

**CENTRO DE ENSINO SUPERIOR DE JUIZ DE FORA**  
**ANA CAROLINA DE AQUINO GUEDES NERY**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO  
PRÉ IMPLANTACIONAL (PGD) NO SUCESSO  
DA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

**Juiz de Fora**  
**2018**

## A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ IMPLANTACIONAL (PGD) NO SUCESSO DA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA

Ana Carolina de Aquino Guedes Nery<sup>1</sup>

Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes<sup>2</sup>

### RESUMO

Com o advento da tecnologia muitos casais recorrem às clínicas de Reprodução Humana Assistida devido a dificuldades na manutenção da gravidez. Além desse problema, o aborto de repetição também é uma realidade para diversos pacientes. Tendo em vista o grande número de casos desse tipo, métodos de diagnóstico foram desenvolvidos com o objetivo de melhorar o prognóstico gestacional. O diagnóstico genético pré implantacional reúne diversas técnicas para a análise de possíveis alterações cromossômicas em embriões *in vitro* e seleciona apenas aqueles geneticamente normais para serem transferidos. É uma técnica considerada menos invasiva do que outras existentes como a amniocentese e cordocentese e recentemente também vem sendo utilizada como ferramenta na terapia gênica. No Brasil, sua regulamentação é feita através de resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM) e embora a procura por esse tipo de exame cresça a cada dia, novas questões surgem no que se refere a aplicabilidade, questões éticas e acesso restrito devido ao alto custo. No entanto, muitas pesquisas estão sendo feitas e este pode ser considerado um método promissor.

**Palavras-chave:** Aborto de Repetição. Técnicas Reprodutivas. Aconselhamento Genético.

### 1 INTRODUÇÃO

A Reprodução Assistida (RA) se baseia na utilização de técnicas, tecnologias, equipamentos e práticas médicas e biomédicas para a obtenção de embriões *in vitro*. Algumas variações são encontradas nos termos empregados, tais como “Reprodução Humana Assistida” (RHA), “Técnicas de Reprodução Assistida” (TRA) e “Reprodução Medicamente Assistida (RMA)”, no entanto, possuem o mesmo significado (CORRÊA; LOYOLA, 2015).

---

1 Graduada do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: carolguedes.95@live.com

2 Orientadora Mestre Professora do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora – CES/JF. E-mail: nathaliamedes@pucminas.cesjf.br

A RA só foi possível com o desenvolvimento da tecnologia, visando auxiliar a gestação para casais com dificuldades, e tantas outras. Dentre os procedimentos seguidos estão a Relação Programada ou Coito Programado, Inseminação Artificial (IA) ou Inseminação Intra-Uterina (IIU), Fertilização *In Vitro* (FIV), Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) e outras, que estão classificadas em dois grupos: de baixa complexidade e de alta complexidade (DE FREITAS; SIQUEIRA; SEGRE, 2008; MAGALHÃES, 2016).

As técnicas classificadas de baixa complexidade são o Coito Programado, a IA ou IIU. No que se refere às técnicas de alta complexidade estão a FIV, a ICSI, e algumas técnicas de diagnóstico (LUNA, 2005; MAGALHÃES, 2016).

O método do Diagnóstico Genético Pré Implantacional (PGD) foi realizado pela primeira vez na década de 1990 com o objetivo de prevenir doenças ligadas ao cromossomo X (BASILLE et al., 2009). É um procedimento considerado menos invasivo que algumas técnicas existentes já realizadas, como por exemplo, a amniocentese (extração de células do líquido amniótico), a cordocentese (extração de células do cordão umbilical) e a extração de amostras de células das vilosidades coriônicas (COLLINS; IMPEY, 2012; MENDES; COSTA, 2013).

Segundo Oliveira e colaboradores (2009), o PGD é sugerido em casos de casais férteis que tem altas chances de transmissão de doenças genéticas para seus filhos e também para o diagnóstico de aneuploidias em casais que recorrem à FIV, aumentando as chances de gravidez dos mesmos.

