



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida[☆]



Tainã Naiara Pompeu* e Franciele Bona Verzeletti

Centro de Universitário Autônomo do Brasil (Unibrasil), Curitiba, PR, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de julho de 2015

Aceito em 7 de setembro de 2015

On-line em 20 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Diagnóstico genético

pré-implantacional

Biópsia

Injeção intracitoplasmática
de espermatozoides

R E S U M O

Introdução: A infertilidade causada por fatores genéticos acomete um grande número de casais que buscam tratamento de reprodução humana assistida. O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) é uma técnica usada durante a reprodução humana assistida que investiga alterações cromossômicas e genéticas em embriões *in vitro* durante diferentes estágios de seu desenvolvimento e seleciona os embriões livres de alterações genéticas para implantação uterina. Três tipos de biópsia podem ser feitos no PGD: dos glóbulos polares, dos blastômeros e do blastocisto, em ordem cronológica de acordo com o desenvolvimento embrionário.

Objetivo: Analisar a aplicabilidade e a relevância da técnica PGD na rotina laboratorial da reprodução humana assistida e revisar sua metodologia.

Método: Revisão de literatura sobre a técnica e os questionamentos éticos envolvidos com o PGD.

Resultados: Os dados existentes atualmente sugerem que não há efeitos deletérios sobre os embriões que sofreram biópsia. No Brasil o PGD é visto como uma ferramenta no auxílio da reprodução humana assistida e apresenta questões éticas ainda em discussão.

Conclusões: O PGD respeita a visão e os valores da sociedade que considera a saúde como um de seus maiores bens.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Pre-implantation genetic diagnosis and application in human reproduction

A B S T R A C T

Introduction: Infertility caused by genetic factors affect a large number of couples seeking treatment assisted human reproduction. The preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a technique used during assisted human reproduction that investigates chromosomal and genetic abnormalities *in vitro* embryos during different stages of development and select

Keywords:

Preimplantation genetic diagnosis

Biopsy

Intracytoplasmic sperm injections

[☆] Estudo conduzido no Centro Universitário Autônomo do Brasil (Unibrasil), Curitiba, PR, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: taipompeu@hotmail.com (T.N. Pompeu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.09.001>

1413-2087/© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

genetic half embryos to the uterine implantation. Three types of biopsy may be performed in PGD: biopsy of polar cells, biopsy of blastomere and biopsy of the blastocyst in chronological order according to embryonic development.

Objective: to analyze the applicability and relevance of the PGD technique on human assisted reproduction laboratory routine and review its methodology.

Method: This article provides an overview on the technical and ethical issues involved with PGD.

Results: Many studies suggest that there is currently no detrimental effects on embryos that underwent biopsy. PGD in Brazil is seen as a tool to aid in the assisted human reproduction and presents ethical issues still under discussion.

Conclusions: The PGD respects the vision and values of the society that considers health as one of its greatest assets.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, a infertilidade é a dificuldade de uma das partes do casal ou da associação de fatores femininos e masculinos em conceber após um ano de relações sexuais regulares sem métodos contraceptivos. A reprodução humana assistida une técnicas que objetivam viabilizar uma gestação para casais que têm dificuldade para ter filhos.^{1,2}

O diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), do inglês *Pre-implantation Genetic Diagnosis*, é um método usado durante a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), do inglês *Intracytoplasmic Sperm Injection*, que permite o estudo de alterações genéticas e cromossômicas no embrião antes da implantação no útero, permite a transferência de um embrião livre de anomalias cromossômicas e mutações genéticas.¹ Muitos casais têm alto risco de passar alterações genéticas para seus descendentes e a interrupção precoce de uma gravidez com essas características pode ser evitada por meio do PGD.³

O PGD é geralmente aplicado em dois segmentos da genética: para diagnóstico de alterações cromossômicas e para detecção de condições mendelianas.³ É recomendado para casais que têm histórico de abortos espontâneos repetidos, pacientes com mais de 35 anos, casais com ciclos de FIV falhos e portadores de rearranjos cromossômicos balanceados.¹

O PGD é indicado porque se mostra eficaz na seleção de embriões com um maior potencial de implantação e aumenta as taxas de crianças nascidas vivas e saudáveis.^{1,2} Pais portadores de rearranjos cromossômicos balanceados normalmente têm histórico de abortos repetidos e um ou mais diagnósticos pré-natais de cariótipos alterados. Nesse caso, o PGD é altamente recomendado.³

A idade materna avançada também pode resultar em anormalidade cromossômica no embrião e, nesse caso, o PGD pode ser usado como *screening* para aneuploidias e melhorar as chances de a criança nascer cromossomicamente normal.³

