

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PRÉ-IMPLANTAÇÃO: O APERFEIÇOAMENTO DAS TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA.

PRE-IMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS: THE IMPROVEMENT OF ASSISTED  
HUMAN REPRODUCTION TECHNIQUES.

DIAGNOSTICO DE PREIMPLANTACIÓN GENÉTICA: LA MEJORA DE LAS TÉCNICAS  
DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA.

MELISSA META GALINDO<sup>1</sup>, LARA NUNES ABADIA ALVES<sup>1</sup> e KATIA KARINA VEROLLI DE  
OLIVEIRA MOURA<sup>1</sup>

---

### RESUMO

A infertilidade é a dificuldade em engravidar no período de um ano sem métodos contraceptivos, tendo ela diversas causas tanto para o indivíduo do sexo masculino, quanto para o sexo feminino. A Reprodução Humana Assistida (RHA) é o conjunto de técnicas disponíveis com o objetivo de tratar problemas na concepção natural, isso, a partir de procedimentos como a *Fertilização in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). O diagnóstico genético de pré-implantação visa analisar os embriões em relação às alterações genéticas e cromossômicas através da biópsia embrionária, que é realizado ainda em processo de divisão, tendo como objetivo aumentar as taxas de sucesso de gravidez. Objetivo: abordar o assunto do diagnóstico genético de pré-implantação por meio de uma revisão narrativa da bibliografia. Metodologia: artigos encontrados nas plataformas de pesquisa *National Library of Medicine* (PUBMED); Literatura Latino Americano e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Google Acadêmico. Palavras-chave: “Diagnóstico Genético de Pré-implantação”, biópsia embrionária e infertilidade masculina e feminina.

Palavras-chave: “Diagnóstico Genético de Pré-implantação”, biópsia embrionária, infertilidade masculina e feminina, cariótipo, ICSI.

---

### ABSTRACT

---

<sup>1</sup> PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS, Goiânia- Goiás  
E-mail: laranunesaalves@gmail.com

SUBMETIDO EM: 06/2023

| ACEITO EM: XX/2021

| PUBLICADO EM: XX/2021

Infertility is the difficulty in getting pregnant within a year without contraceptive methods, having several causes for both male and female individuals. Assisted Human Reproduction (AHR) is the set of techniques available with the objective of treating problems in natural conception, that is, from procedures such as in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The preimplantation genetic diagnosis, on the other hand, aims to analyze the embryos in relation to genetic and chromosomal alterations through embryonic biopsy, which is performed while still in the division process, with the aim of increasing success rates. Objective: to address the issue of preimplantation genetic diagnosis through an extensive review of the literature. Methodology: articles found on the National Library of Medicine (PUBMED) research platforms; Latin American and Caribbean Literature in Health and Social Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Google Scholar. Keywords: "Preimplantation Genetic Diagnosis", embryonic biopsy, male and female infertility, karyotype, ICSI.

---

## RESUMEN

La infertilidad es la dificultad de quedar embarazada dentro de un año sin métodos anticonceptivos, teniendo varias causas tanto para hombres como para mujeres. La Reproducción Humana Asistida (AHR) es el conjunto de técnicas disponibles con el objetivo de tratar problemas en la concepción natural, basadas en procedimientos como la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). El diagnóstico genético preimplantacional tiene como objetivo analizar los embriones en relación con las alteraciones genéticas y cromosómicas a través de la biopsia embrionaria, que se realiza aún en proceso de división, con el objetivo de aumentar las tasas de éxito del embarazo. Objetivo: abordar el tema del diagnóstico genético preimplantacional a través de una revisión narrativa de la literatura. Metodología: artículos encontrados en las plataformas de investigación de la Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED); Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias Sociales y de la Salud (LILACS), Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SCIELO) y Google Scholar. Palabras clave: "Diagnóstico Genético Preimplantacional", biopsia embrionaria e infertilidad masculina y femenina.

Palabras clave: "Diagnóstico Genético Preimplantacional", biopsia embrionaria, infertilidad masculina y femenina, cariotipo, ICSI.

---

## INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida pelo Ministério da Saúde (OMS) como a dificuldade de um casal em ter uma gravidez no período de um ano sem o uso de métodos contraceptivos (4,10,16,17). Ela é um problema de saúde pública e considerada uma doença desde 1992 pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) na Resolução 1.358 (17).

De acordo com a OMS, a prevalência estimada de casais com infertilidade está entre 48 milhões e 186 milhões de pessoas inférteis em todo o mundo, ou seja, 15% da população total do planeta. Já no

Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA), são cerca de 8 milhões de pessoas inférteis (6).

Vale pontuar que a infertilidade pode ser tanto do sexo feminino quanto do masculino (17). Também há motivos compartilhados por ambos os sexos, como: idade, estilo de vida, obesidade, contaminação por radiações químicas, alterações hormonais e outras doenças (4,17).

