opção adicional para escolher quais embriões serão transferidos durante o processo de FIV (BURKS *et al.*, 2021; CORNELISSE *et al.*, 2020).

As informações obtidas por meio do PGT-A desempenham um papel de extrema importância no aconselhamento genético, pois permitem determinar se há pré-embriões euploides durante o ciclo, possibilitando assim a escolha do casal em prosseguir com o tratamento ou considerar outras alternativas, como a utilização de gametas doados (CANTANHEDE, 2020).

3.2.3 PGT-SR

Os rearranjos cromossômicos desempenham um papel significativo na questão da infertilidade. Pessoas que possuem esses rearranjos cromossômicos têm uma probabilidade

reduzida de produzir gametas normais ou equilibrados devido à maneira anormal como os cromossomos se separam durante a meiose (SHETTY *et al.*, 2021).

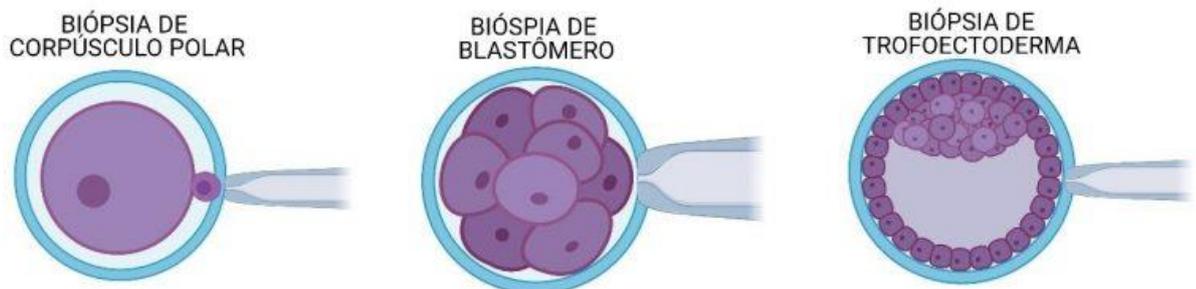
As alterações estruturais nos cromossomos são amplamente conhecidas por causarem gametas desequilibrados, o que, por sua vez, leva à formação de um zigoto não balanceado. Casais que possuem essas alterações cromossômicas geralmente são identificados após experienciarem repetidos abortos espontâneos, o que demonstra a gravidade da situação causada pelos gametas desequilibrados. O PGT-SR é uma opção para casais que têm rearranjos cromossômicos equilibrados, pois permite a seleção de embriões com cariótipos normal antes da implantação, aumentando assim as chances de uma gravidez bem-sucedida (VISCONDE *et al.*, 2021; SIMPSON *et al.*, 2019; SHETTY *et al.*, 2021).

Ao longo do tempo, houve avanços significativos na metodologia do PGT-SR, evoluindo desde o uso do FISH tradicional até o *microarray* e, mais recentemente, o Sequenciamento de próxima geração (NGS). Essas melhorias aumentaram a precisão e a confiabilidade das técnicas, tornando o NGS o método mais utilizado para a triagem cromossômica de embriões (SHETTY *et al.*, 2021).

3.3 TÉCNICA DE BIÓPSIA EMBRIONÁRIA

Para realizar o diagnóstico genético pré-implantacional, o primeiro passo envolve a retirada de material genético por meio da biópsia de oócitos ou embriões. Existem três tipos de células que podem ser utilizados na biópsia, e eles são classificados com base no estágio de desenvolvimento embrionário: biópsia do corpúsculo polar (CP); biópsia dos blastômeros no D3; e biópsia das células do trofoectoderma no D5, conforme representado na Figura 1 (VISCONDE *et al.*, 2021).

Figura 1: Biópsia do CP do ovócito; biópsia de blastômeros e biópsia de células do trofoectoderma.



Fonte: Fertility Medical Group, Disponível em <https://fertility.com.br/tratamentos/pgtdiagnostico-genetico-pre-implantacional/>, Acesso em novembro 2023.