Os avanços das técnicas de biologia celular, em parceria com a engenharia genética produzem ferramentas que são utilizadas no PGD para o diagnóstico de doenças atribuídas às anomalias de origens cromossômicas e gênicas e também para a seleção dos embriões mais saudáveis que virão a ser transferidos (ADJUK; ZERNICKA-GOETZ, 2013; TAN et al., 2014).

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho é evidenciar a importância do Diagnóstico Genético Pré Implantacional na redução dos casos de aborto de repetição, e conseqüentemente, no sucesso da Reprodução Humana Assistida.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura. As pesquisas bibliográficas foram executadas no período de agosto a novembro de 2018. As buscas foram realizadas nas bases de dados científicos como o portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Eletronic Library Online), BVS-Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde) e PUBMED (National Library of Medicine and The National Institute of Health), bem como em sites especializados.

Os descritores utilizados nas pesquisas foram: “diagnóstico genético pré implantacional”, “reprodução humana assistida”, “aborto de repetição”. A busca foi por materiais publicados em português e inglês; em formato de artigos, teses, manuais e livros. Foram analisados apenas aqueles considerados mais significativos, de forma a garantir o embasamento teórico essencial para a discussão do tema. Não houve limite de período para a seleção da bibliografia.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ IMPLANTACIONAL

#### 3.1.1 Definição

O termo Diagnóstico Genético Pré Implantacional é derivado do inglês, *Pre-Implantation Genetic Diagnosis*, utilizado tanto na FIV, quanto na ICSI, capaz de identificar mutações genéticas e cromossômicas nos embriões antes da transferência para a cavidade uterina (POMPEU; VERZELETTI, 2015; SEPÚLVEDA; PORTELLA, 2012).

Atualmente essa técnica é aplicada na identificação de doenças genéticas, doenças de aparecimento tardio e também na terapia gênica, com a realização de transplante de medula óssea em pacientes que apresentam dificuldades para encontrar doadores compatíveis, nesse caso, o PGD atua como uma ferramenta que

visa selecionar um embrião compatível com o paciente enfermo, e as células-tronco do cordão umbilical utilizadas no tratamento são extraídas após o nascimento do bebê (KULIEV et al., 2005; POMPEU; VERZELETTI, 2015).

### 3.1.2 Histórico

Louise Toy Brown foi o primeiro bebê nascido proveniente das técnicas de fertilização *in vitro* e foi realizado por Patrick C. Steptoe e Robert Edwards, na Inglaterra em Julho de 1978 sendo considerado um marco para a Reprodução Humana Assistida na época (STEPTOE; EDWARDS, 1978). Alguns anos depois, na década de 1984 no Chile, foi publicada a primeira gestação por transferência intra tubária de gametas (FERNANDEZ et al., 1985 apud DE FREITAS; SIQUEIRA; SEGRE, 2008).

Embora os grandes adventos da Reprodução Assistida sejam recentes, a ideia de se realizar um teste genético antes de sua implantação ocorreu em 1960, quando Edwards e Gardner, definiram o gênero de coelhos através da biópsia de blastocistos (POMPEU; VERZELETTI, 2015; WOLFF; MARTINHAGO; UENO, 2009).

Em meio às décadas de 1980 e 1990, através de técnicas como a FIV e ICSI, cogitou-se a possibilidade de diagnosticar doenças genéticas em embriões *in vitro* (OLIVA TELES, 2012; POMPEU; VERZELETTI, 2015).

Nos dias atuais médicos e embriologistas optam pela ICSI (ARAÚJO; COSTA, 2014; POMPEU; VERZELETTI, 2015) em razão da técnica selecionar o espermatozoide que será introduzido no óvulo, cessando o contato de material genético externo e diminuindo a chance de contaminação, diferentemente do que ocorre na FIV, pois o contato de espermatozoides com o oócito é consideravelmente maior, por isso, as falhas no processo durante a ICSI são menores (MALUF; RIEGEL, 2009; POMPEU; VERZELETTI, 2015).