Foi a partir dos anos 1990 que o PGD passou a ser indicado também para o diagnóstico de doenças genéticas no geral, foi solicitado com maior frequência nos laboratórios e nas

clínicas de reprodução humana assistida e apresentou-se ainda mais vantajoso por evitar abortos terapêuticos e abortos eugênicos,^{4,5} que ocorrem com muita constância em gestações envolvidas com alterações genéticas. Esse método também é procurado por casais que desejam ter bebês com menor predisposição hereditária ao câncer, para diminuir o potencial de risco de câncer em suas famílias, por vezes muito frequente.⁶

O PGD detecta alterações cromossômicas como aneuploidias, translocações, inversões, duplicações, deleções e doenças monogênicas. As aneuploidias são alterações numéricas dos cromossomos, mas não de todos os pares. Um exemplo clássico de aneuploidia é a síndrome de Down, caracterizada pela trissomia do cromossomo 21.⁷

As translocações ocorrem quando dois cromossomos não homólogos sofrem quebras e um dos segmentos cromossômicos se une à região quebrada do outro, como, por exemplo, o que acontece no cromossomo Filadélfia, uma translocação entre os cromossomos 9 e 22.⁷ As inversões caracterizam-se pela ocorrência de duas quebras em um cromossomo unifilamentoso durante a interfase e a união em posição invertida do fragmento cromossômico intercalar ao restante do cromossomo, pode ou não incluir o centrômero.⁷ Duplicação é quando há um fragmento duplicado no cromossomo, faz com que ocorra a repetição dos genes, e deleção é quando ocorre a perda parcial ou total de um pedaço do cromossomo.⁷

Doenças monogênicas, como a anemia falciforme, são aquelas causadas por alteração em um gene. Se alguma alteração atingir sua sequência codificante, sua função proteica torna-se comprometida total ou parcialmente. As mutações que envolvem genes únicos seguem um padrão de herança que pode ser de três tipos: dominante autossômico, recessivo autossômico ou ligado ao X.⁸

Por meio dessa ferramenta de investigação genética também é possível identificar tipos específicos de tecidos no embrião. Isso permite que um casal com um filho que necessita de transplante de tecido específico gere uma criança com células-tronco compatíveis com seu irmão. A compatibilidade é avaliada por meio da tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) e a remoção das células para uso em transplante ocorre no nascimento do irmão compatível sem procedimento invasivo e totalmente indolor, por

meio do cordão umbilical. Essa técnica garante a compatibilidade desejada entre os irmãos, portanto evita-se a interrupção da gravidez pela falta da compatibilidade ou, ainda, a ampliação da família na esperança de que o novo filho seja compatível.⁹

Muitas clínicas da América do Norte oferecem o PGD exclusivamente para que os pais escolham o sexo dos filhos. A maioria dos profissionais condena essa prática e a chama de sexista. Outros argumentam que a seleção é aceitável, especialmente para famílias que desejam balancear os gêneros feminino e masculino nas suas futuras linhagens.⁹

O uso do PGD para a escolha do sexo é proibido em muitos países, incluindo o Brasil.⁹ Contudo, tendo em vista o princípio da beneficência, quando a escolha do sexo do bebê visa a contribuir para a saúde da criança por evitar patologias ligadas aos cromossomos sexuais, essa deverá ser permitida juridicamente e vista como benéfica. A técnica deve ser usada para o bem-estar do ser humano e limitada aos casos com indicação terapêutica.¹⁰⁻¹²

A feitura do PGD dá-se pela extração de uma célula do embrião para biópsia feita por micromanipulação, com microscópio equipado e ferramentas específicas para essa finalidade.^{13,14}

Existem três tipos de biópsias pré-implantacionais. A do blastômero é feita com maior frequência e acontece durante o terceiro dia de desenvolvimento do embrião em cultura, quando esse apresenta de seis a oito células trofoblásticas. Também é possível fazer a biópsia dos corpúsculos polares extraídos do ovócito. Mas essa acontece antes da fertilização, portanto os corpúsculos não carregam as informações genéticas do espermatozoide e limitam a análise aos dados maternos. Outra possibilidade é a de não se detectarem desordens genéticas devido ao *crossing over* que acontece durante a primeira divisão reducional (meiose I).¹⁵ O terceiro tipo de biópsia acontece no 5º dia de desenvolvimento, em fase de blastocisto, quando o embrião já apresenta entre 32 e 64 células. A biópsia do blastocisto é a que apresenta as melhores taxas de sucesso para implantação, principalmente porque permite a análise de um maior número de células.¹³⁻¹⁵