A biópsia do corpúsculo polar envolve a retirada do primeiro e/ou segundo corpúsculo polar que são produzidos durante o processo de meiose no oócito. O procedimento de biópsia dos corpúsculos polares retirados do oócito requer a extração das células por meio da manipulação de uma micropipeta que atravessa a zona pelúcida. O rompimento da zona pelúcida do oócito pode ser feito de forma mecânica, química ou a laser. O método mais comum para enfraquecer a zona pelúcida é o uso de um laser, e esse processo não interfere no desenvolvimento do embrião. A vantagem da biópsia do CP é que não envolve a utilização de células que se tornarão parte do embrião. No entanto, este método só possibilita a detecção de alterações de origem materna, deixando de fora doenças autossômicas dominantes e translocações de origem paterna (GIRASOLE *et al.*, 2021; VISCONDE *et al.*, 2021).

A biópsia de blastômero é conduzida durante o estágio de clivagem, a partir do terceiro dia de desenvolvimento embrionário. Isso é realizado ao criar uma abertura na zona pelúcida, com cerca de 5 µm de largura. Nesse ponto, pode-se observar um deslocamento de células do trofoectoderma onde o laser é aplicado, assegurando um espaço seguro para a realização da biópsia (GIRASOLE *et al.*, 2021).

A biópsia de blastômeros é muito empregada para examinar alterações cromossômicas e avaliar a morfologia dos embriões. No entanto, esse método está sendo substituído pela biópsia do trofoectoderma devido à presença de um número menor de células no momento da extração, o que pode impactar o desenvolvimento do embrião. Além disso, a biópsia dos blastômeros pode levar a resultados falsos positivos para doenças genéticas, uma vez que erros de mitose ocorrem nos primeiros três dias após a fertilização (VISCONDE *et al.*, 2021).

A biópsia do trofoectoderma envolve a retirada de células trofoblásticas no estágio de blastocisto, que ocorre no quinto dia de desenvolvimento embrionário, quando já existem cerca de aproximadamente 72 células no embrião. Hoje em dia, essa técnica de biópsia está se tornando a mais utilizada pelos médicos e está gradualmente substituindo os métodos mencionados anteriormente. Isso ocorre devido à sua capacidade de permitir uma análise mais abrangente das células embrionárias, geralmente envolvendo a coleta de cinco a dez células, resultando em uma quantidade maior de material genético de DNA disponível para análise. A biópsia nesse estágio deve ser realizada com extrema precisão, pois é a última oportunidade de examinar o embrião, ou seja, no quinto dia de desenvolvimento (GIRASOLE *et al.*, 2021).

3.4 INDICAÇÕES

3.4.1 Idade materna avançada

Foi observado que a incidência de anomalias cromossômicas, particularmente aneuploidias, tanto nos oócitos quanto nos embriões, aumenta à medida em que a idade da mulher avança. Considerando que muitas pacientes submetidas a tratamentos de fertilização *in vitro* estão em uma idade mais avançada, o uso do diagnóstico genético pré-implantacional é indicado para esse grupo de mulheres. Pacientes que enfrentaram repetidos insucessos na fertilização *in vitro* podem ter uma proporção de até 57% de embriões com anormalidades genéticas. Além disso, foi descoberto que a porcentagem de oócitos com anomalias cromossômicas, provenientes de mulheres mais velhas, está diretamente relacionada com o número de fracassos na fertilização *in vitro*, juntamente com outros fatores correlacionados. A dificuldade de implantação em ciclos anteriores de fertilização *in vitro* pode ser atribuída à alta prevalência de embriões com anomalias genéticas em tais pacientes (FESAHATA *et al.*, 2020).

Poder escolher um embrião euplóide, que tem maior chance para se fixar no útero, permite controlar o número de embriões transferidos em um ciclo de FIV, o que reduz a probabilidade de gravidez gemelar. Além disso, pesquisas mostraram que quando um embrião euplóide é implantado, a taxa de sucesso na implantação permanece estável, independentemente da idade da mãe (GRECO *et al.*, 2020).

3.4.2 Perda gestacional recorrente

Cerca de 5% dos casais que passam por tratamentos de fertilização *in vitro* enfrentam o desafio das perdas gestacionais recorrentes, que são definidas como a ocorrência de dois ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da vigésima semana de gestação. Essas perdas podem ser atribuídas a causas genéticas, anatômicas, endocrinológicas e imunológicas. No entanto, em mais de 50% dos casos, os métodos de diagnóstico atualmente disponíveis não conseguem identificar os fatores responsáveis por essas ocorrências (GRECO *et al.*, 2020).