As causas femininas acompanham motivos diversos, sendo elas: ovarianas e ovulares (síndrome dos ovários policísticos); tubulares e do canal endocervical (obstrução tubular e alterações no muco cervical); ligadas a fertilização (vigor do óvulo, defeito nos cromossomos ou nas outras estruturas), ligada a implantação do embrião, problemas metabólicos e hormonais (1,10,17). Há também a questão da gestação após os 35 anos, onde há uma queda reprodutiva devido a uma diminuição das células gaméticas femininas, podendo levar a esterilidade (1).

Já as causas masculinas variam entre: doenças sistêmicas graves, azoospermia no ejaculado, endocrinopatias e fatores associados a anormalidades genéticas (1,17). Para a análise da causa da infertilidade é necessária uma avaliação conjugal e/ou individual, onde serão analisados a possibilidade de os indivíduos apresentarem doenças infecciosas, oncológicas e outras enfermidades que poderiam ser a causa do problema. Isso será avaliado através de anamnese, onde informações importantes como o modo de vida, regularidade do ciclo menstrual, ocorrência de abortos ou outras gestações, histórico hereditário, se já passaram por tratamento ou outros exames relacionados são feitos (1,17).

Com isso, será possível identificar qual técnica da reprodução humana (RH) é a mais indicada. Em casos em que não há infertilidade masculina (espermatozoides de boa qualidade) a Fertilização in vitro (FIV) pode ser uma opção, ela é a mais próxima do processo de concepção natural, e é indicada quando pacientes que em cerca de um ano não obtiveram sucesso em concepção natural ou com tratamentos mais simples. Consiste na junção do óvulo e do espermatozoide fora do corpo materno (in vitro), onde em laboratório a partir de cultura, o óvulo é cercado por espermatozoides na placa, podendo ser monitorado seu desenvolvimento. Dessa forma, sua morfologia é verificada juntamente com sua divisão para classificar em viáveis ou não para a transferência embrionária (2,15).

Em casos em que há questões severas de infertilidade masculina, variação seminal grave, porcentagem inferior ao normal de espermatozoides ou ineficácia repetitivas em outras técnicas, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) passa a ser a mais indicada. Esse procedimento baseia-se na introdução de apenas um espermatozoide pré-selecionado da mesma forma como o óvulo. A junção é feita pela injeção intracitoplasmática do espermatozoide no óvulo. A partir disso, é monitorado sua evolução e a possibilidade de uma futura implantação, também pode ser feito a análise genética embrionária por meio do diagnóstico genético de pré-implantação (DGPI), onde seriam aspirados uma determinada quantidade de células do embrião. (2,15).

Nesse contexto, o DGPI é uma técnica disponível na RHA que possibilita a análise genética de embriões a partir de biópsia embrionária. Assim, podem ser observadas divergências genéticas e cromossômicas em amostras embrionárias ainda em processo de divisão, antes de serem transferidos (2). Esse procedimento pode ser utilizado para examinar doenças genéticas em genes específicos, na identificação de doenças cromossômicas e na descoberta de compatibilidade genética com indivíduos já nascidos, a partir dos embriões adquiridos pela (FIV) ou (ICSI) ( 2,9,16,). Dessa maneira, o objetivo em questão é aumentar as chances de sucesso dos demais tratamentos da RHA por meio da seleção de embriões que não possuem alterações genéticas (2,4).

Alguns dos métodos utilizados para a análise cromossomal e gênica compreendem o PCR (polymerase chain reaction), hibridização in situ por fluorescência (FISH), sequenciamento de próxima geração (NGS), técnicas de microarray como polimorfismo de único nucleotídeo (SNP), hibridização genômica comparativa por array (CGH)(1,4.9,16) e cariótipo (3). A medicina fetal vem trabalhando no

diagnóstico pré-natal de doenças genéticas, podendo assim desenvolver tratamentos intrauterinos e de correções fetais (7).

A primeira vez em que o diagnóstico genético de pré-implantação foi realizado com sucesso deu-se em 1990, com o objetivo de diagnosticar embriões com doenças ligadas ao cromossomo X. Assim, entre 1997 e 2007 foram realizados 26.609 procedimentos com a utilização do DGPI dando origem a 19.901 transferências de embriões, 5.187 gravidezes e 5.135 nascimentos (9). Todavia, o primeiro bebê de proveta foi em 1978 após uma fertilização in vitro (4), e em 1990 passou a ser utilizado a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóides em casos de infertilidade masculina (2).

As vantagens do procedimento de DGPI é ser menos invasiva em relação a outras técnicas comumente utilizadas em diagnóstico pré-natal, aumentando as taxas de sucesso gestacional (1,2,9).