## 3.2 PRINCIPAIS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ IMPLANTACIONAL (PGD)

### 3.2.1 Biópsia

A biópsia em embriões para o teste de PGD pode ser realizada em três diferentes estágios. A primeira é feita nos oócitos ou zigotos (células do primeiro corpúsculo polar); a segunda em blastômeros em fase de clivagem; e, a terceira, se dá pela extração celular do trofoectoderma de blastocistos. Para efetuar a biópsia, faz-se o rompimento da zona pelúcida (ZP) que pode ser de forma mecânica, química ou por laser (BASILLE et al., 2009).

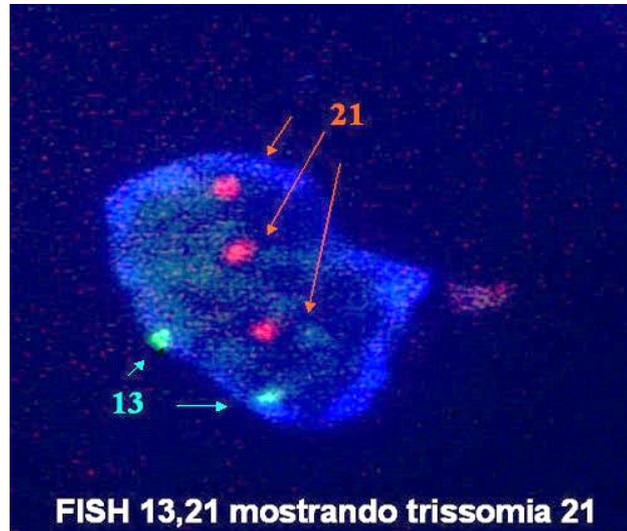
Os testes de PGD em sua maioria são feitos através da hibridização fluorescente *in situ* (FISH), utilizando células em fase de clivagem para analisar cerca de cinco a dez cromossomos (LEE et al., 2012).

### 3.2.2 Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH)

Consiste basicamente na utilização de sondas para marcação fluorescente, capaz de detectar alterações na sequência de DNA (Figura 1), e é indicada para diferenciar embriões com translocações, embora existam alguns fatores limitantes como o tempo para a confecção das sondas e o número de cromossomos analisados (CHANG et al., 2011; DE MELO PRAJIANTE; BUSSO, 2013).

Além dessas limitações, também pode ocorrer falha no processo de hibridização e fixação incorreta dos sinais fluorescentes, gerando interpretações equivocadas (DEUGARTE, 2008; DE MELO PRAJIANTE; BUSSO, 2013). O número de pares de cromossomos analisados por essa técnica são limitados entre cinco e doze cromossomos, dos quarenta e seis existentes (BREZINA; KEARNS, 2014; POMPEU; VERZELETTI, 2015).

Figura 1: Técnica de Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH), mostrando a Trissomia do cromossomo 21.



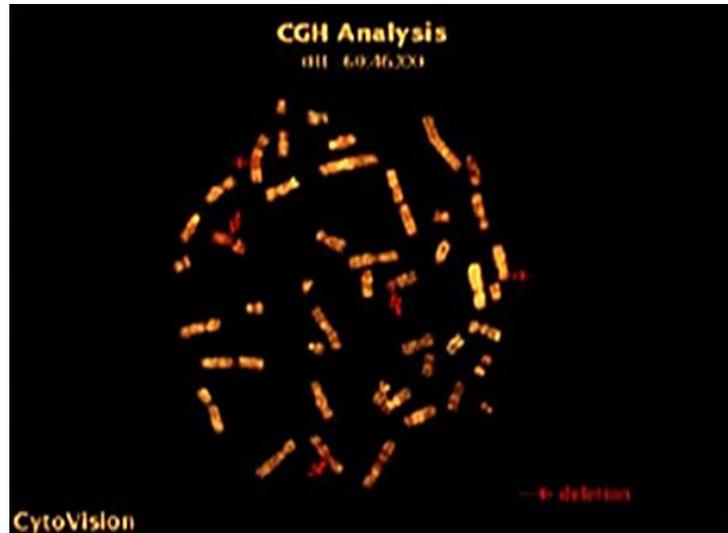
Fonte: Diagnóstico Citogenético Pré-Natal - Dra. Maria de Lourdes Chauffaille

### 3.2.3 Hibridização Genômica Comparativa (*array*-CGH)

A técnica de *array*-CGH (Figura 2) é indicada no diagnóstico de embriões com cromossomos desbalanceados e também na identificação de aneuploidias, com desempenho e confiabilidade superiores à FISH (DE MELO PRAJIANTE; BUSSO, 2013; FIORENTINO et al., 2011).