O PGT pode ser benéfico para casais que sofrem de perdas gestacionais recorrentes inexplicáveis, uma vez que anormalidades cromossômicas nos embriões podem contribuir para abortos espontâneos. Várias pesquisas que utilizaram testes genéticos em casais com essa

indicação demonstraram uma redução na incidência de abortos espontâneos (GRECO *et al.*, 2020).

3.4.3 Histórico de doença genética na família

Distúrbios de um único gene são condições genéticas resultantes de mutações em regiões específicas do DNA ou em genes particulares. Geralmente, essas condições têm uma natureza hereditária, o que significa que casais com histórico familiar de um distúrbio genético monogênico têm um risco maior de ter filhos afetados por essas condições. Alguns exemplos de distúrbios monogênicos são Anemia Falciforme, Fibrose Cística, Distrofia Muscular de Duchenne, doença de Tay-Sachs, Síndrome do X Frágil e atrofia muscular espinhal (FESAHATA *et al.*, 2020).

Dentro do diagnóstico genético pré-implantacional, o PGT-M é o utilizado para detectar alterações hereditárias. Pode ser indicado tanto para doenças raras quanto para doenças mais comuns. Atualmente, as principais indicações para a aplicação da PGT-M incluem condições como Fibrose Cística e hemoglobinopatias hereditárias, quando se trata de distúrbios autossômicos recessivos. Quando se trata de distúrbios autossômicos dominantes, as indicações mais comuns englobam distrofia miotônica tipo 1, neurofibromatose, doença de Huntington e síndromes de câncer hereditário (DE RYCKE *et al.*, 2020).

O teste de compatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) em embrião pré-implantado é uma indicação excepcional, pois não se relaciona com uma condição patológica. Com o diagnóstico genético pré-implantacional é possível selecionar um embrião que seja compatível com HLA, quando há um irmão já afetado com uma condição genética, que possa necessitar de um transplante de medula óssea no futuro. As células-tronco hematopoiéticas do sangue do cordão umbilical, que podem ser coletadas no nascimento ou posteriormente a partir da medula óssea do bebê medicamento, são utilizadas para realizar o transplante e tratar o irmão afetado. A tipagem HLA é realizada isoladamente em casos nos quais um casal tem um filho com uma condição do sistema hematológico adquirida, como anemia de Fanconi, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) e beta-talassemia. No entanto, a combinação da tipagem HLA com o PGT é mais comum em distúrbios monogênicos, especialmente em casos de imunodeficiências e hemoglobinopatias (DE RYCKE *et al.*, 2020; PEDRO, 2020).

3.4.4 Falhas repetidas de implantação

Conforme Cimadomo *et al.*, (2020), apesar do crescente uso da fertilização *in vitro*, as taxas de sucesso se mantêm estáveis, e aproximadamente 10% das mulheres que passam por este tratamento enfrentam repetidas falhas na implantação do embrião no útero.

Segundo Padvi *et al.*, (2017), a definição de falhas recorrentes de implantação é:

A falha recorrente na implantação é definida como a falha em conseguir uma gravidez clínica após a transferência de pelo menos quatro embriões de boa qualidade em um mínimo de três ciclos frescos ou congelados em uma mulher com idade inferior a 40 anos. Ou quando há falha na fertilização *in vitro* após transferência cumulativa de mais de 10 embriões de alta qualidade. (PADVI *et al.*, 2017, p.739)

Esta condição ainda representa um grande desafio para a medicina, uma vez que pode ter múltiplas causas, como fatores maternos ou embrionários. Os fatores maternos incluem idade, IMC, tabagismo e distúrbios anatômicos. Quanto ao embrião, sabe-se que distúrbios genéticos e morfológicos contribuem para a falha na implantação (CIMADOMO *et al.*, 2020; GRECO *et al.*, 2020).