As pessoas indicadas para a realização do teste de DGPI são casais com alto risco de ter filhos com doenças genéticas, sendo comum os que já têm um filho com alterações genéticas, pessoas com problemas de infertilidades e acabam fazendo FIV, mulheres com idade avançada ou com histórico de abortos recorrentes e ainda pessoas com falhas repetidas de implantação (1,2,9,16).

A regulamentação da DGPI não é a mesma em todos os países devido aos diferentes comportamentos de cada país em relação aos procedimentos de RHA, procedimentos invasivos e seleção de embriões. No Brasil não existe legislação federal que regule a reprodução humana assistida e o diagnóstico genético de pré-implantação. Dessa maneira, o Conselho Federal de Medicina é o responsável por tal tarefa, sendo o vigente a resolução de nº 2.294/2021 (9,14).

Apesar dos inúmeros benefícios, algumas questões éticas entram em pauta. Sendo algumas das possibilidades: a escolha do sexo sem fins médicos, o descarte do embrião, o nascimento de uma criança com finalidade de doação de células-tronco, somado, ao escolher as características físicas como a cor dos cabelos e olhos, por questões sociais (2,4,5,9,16).

Assim, o presente trabalho tem por objetivo abordar o assunto do diagnóstico genético de pré-implantação por meio de uma revisão extensiva da bibliografia.

## MÉTODOS

O presente artigo consiste em uma revisão narrativa de natureza qualitativa e exploratória relacionada à infertilidade e diagnóstico genético de pré-implantação. O artigo em questão contou com trabalhos em português publicados majoritariamente entre 2018 e 2022, pesquisados nas plataformas de pesquisa National Library of Medicine (PUBMED); Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "Diagnóstico Genético de Pré-implantação", biópsia embrionária, infertilidade masculina e feminina, cariótipo, ICSI.

## DISCUSSÃO

A RHA visa o tratamento de problemas na concepção natural (subfertilidade e infertilidade) e é definida por ser um conjunto de técnicas onde realizam a manipulação de gametas em laboratório, a partir de procedimentos de FIV, a ICSI e outras técnicas (2).

Apesar de a FIV e da ICSI trazerem chances relevantes de sucesso, de 25% a 50% por tentativa, podendo ser de 70% após três tentativas, as técnicas da RHA também possuem desvantagens. Como preço elevado, respostas a terapias hormonais de estimulação e desgaste emocional, que podem levar a problemas de saúde e ao bem-estar da mulher com o uso frequente de medicações hormonais.

Tornando muito importante o estudo de cada caso a partir do aconselhamento genético, onde será calculado as possibilidades particulares e qual seria a abordagem indicada (2).

Com avanços na área foi possível o desenvolvimento da DGPI, que possibilitou o diagnóstico de doenças monogênicas que tem como objetivo a detecção de mutações genéticas e a análise do cariótipo à procura de alterações cromossômicas. Para isso, é preciso realizar a biópsia embrionária que vai variar de acordo com o tratamento buscado (2).

## BIÓPSIA EMBRIONÁRIA

Em decorrência dos avanços tecnológicos e o melhoramento das técnicas de biópsia de células embrionárias foi possível a coleta de um número maior de células sem comprometer o desenvolvimento do embrião (16).

A biópsia embrionária é a coleta de células embrionárias da amostra analisada a partir de metodologias adequadas para realizar estudo genético pré-implantacional. (4).

Assim, a biópsia pode ser feita de três maneiras diferentes (4); conforme ilustrada na figura 01.

Figura 1 – Esquema de biópsia embrionária



Fonte: Fertility Medical Group, Disponível em <https://fertility.com.br/tratamentos/pgtdiagnostico-genetico-pre-implantacional/>. Acesso em outubro de 2020.

1. Biópsias dos corpúsculos polares tirados dos oócitos: é colhido de um a dois corpúsculos polares através da meiose do oócito, as células são aspiradas por meio de uma micropipeta que penetra a zona pelúcida. É usado para analisar alterações genéticas somente de origem materna, ou seja, o material genético paterno não é avaliado. Entretanto, a vantagem é a não utilização de células que futuramente formarão o embrião, uma vez que a fecundação ainda não ocorreu (1,4,9).

2. Análise de dois blastômeros do embrião: essa biópsia é feita no terceiro dia de desenvolvimento embrionário, onde há de seis a oito células. É retirado uma ou duas células, já que os erros na fase de mitose ocorrem majoritariamente até o terceiro dia depois da fertilização. A técnica é através de uma pequena dissecção na zona pelúcida que com ajuda de uma agulha e um aparelho aspirador, aspira os blastômeros. É muito usada para diagnóstico de doenças monogênicas. A desvantagem é que se realizada a biópsia somente em um blastômero o cariótipo autêntico do embrião pode não ser alcançado (1,4,9).