Há grandes chances de esse método substituir a FISH, pois apresenta taxas de acerto no diagnóstico de 99%, além de alcançar índices de gravidez entre 20 a 60% conforme a idade da mulher (CHANG et al., 2011; DE MELO; BUSSO, 2013).

Figura 2: Técnica de Diagnóstico Genético Pré Implantacional (PGD) por Hibridização Genômica Comparativa (CGH-array).



Fonte: Hibridização Genômica Comparativa – Dr. André Luiz

### 3.2.4 Reação Em Cadeia Da Polimerase - PCR

Trata-se de uma técnica que também é utilizada no PGD, porém com mais especificidade, como em mutações em genes distintos, realizando a fragmentação do DNA em partes menores e sua ampliação exponencial para melhor análise (POMPEU; VERZELETTI, 2015; WOLFF; MARTINHAGO; UENO, 2009). Dentre suas diversas aplicações, a PCR é indicada para detectar doenças hereditárias a nível molecular, mutações, câncer, expressão gênica, confirmação de paternidade, diagnóstico de microdeleções e identificação de vírus e bactérias patogênicas. (BRAUDE et al., 2002; SERMON; STEIRTEGLEM; LIEBAERS, 2004; SHAHINE; CEDARS, 2006; WOLFF; MARTINHAGO; UENO, 2009)

Esse procedimento apresenta limitações, principalmente falhas nas amplificações alélicas, devido à baixa quantidade de DNA utilizado, e também pode ocorrer contaminação das amostras por DNA externo (GERAEDTS; DE WERT, 2009).

### 3.3 ABORTAMENTO

O aborto pode ser definido como a descontinuidade de uma gestação antes do conceito se tornar viável, já o aborto espontâneo de repetição (AER) tem como característica a interrupção da gravidez por duas ou mais vezes consecutivas no período de 20 a 24 semanas (BRICKER; FARQUHARSON, 2002). Geralmente eles ocorrem em decorrência de alterações cromossômicas, fatores autoimunes, trombofilia, disfunções endócrinas e uterinas, problemas infecciosos, ambientais e emocionais e também devido à incapacidade istmocervical (CERONI et al., 2013; MORON; CAMANO; KULAY, 2011). Esse problema tem incidência que varia de 1 a 5% dos casais tentantes (LEJEUNE, 2006; STEPHENSON; SIERRA, 2006), no entanto, apesar de apresentarem diversas causas, metade dos casos são classificados como idiopáticos, ou seja, sem razões aparentes (KIWI, 2006; LEJEUNE, 2006; STEPHENSON, 2006; STEPHENSON; SIERRA, 2006).

As malformações estruturais e desarranjos cromossômicos estão entre as causas mais comuns de morte embrionária, sendo responsáveis por 50 a 60% dos casos de aborto espontâneo (DANIELY et al. 1998).

Em geral, as anomalias cromossômicas são as principais causas de falha de implantação e abortamento no campo da Reprodução Humana Assistida (ADJUK; ZERNICKA-GOETZ, 2013; TAN et al., 2014). Estudos realizados por Israel e colaboradores (1996) e também por Ogasawara e colaboradores (2000) apontam que mulheres com histórico de dois ou mais abortos tem de 50% a 60% de fetos com algum tipo de anomalia cromossômica, com média de abortamentos de 3,8 e 3,5 respectivamente. Em mulheres que tiveram três ou mais perdas gestacionais a ocorrência é de 29%, aumentando a média para 4,7 (CARP, 2001). Visando realizar um estudo genético através de uma biópsia do córion, Ferro e colaboradores (2003), em parceria com o Instituto Valenciano de Infertilidade, na cidade de Valência (Espanha), descobriram que das 55 biópsias feitas em mulheres que tiveram dois ou mais abortos, 37 apresentaram anomalias cromossômicas (67,3% dos casos).