A hibridização fluorescente *in situ* (Fish) é o principal método usado na análise das células e detecta de 81% a 87% dos embriões anormais.⁶ Permite a análise de cinco a 12 dos 23 pares cromossômicos (22 pares de cromossomos autossomos denominados com números de 1 a 22 e o par sexual X e Y), mas mostra-se limitada. Uma nova técnica chamada *comparative genomic hybridization* (CGH) permite a análise de todo o genoma e para analisar uma alteração específica de um gene usa-se a reação em cadeia da polimerase (PCR).^{1,3}

A relevância deste estudo está em mostrar a profissionais e interessados uma avaliação geral do PGD, já que muitos casais apresentam risco de transmissão de doenças genéticas hereditárias. Por ser uma excelente opção de diagnóstico, tornam-se necessários estudos que analisem sua eficiência e limitações constantemente, a fim de fornecer aprimoramento e clareza a seu processo. O objetivo do trabalho é analisar a aplicabilidade e a relevância da técnica PGD na rotina laboratorial da reprodução humana assistida e revisar sua metodologia.

Método

Por meio do levantamento dos conhecimentos disponíveis na área da genética, citogenética e reprodução humana, fez-se revisão de literatura com intenção de detalhar o método de diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) empregado na reprodução humana assistida. Fez-se revisão sobre a técnica, seus preceitos éticos e morais, suas vantagens e desvantagens e sua relevância para a rotina laboratorial da reprodução humana assistida. Foram usados artigos e dissertações publicados em biblioteca virtual Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) com as palavras-chave *preimplantation genetic diagnosis*, *preimplantation genetic diagnosis ethics*, *preimplantation genetic diagnosis review*, além de consulta de protocolos em sítios governamentais e de vigilância sanitária.

Todo material relevante ao assunto com menos de 20 anos foi levado em consideração, incluindo a literatura de base e artigos focados nos tipos de biópsia pré-implantacional. Artigos que não têm PGD como principal técnica descrita ou que mantinham como foco a doença diagnosticada foram excluídos da pesquisa.

Revisão de literatura

Na medicina moderna existem diversas tecnologias que colaboram diretamente para o desenvolvimento da reprodução humana assistida. A infertilidade é causada por diversos fatores, que podem ser absolutos ou relativos.^{15,16} Na esterilidade o único recurso é o auxílio da reprodução humana assistida. Na hipofertilidade os fatores sociais estão muito envolvidos, especificamente a alteração de papéis da mulher e do homem, que acarreta uma maternidade tardia.^{15,17}

A ideia de um diagnóstico genético pré-implantacional surgiu ainda nos anos 1960, quando Edwards e Gardner determinaram o gênero de embriões de coelhos por meio da análise de células do blastocisto.¹⁷ Apenas a partir dos anos 1980 e 1990, com a FIV e a ICSI, surgiu a hipótese de diagnóstico de doenças genéticas nos embriões *in vitro*.¹⁸ Atualmente, os médicos e profissionais da área têm predileção pela ICSI,¹⁹ pois a técnica reduz a possibilidade de contaminação do material em análise já que apenas um espermatozoide previamente selecionado é injetado no óvulo, evita-se contato de material genético externo. Já na FIV, um número muito grande de espermatozoides entra em contato com o óvulo. Portanto, as chances de falha no processo durante uma ICSI são menores.¹⁵

Durante as primeiras semanas do desenvolvimento embrionário humano, alterações cromossômicas numéricas são comuns e representam uma das principais causas de aborto no primeiro trimestre de gestação. Uma das grandes vantagens apresentadas pelo PGD é evitar um possível aborto, no caso de diagnóstico genético adverso. A perda de um feto é muito mais impactante para a gestante do que a perda de um embrião com características genéticas alteradas.¹⁷

A incidência de anomalias cromossômicas em abortos espontâneos, segundo estudo de Vieira e Ferreira (2013),²⁰ identificou as trissomias como principal causa de abortamento espontâneo, a trissomia do cromossomo 16 a mais

incidente. Ainda segundo Vieira e Ferreira (2013), as poliploidias são a segunda causa de abortamento e as monossomias aparecem em terceiro. As alterações estruturais e os mosaicismos cromossômicos têm menor incidência e representam juntas pouco mais de 5% dos casos.²⁰

Os testes de diagnóstico pré-natal são ainda os mais usados pela medicina para a monitoração de doenças genéticas. Esses testes são capazes de detectar anomalias no feto apenas durante a gestação. São testes indispensáveis, pois permitem o planejamento do tratamento para o embrião afetado e o aconselhamento genético correto.^{17,21,22}