As pesquisas que investigam possíveis abordagens de tratamento para a falha repetida na implantação têm como principal foco os aspectos relacionados à mãe (como dieta, atividade física e investigação do endométrio) e também ao desenvolvimento embrionário. Diversos procedimentos de diagnóstico estão sendo recomendados com base na experiência clínica dos médicos, considerando possíveis razões para as falhas na implantação. Estes procedimentos incluem a avaliação da cavidade uterina por meio de ultrassom, histeroscopia e biópsia endometrial, bem como a análise do potencial de desenvolvimento embrionário, o que inclui o diagnóstico genético pré-implantacional como uma opção (CIMADOMO *et al.*, 2020).

3.4.5 Infertilidade por fator masculino

Embora a maioria das aneuploidias embrionárias tenha origem materna, algumas podem ser resultantes de espermatozoides com cromossomos desequilibrados. Homens com cariótipos anormais e deleções do cromossomo Y têm uma tendência maior de produzir espermatozoides com desequilíbrio cromossômico. Além disso, vários fatores, como varicocele, quimioterapia, idade e estilo de vida, podem impactar negativamente as divisões meióticas durante a espermatogênese (GRECO *et al.*, 2020).

A taxa de espermatozoides anormais após o exame FISH foi significativamente maior em pacientes com infertilidade masculina (55,8% vs. 15,0%), e a presença de espermatozoides com morfologia anormal estava fortemente associada à taxa de aneuploidia para o cromossomo 17. Portanto, a consideração da PGT-A é recomendada em ciclos de ICSI envolvendo fatores masculinos graves (GRECO *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico genético pré-implantacional é uma técnica utilizada para analisar embriões gerados através da fertilização *in vitro*, visando a implantação, na cavidade uterina, de embriões livres de alterações genéticas ou cromossômicas, aumentando assim as taxas de sucesso do tratamento.

Estas alterações podem ocorrer por hereditariedade, quando um dos pais é portador de alguma doença genética, ou devido à avançada idade materna, o que aumenta o risco de aborto causado por aneuploidia.

Neste contexto, diagnóstico genético pré-implantacional é uma técnica altamente recomendada, pois possibilita a análise dos embriões antes da implantação, aumentando as chances de nascimento de um bebê saudável e diminuindo os riscos de uma gestação tardia.

Desta forma, os resultados desta pesquisa demonstraram a relevância do diagnóstico genético pré-implantacional na detecção de alterações cromossômicas e genéticas que podem comprometer a possibilidade de uma gestação. Isso é importante para aumentar de maneira significativa as taxas de sucesso na concepção de embriões transferidos em tratamentos de reprodução assistida, visto que a maioria dos abortos ocorrem devido a aneuploidias. Em casos de doenças hereditárias, evita a possibilidade de o casal ter que optar por interromper uma gestação em andamento, após a confirmação de uma condição genética. O PGT também é relevante por permitir a seleção de um embrião compatível o HLA de um irmão já nascido, que seja afetado por alguma condição genética, e que possa necessitar de um transplante de medula óssea.

Além disso, o entendimento do diagnóstico genético pré-implantacional pode ajudar profissionais de saúde e pacientes a tomarem decisões informadas, ao mesmo tempo em que promove debates éticos e científicos significativos relacionados a essa área.

No entanto, apesar os benefícios destacados nesta revisão da literatura, é necessário que sejam realizados mais estudos, visto que a biotecnologia evolui constantemente, e com

isso, a técnica pode ser sempre melhorada e alternativas podem ser encontradas para contornar suas possíveis limitações.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BURKS, Channing.; VAN HEERTUM, Kristin; WEINERMAN, Rachel. **The Technological Advances in Embryo Selection and Genetic Testing: A Look Back at the Evolution of Aneuploidy Screening and the Prospects of Non-Invasive PGT.** Reproductive Medicine. V.2. 26-34. 2021.
2. CANTANHEDE, Aline Januzzi. **O diagnóstico genético pré-implantacional e as técnicas de reprodução humana assistida.** 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2020.
3. CIMADOMO, D. *et al.* **Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists.** Human Reproduction. V.36(2). 305-317. 2021.
4. CORNELISSE, Simone. *et al.* **Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation.** Cochrane Database of Systematic Reviews, V.9. Art. No.: CD005291. 2020.
5. DE RYCKE, Martine; BERCKMOES, Veerle. **Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders.** Genes. V.11(8). 871. 2020.
6. FESAHAAT, Farzaneh; MONTAZERI, Fateme; HOSEINI, Seyed Mehdi. **Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology.** Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. V.49(5):101723. 2020.
7. GIRASOLE, Gabriela Emanuelle; SILVA, Aparecida Rafaella. **A importância do diagnóstico genético pré implantacional na reprodução humana nos dias atuais.** 2021. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário Una Campus Betim. Betim. 2021.
8. GRECO, Ermanno. *et al.* **Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today.** International Journal of Molecular Sciences. V.21(12).4381. 2020.
9. 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. N.3. Rio de Janeiro. 2019.