Visto que essas alterações cromossômicas durante o primeiro trimestre de desenvolvimento são as principais causas de abortamento, tornam-se necessárias alternativas de prevenção que sejam capazes de diagnosticar embriões

geneticamente alterados e reduzir o impacto emocional nos pacientes (WOLFF; MARTINHAGO; UENO, 2009).

De acordo com o estudo realizado por Munné e colaboradores (2005), casais com histórico de aborto de repetição foram avaliados antes e depois do PGD: antes do exame, 87% (262/301) dos pacientes evoluíram para um quadro de abortamento; com o procedimento, a taxa de perda caiu para 16,7%. Os autores observaram ainda que, em mulheres de 35 anos ou mais, o índice de aborto caiu de 44,5% para 12% (DE MELO PRAJIANTE; BUSSO, 2013; MUNNÉ, et al. 2005)

### 3.4 INDICAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO PGD

O PGD é sugerido pois apresenta eficácia no que se trata a seleção de embriões com maiores chances de sucesso na implantação e também aumento nas taxas de crianças nascidas vivas e em boas condições de saúde (POMPEU; VERZELETTI, 2015; SEPÚLVEDA; PORTELLA, 2012; SILVERBERG; MELETICHE; DEL ROSARIO, 2009).

Conforme exposto por Swanson e colaboradores (2007), trata-se de uma técnica recomendada para casais que estão cientes de que apresentam grandes chances de transmitirem doenças de origem genética a seus filhos e, na maior parte das vezes, os pacientes que buscam pelo procedimento já tem um filho com esse tipo de distúrbio genético. A orientação para a realização do exame também é feita para casais que buscam a fertilização *in vitro* devido a dificuldades de fertilidade e na hipótese de idade materna avançada, que configura maiores probabilidades de geração de crianças com mutações genéticas, especialmente trissomias.

É aconselhado também para casais com histórico de abortos espontâneos ou de repetição, em casos onde a mulher tenha idade superior a 35 anos, insucesso nos ciclos de FIV, ou portadores de rearranjos cromossômicos balanceados: quando não há deleção e nem adição de material genético (POMPEU; VERZELETTI, 2015; SEPÚLVEDA; PORTELLA, 2012).

Segundo Harper e colaboradores (2012), num período de dez anos compreendido entre 1997/2007, dentre os diagnósticos feitos pelo PGD os mais recorrentes foram: aneuploidias (61%), doenças de herança monogênica (17%),

anormalidades cromossômicas (16%), sexagem para evitar doenças ligadas ao cromossomo X (4%) e sexagem social (2%). A detecção de embriões com desenvolvimento anormal, seguida da seleção de embriões saudáveis diminui a transferência excessiva, concepções aneuploides, reduz os índices de gravidezes múltiplas e abortamento, elevando as taxas de sucesso na implantação (ALMEIDA et al., 2013; MUNNE, 2003).

De acordo com Harper e colaboradores (2012), entre os anos de 1997 e 2007, foram feitos 26.609 diagnósticos, dos quais 6.708 foram classificados como inviáveis ou com análises inconclusivas. Foram transferidos 19.901 embriões que resultaram em 5.187 gestações com total de 5.135 nascimentos - os dados foram obtidos através de membros participantes do “The PGD Consortium” em escala global, em países da Europa, América do Norte, América do Sul, África, Ásia, e na Austrália e Rússia-.