Para um diagnóstico mais precoce do que dos exames pré-natais é obrigatório que o casal esteja fazendo um tratamento de fertilização, o que torna possível a feitura do PGD por meio de uma biópsia embrionária antecedente à implantação uterina para detecção de alterações genéticas sem que o procedimento altere o potencial de desenvolvimento do embrião analisado. Diante de diversos estudos, afirma-se que o PGD reduz em 95% o risco de descendência de determinada doença genética do casal portador.¹⁸

Existem três tipos celulares que podem ser usados no diagnóstico genético pré-implantacional e são classificados cronologicamente de acordo com o desenvolvimento embrionário: a biópsia em óvulos por meio do primeiro ou segundo glóbulos polares (cerca de 12 horas após implantação); a biópsia dos blastômeros no terceiro dia de desenvolvimento do embrião (na qual se discute o uso de um ou dois blastômeros); e a biópsia do blastocisto no quinto dia de desenvolvimento (por meio da análise do trofoectoderma). A técnica aplicada é a mesma para os três tipos celulares.^{17,18}

A abertura da zona pelúcida é obrigatória em qualquer uma das fases escolhidas e pode ser feita por três métodos diferentes: pelo ácido de Tyrode, que é uma solução de ação química; pelo método mecânico com a dissecação parcial tridimensional da zona pelúcida; ou a *laser*, considerada a melhor técnica, devido ao maior controle e à facilidade de feitura que o aparelho de 1.480 nm de diodo proporciona. Ele não faz contato direto e é totalmente comandado por computador, o que garante precisão, foco e alinhamento dos embriões.¹⁵

A biópsia do corpúsculo polar dá-se pela abertura da zona pelúcida e o corpúsculo polar é aspirado por uma micropipeta. Essa técnica permite apenas o diagnóstico de problemas de origem materna, exclui doenças autossômicas dominantes e translocações herdadas de forma paterna, pois o fenótipo é expresso da mesma maneira por heterozigotos e homozigotos. Esse modelo de biópsia é muito usado nos EUA para a detecção de aberrações cromossômicas numéricas e doenças monogênicas passadas de mãe para filho.¹⁷

A maioria dos ovócitos encontra-se na metáfase II e os corpúsculos polares são removidos em sequência e analisados separadamente para que ocorra a recombinação gênica entre cromossomos homólogos com genótipo heterozigoto.¹⁸ A expulsão do primeiro corpúsculo polar ocorre na primeira divisão meiótica e, por isso, contém os cromossomos presentes no ovócito.¹⁶ Sua retirada precisa acontecer somente depois de sua completa separação do oolema. Seu ponto positivo sobre as outras biópsias é que nenhuma célula é retirada diretamente do embrião, apesar de não existirem estudos que comprovem diferença de potencial de implantação em comparação com outras técnicas.^{17,18}

A biópsia em estágio de clivagem é a mais usada na Europa e demais países e acontece no terceiro dia de desenvolvimento do embrião, quando esse apresenta entre seis a oito células. Todos os seus blastômeros são pluripotentes e essa característica mantém o crescimento do embrião regulado e evoluindo normalmente.^{13,14} Retiram-se uma ou duas células do embrião para biópsia. As taxas de erros mitóticos acontecem durante os três primeiros dias após a fertilização e, por isso, a biópsia de um único blastômero pode não representar um cariótipo fiel do embrião. A maior parte das células poderá apresentar-se anormal, com aneuploidias simples, deleções e duplicações, com o restante das células com características normais, chamado de "mosaicismo caótico".³

Devido à vulnerabilidade desse estágio de desenvolvimento (clivagem), a análise pode quase sempre mostrar-se alterada, caracterizar interpretações arriscadas ou enganosas. As aneuploidias durante essa fase podem ser facilmente rastreadas e muitos embriões podem ser, pelos critérios do PGD, rejeitados, mesmo existindo a possibilidade de muitos se transformarem em fetos normais.³

O terceiro tipo de biópsia exige ainda mais cautela do profissional envolvido, pois acontece no último momento em que o embrião pode ser analisado, em fase de blastocisto, no quinto dia de cultivo. Contudo, pelo maior número de células, de 32 a 64 células, acredita-se que os riscos para o embrião diminuam significativamente. Segundo a literatura, até dez células do trofoectoderma podem ser analisadas. A maior dificuldade está no número de células que atingem a fase de blastocisto em cultivo celular, porcentagem que varia entre 36% a 50%.^{17,23,24}