10. PADVI, Namrata. *et al.* **Knowing a cross-talk between embryo and endometrium can help to achieve successful pregnancy outcome in recurrent implantation failure.** International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. V.6(2).739-42. 2017.
11. PARIKH, Firuza Rajesh *et al.* **Preimplantation genetic testing: Its evolution, where are we today?** Journal of Human Reproductive Sciences. V. 11(4).306-314. 2018.
12. PEDRO, Ana Beatriz Rodrigues. **“Bebé-medicamento”:** situações que o podem justificar e aspetos éticos. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade de Lisboa. Lisboa. 2020.
13. POMPEU, Tainã Naiara; VERZELETTI, Franciele Bona. **Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida.** Reprodução & Climatério. V.30. N.2. Curitiba. 2015.
14. SA, Micleiani Brito. *et al.* **Diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) e a sua aplicação na reprodução humana / Preimplantational genetic diagnosis (PGD) and its application in human reproduction.** Brazilian Journal of Development. V.8. N.6. Curitiba. 2022.
15. SCAPIN, Beatriz Araujo. *et al.* **Avanços em testes genéticos pré-implantacionais: revisão de literatura.** Research, Society and Development. V.10. N.15. 2021.
16. SHETTY, Sachin. *et al.* **Preimplantation Genetic Testing for Couples with Balanced Chromosomal Rearrangements.** Journal of Reproduction & Infertility. V.23(3).213-223. 2022.
17. SIMPSON, Joe Leigh; KULIEV, Anver; RECHITSKY, Svetlana. **Oerview of Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD): Historical Perpective and Future Direction.** Prenatal Diagnosis, Methods in Molecular Biology. V.1885. 23-38. 2019.
18. TRAEGER-SYNODINOS, Joanne. **Pre-implantation genetic diagnosti.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology. V.39.74-88. 2017.
19. 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. Juiz de Fora. 2021.
20. ZILLMER, Ezieli. **A importância do diagnóstico genético pré implantacional (PGT) para a reprodução humana.** Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Ciências biológicas) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2021.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR NÚCLEO DO CONHECIMENTO

1. Os textos devem ser digitados em fonte Times New Roman ou Arial, corpo 12, espaço 1,5 entrelinhas, folha tamanho A4 (210mm x 297mm), com margens esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2 cm.
2. Os textos não devem apresentar espaços entre parágrafos, bem como, respeitar o espaço de 1,5 cm no início de cada parágrafo.
3. As indicações com relação a quantidade de palavras devem seguir o tipo de trabalho. Quaisquer necessidades de aumento de palavras, ou formato do material deve ser avisada antes e o material encaminhado para apreciação.
4. **Título:** com no máximo 12 palavras, o título do artigo deve ser claro e objetivo, podendo ser completado por subtítulo (se houver), separado por dois pontos, em negrito, caixa alta e centralizado, no idioma do texto, sem abreviaturas.
5. **Autor(es):** os autores não deverão ser identificados em nenhuma parte do texto do artigo. Para garantir o anonimato e a imparcialidade na avaliação dos textos, a identificação deve ser realizada somente na folha de rosto (sistema double blind peer review). Além disso, cada autor deve comprovar sua participação no desenvolvimento do trabalho. Os trabalhos apenas de revisão não devem ultrapassar 7 autores.
6. **Resumo:** o resumo de conteúdo indicativo do texto deverá ser apresentado no idioma do texto, não devendo ultrapassar 350 palavras, estruturado de forma sistemática, em parágrafo único, apresentando em seu contexto: objetivos, pergunta problema, metodologia e principais resultados. Não é necessário o Resumo em outros idiomas.
7. **Palavras-chave:** o resumo deverá vir acompanhado de, no máximo, 5 palavras-chave no idioma do texto, expressões que representam o conteúdo do texto, inseridas logo abaixo do resumo, separadas por ponto e vírgula e finalizadas por ponto final.
8. **Ilustrações:** gráficos, tabelas, desenhos, mapas etc. devem ser numerados e titulados tão perto quanto possível do elemento a que se refere, indicando sua fonte. Todas as tabelas e figuras que apresentem textos devem ser enviadas em português no corpo do texto. Caso o (s) autor (es) optem pela tradução devem encaminhar as tabelas e figuras em inglês.
9. **Numeração das seções:** as seções do artigo deverão estar estruturadas em introdução, as seções do desenvolvimento, considerações finais e referências. Para a numeração progressiva das seções, o autor deverá observar a NBR 6024:2003, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).
10. **Citações:** As citações devem vir no formato autor (data) quando no texto, ou (AUTOR, DATA), quando no final dos textos. As citações diretas acima de 3