### 3.5 LIMITAÇÕES ÉTICAS E REGULAMENTAÇÃO

Apesar de todos os benefícios, existem diversas questões éticas que permeiam a utilização da técnica de PGD, como o descarte de embriões diagnosticados com anomalias genéticas, erros na manipulação dos embriões e seu possível lesionamento, práticas eugênicas, dentre outras, e embora seja uma tecnologia eficiente na prevenção de doenças, existem discussões atuais sobre o PGD e uma possível desvinculação com os reais objetivos de pesquisa, ou seja, na seleção de características conforme a vontade dos pais (GUERRA; AGUERA, 2014). Apesar desta prática ser proibida no Brasil,

“Isto já faz parte do cotidiano de alguns países, os quais decidem selecionar embriões por mero capricho, praticando, indubitavelmente, um atentado contra a vida e contra a própria condição humana, na medida em que o descarte de embriões em geral (muitos saudáveis) reduz a existência de pessoas a números e a certas características, desrespeitando a própria essência humana, na medida em que todas as pessoas um dia passaram pela fase embrionária” (GUERRA; AGUERA, 2014)

No Brasil, a Reprodução Assistida, assim como seus métodos de diagnóstico são regulamentados pela Resolução nº 2.168/2017 do Conselho Federal de Medicina (CFM). Em relação ao PGD, a resolução permite que seja utilizado para

análise de embriões com o intuito de verificar alterações genéticas causadoras de doenças e em casos positivos, poderão ser descartados ou doados para pesquisa, desde que os pacientes estejam de acordo e a decisão devidamente documentada através do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”. As técnicas de RA também podem ser recorridas em casos de terapia gênica, para a gestação de um irmão compatível, por meio da doação das células-tronco umbilicais. A seleção sexual ou de características biológicas são proibidas, exceto em casos em que as doenças estejam ligadas o sexo (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2017).

Dentre os profissionais habilitados para atuação na Reprodução Assistida, como médicos e embriologistas, o Conselho Federal de Biologia (CFBio) instituiu normas para atuação do Biólogo na área, por meio da Resolução nº 478, de 10 de Agosto de 2018: assim sendo, o biólogo é considerado habilitado para atuar em instituições públicas ou privadas, como responsável técnico em laboratórios de Reprodução Assistida, desde que tenha registro no Conselho Regional de Biologia (CRBio), também é liberada sua participação em licitações públicas e concorrências privadas em serviços na área (CONSELHO FEDERAL DE BIOLOGIA, 2018).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O Diagnóstico Genético Pré implantacional (PGD) faz parte de um conjunto de técnicas da Reprodução Assistida que possibilita a vários casais com históricos de doenças, dificuldades para engravidar e com quadros de abortamento, a chance de gerar um bebê saudável. Estudos realizados mostram que o método é muito eficiente na seleção de embriões e no aumento dos índices de crianças nascidas vivas e geneticamente normais.

Além disso, por detectar anomalias no embrião antes do mesmo ser transferido para o útero, evita que abortos sejam provocados em gravidezes mais avançadas, visto que exames desse cunho apenas são realizados a partir da décima primeira semana de gestação, diminuindo o impacto emocional dos pacientes. No entanto, mesmo que as pesquisas sobre o assunto sejam crescentes, é importante

que haja uma constante otimização das técnicas e expansão do assunto para a população em geral, pois ainda é pouco difundido entre a comunidade leiga.

Ainda que seus benefícios estejam comprovados, o PGD também é cercado por questões éticas e não possui uma lei que trate especificamente do assunto, sendo apenas regulamentado pelo Conselho Federal de Medicina.

## **THE IMPORTANCE OF PRE IMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS (PGD) FOR THE SUCCESS OF ASSISTED HUMAN REPRODUCTION**

### **ABSTRACT**

With the advent of technology many couples resort to Human Assisted Reproduction clinics due to difficulties in maintaining pregnancy. In addition to this problem, the abortion of repetition is also a reality for many patients. Considering the large number of these kinds of cases, diagnostic methods have been developed with the aim of improving the gestational prognosis. The pre-implantation genetic diagnosis combines several techniques for the analysis of possible chromosomal alterations in embryos in vitro, and selects only those genetically normal for being transferred. This technique is considered to be less invasive than others such as amniocentesis and Cordocentesis, and it has also been used recently as a tool in gene therapy. In Brazil, its regulation is made through resolutions of in Conselho Federal de Medicina (CFM), and although the demand for this type of exam grows each day, new questions come up related to its applicability, ethical issues and restricted access due to its high cost. However, many studies are being conducted, and this can be considered a promising method.