A biópsia do blastocisto é a técnica mais atual e fornece maior quantidade de DNA, devido ao maior número de células analisadas (cinco a dez células), diferentemente da biópsia na fase de clivagem (apenas um ou dois blastômeros). Além disso, a proporção em volume retirado é menor e a massa de células retiradas é destinada a formar a placenta, e não o feto.²⁵ Os embriões que se tornam blastocistos são considerados de melhor qualidade, apresentam excelentes taxas de sucesso na implantação.²³ Ainda em comparação com a fase de clivagem, a biópsia do blastocisto tende a ter menor taxa de erros cromossômicos, mas não exclui o fato.²⁶⁻²⁹ Acredita-se, pelos melhores resultados de rastreamento genético pré-implantacional na fase de blastocisto, que essa seja a melhor escolha dos casais inférteis, devido à seleção de embriões de melhor qualidade.²⁹

Para feitura da biópsia o embrião é transferido para uma microgota que contém meio de cultura tamponado e levado para um microscópio invertido equipado com micromanipuladores mecânicos. É feita a abertura da zona pelúcida do embrião por meio de um dos três métodos citados anteriormente e as células são removidas por sucção. Após, cada célula é transferida para um microtubo estéril que contém cinco microlitros de água ultrapura e segue-se o processo para amplificação e análise.^{30,31} Um ou dois embriões que se apresentarem normais serão transferidos para o útero entre o terceiro ou quinto dia de desenvolvimento, a depender do estágio celular escolhido para biópsia. O restante dos embriões normais pode ser criopreservado e usado pelo casal em gestações futuras.³

Independentemente da técnica de biópsia escolhida, o embrião analisado deve sempre manter suas características e seu potencial de implantação intacto. Propõe-se evitar a necessidade de congelamento do embrião. O resultado da análise deve ficar pronto no máximo em 48 horas para seguir para implantação, já que existe um limite de tempo para que o embrião seja transferido, sem ultrapassar o estágio de blastocisto.¹⁸

Para a análise do material da biópsia existem três técnicas: o método de Fish, o CGH e a PCR. O princípio da técnica de Fish permite identificar uma sequência alvo de DNA por meio do uso de uma sonda de DNA específica. Essa é uma sequência complementar ao alvo, marcado com fluorocromo. O que ocorre é a hibridização da sonda com o DNA do material, que será analisado em microscópio fluorescente.¹ A desvantagem desse método é a incapacidade de detectar translocações balanceadas, embora muito eficaz na identificação de aneuploidias. Além disso, limita-se a análise de apenas cinco a 12 dos 23 pares cromossômicos.³² Segundo Munné et al. (2005), estima-se uma média de erro de 6% baseado em estudos com blastômeros doados e de 10% em reais aplicações do PGD. Nesse caso, o pré-natal convencional é muito importante para checar a veracidade do laudo.³³

O CGH é uma técnica de hibridização reversa aplicada à citogenética molecular, capaz de identificar alterações cromossômicas por ganho ou perda de material. Detecta deleções, microdeleções e amplificações gênicas. Portanto, assim como o Fish, também não detecta translocações balanceadas. Nessa metodologia o DNA a ser analisado é comparado a um DNA controle por meio de um *software* apropriado. Por compreender 180.000 oligonucleotídeos (pequenas sequências de DNA humano) que cobrem uma vasta extensão do genoma humano, proporciona alta resolução na análise citogenética, o que permite distinguir regiões clinicamente significativas de todo o genoma. Sua grande vantagem é permitir a análise de todo o genoma num único experimento, sem a necessidade de cultura de células.³⁴

A PCR também pode ser usada no PGD para identificação de mutações em doenças relacionadas a apenas um gene, com sequência conhecida, como, por exemplo, a mutação DF508 da fibrose cística.¹⁵ A PCR permite a produção de uma grande quantidade de fragmentos específicos de DNA a partir de substratos complexos em concentrações pequenas.¹⁷

As novas tecnologias na área da reprodução humana são cada vez melhores e mais ambiciosas. Porém sempre existem os aspectos positivos e negativos. Muitas questões complexas estão relacionadas ao PGD, como posições religiosas adversas, ações legais, ética, moral e interesses científicos.⁹ O PGD é suficientemente complicado, sem mencionar o alto valor de custo, e por isso nem sempre é a primeira opção dos casais que buscam evitar gestações livres de desordens cromossômicas.

Um grande questionamento ético envolvido no PGD é a manipulação dos embriões. Exige-se o conhecimento total da técnica pelo profissional envolvido para evitar danos ao embrião. A bioética, que é a aplicação da ética para a vida, fez com que houvesse uma maior interdisciplinaridade nos diversos aspectos envolvidos na manipulação dos embriões, o que gera uma discussão sobre assunto e um confronto de valores que está longe de acabar.