linhas devem vir em recuo de 5 cm, letra 11, espaço simples e apontamento da página em que a citação foi retirada, sem aspas.

11. As **citações longas** (mais de três linhas) devem apresentar recuo de 5 cm da margem esquerda, com letra menor que a do texto utilizado (fonte 11) e sem aspas.
12. As **citações indiretas** devem vir sem aspas. As citações de citações podem utilizar a expressão apud e a obra original a que o autor consultado está se referindo deve ser citada. Para outras informações acerca do uso de citações, o autor deverá consultar a ABNT (NBR 10520:2002). As citações indiretas não devem ser iguais à ideia do autor original da fonte, caso contrário, será considerado plágio.
13. **Referências:** as referências consistem na indicação das fontes bibliográficas utilizadas pelo autor, expressamente mencionadas no texto. Deverão ser apresentadas observando-se rigorosamente a ordem alfabética. As referências bibliográficas deverão ser elaboradas conforme as disposições da NBR 6023:2002, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), somente com elementos essenciais. Pedimos que sejam colocados os nomes completos dos autores, sem abreviações para facilitar a identificação da obra.
14. Título da obra em negrito (seguido de ponto); edição (seguido de ponto); local (seguido por dois pontos); editora (seguido de vírgula); ano da publicação (seguido de ponto); se for o caso indicar o volume ou tomo e finalmente a página da fonte. Todas as citações devem ter a identificação completa no fim do material, no tópico intitulado “Referências”.
15. **Modelo de referência bibliográfica de livro:** SOBRENOME DO AUTOR, Nome do autor. Título em negrito, edição. Local: editora, data da publicação, páginas, volume (nome, número de série), outros elementos que permitam identificar o documento (opcionais).
16. **Modelo de referência bibliográfica de livro disponível on-line:** SOBRENOME DO AUTOR, Nome do autor. **Título em negrito**, edição. Local: Editora, data da publicação, páginas, volume (nome, número de série), outros elementos que permitam identificar o documento (opcionais). Disponível em: (sítio). Acesso em: DD/MM/AAAA.
17. **Modelo de referência bibliográfica de artigo publicado em periódico:** SOBRENOME DO AUTOR, Nome do autor. Título do artigo. Título do periódico em negrito, Local da Publicação, numeração correspondente ao volume e/ou ano, fascículo ou número, paginação inicial e final, data de publicação.
18. **Modelo de referência bibliográfica de artigo publicado em periódico disponível on-line:** SOBRENOME DO AUTOR, Nome do autor. Título do artigo. Título do periódico em negrito, Local da Publicação, numeração correspondente ao volume e/ou ano, fascículo ou número, paginação inicial e final, data de publicação. Disponível em: (sítio). Acesso em DD/MM/AAAA.
19. O texto deve usar negrito apenas para título, subtítulos e nome dos livros (nas referências), o restante deve ser apresentado sem qualquer grifo, negrito ou itálico. Em itálico devem vir apenas palavras em outros idiomas.