**Keywords:** Abortion of repetition. Reproductive Techniques. Genetic counseling.

### **REFERÊNCIAS**

ADJUK, A; ZERNICKA-GOETZ, M. Quality control of embryo development. **Molecular aspects of medicine**, v. 34, n. 5, p. 903-918, 2013.

ALMEIDA, P. B. L; DUARTE FILHO, O. B; SOARES, J. B. Perspectivas de uso da hibridização genômica comparativa como rastreamento pré-implantacional em biópsias de embrião humano no estágio de blastocisto. **Reprodução & Climatério**, v. 28, n. 2, p. 74-79, 2013.

ALVES, S. M A. L; OLIVEIRA, C. C. Reprodução medicamente assistida: questões bioéticas. **Revista Bioética**, v. 22, n. 1, 2014.

BASILLE, C. et al. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 145, n. 1, p. 9-13, 2009.

BRAUDE, P. et al. Preimplantation Genetic Diagnosis. **Nature Reviews Genetics**, v. 3, n. 12, p. 941-955, 2002.

BREZINA, P. R.; KEARNS, W. G. **The evolving role of genetics in reproductive medicine**. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, v. 41, n. 1, p. 41-55, 2014.

BRICKER, L.; FARQUHARSON, R. G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. **Human reproduction**, v. 17, n. 5, p. 1345-1350, 2002.

CARP, H. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. **Fertility and sterility**, v. 75, n. 4, p. 678-682, 2001.

CERONI, J. R. M. et al. Abortamento espontâneo de repetição em paciente portadora de translocação cromossômica balanceada. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 15, n. 4, p. 133-135, 2013.

CHANG, L. J et al. An update of preimplantation genetic diagnosis in gene diseases, chromosomal translocation, and aneuploidy screening. **Clinical and experimental reproductive medicine**, v. 38, n. 3, p. 126-134, 2011.

COLLINS, S. L.; IMPEY, L. Prenatal diagnosis: types and techniques. **Early human development**, v. 88, n. 1, p. 3-8, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE BIOLOGIA. **Resolução 478 de 2018**. Disponível em: <<http://www.cfbio.gov.br/artigos/RESOLUCAO-N%C2%BA-478-DE-10-DE-AGOSTO-DE-2018>>. Acesso em 15 nov. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução 2168 de 2017**. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2168>>. Acesso em 15 nov. 2018>

CORRÊA, M. C. D.; LOYOLA, M. A. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 25, p. 753-777, 2015.

DANIELY, M. et al. Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. **Human reproduction**, v. 13, n. 4, p. 805-809, 1998.

DE FREITAS, M.; SIQUEIRA, A. A. F; SEGRE, C. A. M. Avanços em reprodução assistida. **Journal of Human Growth and Development**, v. 18, n. 1, p. 93-97, 2008.

DE MELO PRAJIANTE, F.; BUSSO, N. E. O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de array-CGH. **Reprodução & Climatério**, v. 28, n. 1, p. 36-40, 2013.

DEUGARTE, C. M. et al. Accuracy of FISH analysis in predicting chromosomal status in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis. **Fertility and sterility**, v. 90, n. 4, p. 1049-1054, 2008.

FIorentino, F. et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. **Human reproduction**, v. 26, n. 7, p. 1925-1935, 2011.

GERAEDTS, J. P. M.; DE WERT, G. M. W. R. Preimplantation genetic diagnosis. **Clinical Genetics**, v. 76, n.4, p. 315–325, 2009.

GUERRA, M. G. R. M; AGUERA, P. H. S. Dos limites do planejamento familiar frente à manipulação genética e do diagnóstico genético pré-implantacional. In: **XXIII Congresso Nacional – João Pessoa**, 2014, João Pessoa. Disponível em: <<http://publicadireito.com.br/artigos/?cod=283062995206f8cb> >. Acesso em: 15. nov. 2018

HARPER, J. C. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. **Human reproduction update**, v. 18, n. 3, p. 234-247, 2012.