As leis existentes ainda são escassas, causam grande preocupação nos profissionais envolvidos. O Conselho Federal de Medicina, por meio da Resolução 1.957/10, de 1992, adota normas éticas para a reprodução humana assistida que dispõe da seguinte maneira: "As técnicas de reprodução assistida (RA) têm o papel de auxiliar na resolução dos problemas de infertilidade humana, facilitando o processo de procriação quando outras terapêuticas tenham se revelado ineficazes ou consideradas inapropriadas".^{35,36}

Outra discussão é a necessidade do uso de mais de uma célula para biópsia. A maioria dos estudos existentes acredita que não existe interferência para o embrião e usa pelo menos duas células para análise, já que essas ainda não são especializadas.^{17,18,31,37,38} Por outro lado, o estudo de Cohen e Grifo (2007)³⁷ mostrou que a retirada de mais de uma célula diminuiria a taxa de gravidez em 10%. Além disso, a produção de um número elevado de embriões pode causar um excesso de embriões disponíveis para transferência. Nesse caso, os embriões podem ser congelados ou doados para pesquisas ou para outros casais.^{35,36}

No entanto, o conflito ético mais relevante associado ao PGD é o descarte dos embriões detectados com anomalias genéticas. Para o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV), "todo o embrião humano tem direito à vida e ao desenvolvimento, no corroborar do princípio universal de que todo o existente requer existir". Essa posição considera que o valor de um ser humano não depende do estágio de desenvolvimento em que se encontra, pois esse é inerente e inviolável. A inibição do seu desenvolvimento devido à presença de uma anomalia genética torna-se uma clara instrumentalização da vida.

No entanto, essa posição não é consenso entre a maioria das associações. Como no Brasil não há legislação específica a respeito do descarte de embriões, existem insistentes solicitações das clínicas de fertilização para que exista uma abordagem mais específica sobre o descarte. Diversos aspectos como embriões congelados há muitos anos, limite de idade para uso das técnicas, embriões com anomalias, entre outros, foram analisados por comissão do Conselho Federal de Medicina (CFM) em conjunto com representantes da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida, da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia e da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana e Sociedade Brasileira de Genética Médica, para revisão da Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/05), em seu artigo 5º, inciso II, que autoriza o descarte de embriões congelados há três anos, contados a partir da data do congelamento, e assim mantém-se.^{36,39}

Ao manter-se o princípio bioético da beneficência, que é consenso entre a comunidade científica, as decisões e responsabilidades sobre o destino dos embriões é atribuída ao casal que gera os embriões e esses devem ser vistos como sujeito, e não como objeto.³⁶

Estudos feitos em centros que fazem o PGD mostram resultados promissores com embriões transferidos, com índices superiores a 72%. Mas faltam ensaios randomizados para garantir o controle do procedimento. O PGD aumenta em mais de 70% as chances de gravidez para um casal que antes não tinha praticamente nenhuma. Isso representa um grande passo para a medicina.³² A deficiência e a doença pertencem

à condição humana e o reconhecimento e respeito de todos em primeira pessoa deve ser primordial.

Apesar do avanço tecnológico e de tratamentos cada vez mais específicos, a prevenção sempre é a melhor opção. Evitar gestações de risco e garantir maiores chances de vidas saudáveis para bebê e mãe com certeza validam o diagnóstico precoce e o selecionamento nas rotinas laboratoriais. Obviamente, antecedendo o PGD, qualquer casal, independentemente do motivo ou da necessidade, sempre deve fazer o aconselhamento genético, que é um momento específico da intervenção preventiva.^{18,40} Preferencialmente deve haver um comitê de ética na unidade de fertilização assistida, para pronunciar-se a favor ou contrariamente ao procedimento e quais são as opções disponíveis.⁴¹

Os preceitos jurídicos sobre o PGD foram bem descritos em 2008, pelo Decreto Regulamentar n.º 5/2008 de 11 de fevereiro,⁴² capítulo V; da Lei portuguesa n.º 32/2006 de 26 de julho,⁴¹ que regulamenta a procriação medicamente assistida.¹⁸

O PGD é uma técnica em contínuo desenvolvimento e tem se evidenciado muito nos últimos anos. Talvez pela falta de fundamentações éticas envolvidas ainda gere preocupações, mas é o que existe de mais precoce e sofisticado em diagnóstico, evita, por meio do selecionamento embrionário, que pais repassem doenças genéticas aos seus descendentes. Primordialmente, cada caso deve ser resolvido individualmente de acordo com as necessidades de cada paciente.

Considerações finais

Por meio de toda a pesquisa feita é possível afirmar que o diagnóstico genético pré-implantacional é visto como uma excelente ferramenta para a reprodução humana assistida, mas ainda apresenta ampla discussão ética e opiniões adversas. Diante do impacto psicológico sobre um casal que detecta uma gestação com alteração genética, o PGD evita a criação de conflitos internos, muitas vezes associados a episódios de abortos provocados. O PGD é uma técnica de investigação diagnóstica e, enquanto tal, a sua feitura não viola os princípios éticos fundamentais. No Brasil não existe lei específica que trate do assunto, tão importante para a sociedade diante do grande número de casais que enfrentam esses problemas. Essa técnica permite àqueles casais impossibilitados de procriar em virtude da infertilidade por doenças genéticas e cromossômicas a concretização do desejo de ser mãe e pai.

O PGD, além de proporcionar um diagnóstico assertivo, possibilita o envolvimento de profissionais de diversas áreas, como embriologia, obstetrícia e genética, pois convencionou a técnica e análise. Faz parte da rotina das clínicas de reprodução humana assistida, visto como passou a ser solicitado com maior frequência e com um leque de indicações muito maior. Até mesmo casais sem indicação clínica optam por fazer a técnica pela sua significativa taxa de sucesso em implantações.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sepúlveda S, Portella J. Diagnóstico genético preimplantacional: alcances y límites. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2012;58(3):207-11.
2. Silverberg K, Meletiche D, Rosario G D. An employer's experience with infertility coverage: a case study. *Fertility and Sterility.* 2009; 92(6):2103-05 [acesso 15 out 2014].
3. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome abnormalities and genetic counseling.* 4ª ed. New York: Oxford University Press; 2012.
4. Diniz D, Almeida M. Bioética e aborto. In: Diniz D, Guilhem D, editors. *O que é bioética.* São Paulo: Editora Braziliense; 2002. p. 125-37.
5. López PW, López R, Noriega LG, Sepúlveda S. Diagnóstico genético preimplantacional: análisis de aneuploidias únicas. *An Fac Med.* 2013;74(1):11-4.
6. Rich TA, Liu M, Etzel CJ, Bannon SA, Mork ME, Ready K, et al. Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer Syndromes. *Fam Cancer.* 2013;13(2):291-9.
7. Beiguelman B. *Citogenética humana.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran. *Patologia: bases patológicas das doenças.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
9. Strode A, Soni S. Pre-implantation diagnosis to create 'saviour siblings': a critical discussion of the current and future legal frameworks in South Africa. *S Afr Med J.* 2011;102(1):21-4.
10. Brezina PR. Preimplantation genetic testing in the 21st century: uncharted territory. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2013;7:17-21.
11. Bühring MA, Breda CB. Bioética à ética no descarte de embriões excedentários. XI Salão de Iniciação Científica. Porto Alegre: PUCRS; 2010.
12. Amormino TCF. Sexagem: a escolha de sexo dos filhos numa perspectiva ético-jurídica. *Âmbito Jurídico* [acesso 28 out 2014]. Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=10393.
13. Goossens V, De Rycke M, De Vos A, Staessen C, Michiels A, Verpoest W, et al. Diagnostic efficiency, embryonic development, and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2008;23(3):481-92.
14. De Vos A, Staessen C, De Rycke M, Verpoest W, Haentjens P, Devroey P, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod.* 2009;24(12):2988-96.
15. Maluf SW, Riegel M. *Citogenética humana.* São Paulo: Artmed; 2011.
16. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. *Guideline para abordagem da infertilidade conjugal.* São Paulo; 2013 [acesso 12 mar 2014]. Disponível em: <http://www.sbrh.org.br/sbrh-novo/guidelines/guideline.pdf/guideline.de.infertilidade.conjugal.pdf>.
17. Wolff P, Martinhago CD, Ueno J. Diagnóstico genético pré-implantacional: uma ferramenta importante para a rotina de fertilização in vitro? *Femina.* 2009;37(6):297-302. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Femina-v37n6-297.pdf>.
18. Teles NO. Diagnóstico genético pré-implantação: aspectos técnicos e considerações éticas. *Acta Med Port.* 2011;24:987-96.
19. Alves SMAL, Oliveira CC. Reprodução medicamente assistida: questões bioéticas. *Rev Bioét.* 2014;22(1):66-75.