ISRAEL, R. et al. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. **Fertility and sterility**, v. 65, n. 2, p. 250-253, 1996.

KIWI, R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 73, n. 10, p. 913, 2006.

KULIEV, A. et al. Preimplantation diagnosis and HLA typing for haemoglobin disorders. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 11, n. 3, p. 362-370, 2005.

LEE, M. J. et al. Cleavage speed and implantation potential of early-cleavage embryos in IVF or ICSI cycles. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 29, n. 8, p. 745-750, 2012.

LEJEUNE, V. Early recurrent spontaneous abortion: How to take care in 2006? **Gynecologie, obstetrique & fertilité**, v. 34, n. 10, p. 927-937, 2006.

LUNA, N. Natureza humana criada em laboratório: biologização e genetização do parentesco nas novas tecnologias reprodutivas. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 12, n. 2, 2005.

MAGALHÃES, J. S. B. A importância do diagnóstico pré implantacional em embriões para fertilização in vitro. **Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM**, v. 1, n. 1, 2017.

MALUF, S. W.; RIEGEL, M. **Citogenética humana**. Artmed Editora, 2009.

MENDES, M. C.; COSTA, A. P. P. Diagnóstico Genético Pré Implantacional: Prevenção, Tratamento de Doenças Genéticas e Aspectos Ético legais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 3, p. 374-379, 2013.

MORON, A. F.; CAMANO, L.; KULAY, J. L. **Obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2011.

MUNNÉ, S. Preimplantation genetic diagnosis and human implantation- a review. **Placenta**, v. 24, p. S70-S76, 2003.

MUNNÉ, S. et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. **Fertility and Sterility**, v. 84, n. 2, p. 331-335, 2005.

OGASAWARA, M. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. **Fertility and sterility**, v. 73, n. 2, p. 300-304, 2000.

OLIVA TELES, N. Diagnóstico genético pré-implantação: aspetos técnicos e considerações éticas. **Acta Médica Portuguesa**, p. 987-996, 2012.

OLIVEIRA, T. V.; FREITAS, G. C.; FRANCISCO, L. S. Diagnóstico genético pré implantacional e seu valor prognóstico em tecnologia de reprodução assistida: revisão da literatura. **FEMINA**, v. 37, n. 12, 2009.

POMPEU, T. N; VERZELETTI, F. B. Diagnóstico genético pré- implantacional e sua aplicação na reprodução humana assistida. **Reprodução & Climatério**, v. 30, n. 2, p. 83-89, 2015.

SEPÚLVEDA, S.; PORTELLA, J. Diagnóstico genético preimplantacional: alcances y límites. **Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia**, v. 58, n. 3, p. 207-212, 2012.

SERMON, K.; VAN STEIRTEGHEM, A.; LIEBAERS, I. **Preimplantation genetic diagnosis**. *The Lancet*, v. 363, n. 9421, p. 1633-1641, 2004.

SHAHINE, L. K.; CEDARS, M. I. Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk for aneuploidy. **Fertility and sterility**, v. 85, n. 1, p. 51-56, 2006.

SILVERBERG, K.; MELETICHE, D.; DEL ROSARIO, G. An employer's experience with infertility coverage: a case study. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 6, p. 2103-2105, 2009.

STEPHENSON, M. D. Management of recurrent early pregnancy loss. **The Journal of reproductive medicine**, v. 51, n. 4, p. 303-310, 2006.

STEPHENSON, M. D.; SIERRA, S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. **Human Reproduction**, v. 21, n. 4, p. 1076-1082, 2006.

STEPTOE, P.C.; EDWARDS, R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo. **Lancet**, v. 2, p. 312-366, 1978.

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

TAN, Y. et al. Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis and screening using next generation sequencing. **Gigascience**, v. 3, n. 1, p. 30, 2014.

WOLFF, P.; MARTINHAGO, C. D; UENO, J. Diagnóstico genético pré-implantacional: uma ferramenta importante para a rotina de fertilização in vitro? **Femina**, p. 297-303, 2009.