20. Vieira SR, Ferreira LP. Investigação de alterações citogenéticas em abortos espontâneos: um retrospecto de 2006 a 2011 [trabalho de conclusão de curso]. Curitiba (PR): Departamento de Biomedicina, Escola da Saúde, Faculdades Integradas do Brasil (Unibrasil); 2013.
21. Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd04_11.pdf.
22. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genética médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
23. Coco R, Mondadori A, Ducatelli ME, Mincman J, Gallo A, Coco F, et al. Diagnóstico preimplantatório em biópsia de blastocisto y transferencia en ciclo deferido. JBRA Assist Reprod. 2012;16(5):268-70.
24. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Stevens J, Gutierrez-Mateo C, Schoolcraft WB, et al., Katz-Jaffe MG, Wells D. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. Fertility and Sterility. 2011;95(2):520-4.
25. Almeida PBL, Filho OBD, Soares JB. Perspectivas do uso da hibridização genômica comparativa como rastreamento pré-implantacional em biópsias de embrião humano no estágio de blastocisto. Reprod Clim. 2013;28(2):74-9.
26. Evsikov S, Verlinsky Y. Mosaicism in the inner cell mass of human blastocysts. Hum Reproduction. 1998;13(11):3151-5.
27. Santos MA, Teklenburg G, Macklon NS, Van Opstal D, Schuring-Blom GH, Krijtenburg PJ, et al. The fate of the mosaic embryo: chromosomal constitution and development of day 4, 5 and 8 human embryos. Hum Reproduction. 2010;25(8):1916-26.
28. Coonen E, Derhaag JG, Dumoulin JC, van Wissen LC, Bras M, Janssen M, et al. Anaphase lagging mainly explains chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos. Hum Reproduction. 2004;19(2):316-24.
29. Fragouli E, Alfarawati S, Daphnis DD, Goodall N, Mania A, Griffiths T, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH CGH and a-CGH: scientific data and technical evaluation. Hum Reproduction. 2011;26(2):480-90.
30. Geber S, Guimarães SEF, Ferreira A, Sampaio M. Biópsia de embriões e amplificação do DNA por PCR para diagnóstico pré-implantação de doenças genéticas. J Bras Reprod Assist. 1997;1(1):11-5.
31. Silva NRPF. Utilização do diagnóstico genético pré-implantacional num casal com história de abortamento de repetição [dissertação de mestrado]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto; 2010.
32. Brezina PR, Kearns WG. The evolving role of genetics in reproductive medicine. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014;41(1):41-55.
33. Munné S, Escudero T, Fischer J, Chen S, Stelling JR, Estop A. Negligible interchromosomal effect in embryos of Robertsonian translocation carriers. Reprod Biomed Online. 2005;10(3):363-9.
34. Aguiar SS. Pesquisa da amplificação e/ou deleção gênica através da técnica de hibridização genômica comparativa (CGH) e da deleção dos genes P53 e RB1 através da técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH) no tecido do tumor de crianças e adolescentes com osteossarcoma [tese de doutorado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2006.
35. Regateiro FJ. Relatório sobre diagnóstico genético pré-implantação Relatório N.º 51. Lisboa: Conselho Nacional de Ética Para as Ciências da Vida; 2007.
36. Conselho Federal de Medicina Resolução CFM nº 1.957/2010, de 06 de janeiro de 2011. Regulamenta as normas éticas para utilização das técnicas de reprodução assistida. Brasília (DF): Diário Oficial da União. Brasília; Seção I, p.79.
37. Cohen J, Grifo JA. Multicentre trial of preimplantation genetic screening reported in the New England Journal of Medicine: an indepth look at the findings. Reprod Biomed Online. 2007;15(4):365-6.
38. Smith SE, Toledo AA, Massey JB, Kort HI. Simultaneous detection of chromosomes X Y, 13, 18, and 21 by fluorescence in situ hybridization in blastomeres obtained from preimplantation embryos. J Assist Reprod Genet. 1998;15(5):314-9. DOI: 10.1023/A: 1022504829854.
39. Conselho Federal de Medicina Resolução CFM nº 2.013/2013, de 09 de maio de 2013. Regulamenta as normas éticas para utilização das técnicas de reprodução assistida e revoga a Resolução CFM nº 1.957/10. Brasília (DF): Diário Oficial da União. Brasília; Seção I, p.119.
40. Robertson J. Ethical and legal issues in preimplantation genetic screening. Fertil Steril. 1992;57(1):1-11.
41. Portugal. Assembleia da República Procriação medicamente assistida. Lei Nº 32/2006, de 26 de Julho. Diário da República, 1ª Série. Nº 143;5245-5250; 2006. Disponível em: http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=903&tabela=leis&so_mio.
42. Portugal. Ministério da Saúde Decreto Regulamentar Nº 5/2008, de 11 de Fevereiro. Regulamenta o artigo 5.º e o n.º 2 do artigo 16.º da Lei n.º 32/2006, de 26 de Julho, que regula a utilização de técnicas de procriação medicamente assistida. Diário da República 1ª Série. Nº 29;958-960; 2008.