3. Biópsia do blastocisto: é a técnica atual onde é possível avaliar a maior quantidade de DNA, por conseguir o maior número de células, sendo de cinco a dez. É feito no quinto dia de desenvolvimento, onde o embrião possui entre 32 e 64 células. Não é muito utilizado, pois nem todos os embriões conseguem chegar nesse estágio de desenvolvimento em meio in vitro (1,2,9).

Após obtenção da amostra a análise do material coletado pode ter diversos caminhos: reação da cadeia de polimerase (PCR), Hibridização in situ por fluorescência (FISH), Hibridização genômica comparativa por array (aCGH), Polimorfismo de único nucleotídeo (SNP), Sequenciamento de nova geração (NGS) e outros (1,4,9,16). A seguir o quadro 01 apresenta as principais vantagens e desvantagens das diferentes biópsias.

**Quadro 1 – Biópsia embrionária**

Biópsia	Vantagens	Desvantagens	Número de células
Biópsia dos corpúsculos polares tirados do ovócitos	Não utilização de células que futuramente formarão o embrião	Não avalia material de origem paterna	Colhido de um a dois Corpúsculos polares
Análise de dois blastomas do embrião	Muito usada para diagnóstico de doenças monogênicas	A biópsia só é realizada em um blastômero, o cariótipo autêntico do embrião pode não ser alcançado	É retirada de uma a duas células
Biópsia do blastocisto	É possível avaliar a maior quantidade de DNA	Nem todos os embriões conseguem chegar nesse estágio de desenvolvimento	De cinco a dez células

## TÉCNICAS DE ANÁLISE DA AMOSTRA

A PCR é uma técnica da biologia molecular que trabalha na amplificação de uma região específica do DNA marcada com primers, como resultado são geradas milhares de cópias de um mesmo gene, podendo analisar mutações específicas no mesmo. É usada principalmente quando há escassez de material genético. Pelo fato de a biópsia ser uma amostra de uma única célula, a PCR contribui para a amplificação desse material genético. Apesar disso, problemas de contaminação, que são baixos e a possibilidade de tipos variados na falha do método são algumas das desvantagens. A PCR em tempo real (qPCR) conta com resultados rápidos, além de sua alta especificidade e sensibilidade comparada com a convencional (1,2,4,9,16).

O Comparative Genomic Hybridization é um método de hibridização onde o material genético do paciente será analisado juntamente de um material genético controlado. De positivo essa técnica traz a possibilidade de analisar o genoma completo, e não só uma porção pequena como na PCR. Ela permite que sejam identificados perda ou ganho de material, entretanto, determinadas variações no número de cópias podem não ser detectadas pelo equipamento (1,2,4,9,16).

A fluorescente in situ é feita para identificar a presença ou ausência de sequências específicas do DNA, usando sondas fluorescentes com alto grau de complementaridade com a sequência específica (1,2,9,16). Sua vantagem é poder ser feita em células em intérfase e não ser preciso cultivá-las até que atinjam a metáfase (1,16). Contudo, o número de cromossomos que podem ser analisados ao mesmo tempo é limitado, sendo eles de cinco a vinte e três pares de cromossomos, também pode ocorrer a sobreposição de sinais, atrapalhando a leitura e levando a erros no diagnóstico (1,2,9,16).

O Polimorfismo de nucleotídeo único, analisa polimorfismos que são variações genéticas muito frequentes no genoma humano e localizados em diversos loci gênicos, sendo responsáveis pela variação genética da população. Esse processo é feito ampliando o material genético analisado, em seguida são fragmentados em pequenos pedaços e, assim, um equipamento especializado irá

identificar quais SNPs estão presentes na amostra por meio de sondas de hibridização (16). Entre as vantagens dessa técnica podemos citar o fato dela ser mais sensível para detecção de mosaicismos, ser capaz de identificar regiões de homozigose no genoma e permitir identificar a origem da herdabilidade. Já em relação às desvantagens podemos citar a não detecção de rearranjos balanceados (1).

Sequenciamento de nova geração tem como objetivo apontar a ordem em que os nucleotídeos estão ordenados na molécula de DNA para que sejam identificadas possíveis mutações genéticas ou de genes causadores de doenças (1,16). Uma das principais vantagens está na rapidez, versatilidade e ser de baixo custo. Além disso, podemos citar que ela permite a Construção *in vitro* de biblioteca genômica sem amplificação de fragmentos de DNA e sem clonagem, alta sensibilidade analítica e capacidade de identificar e quantificar mosaicismos. A desvantagem está relacionada com problemas de regiões com extremo conteúdo CG (CG%) e Illumina (2). O quadro 02 apresenta uma síntese das técnicas laboratoriais empregadas no DGPI com vantagens e desvantagens.

**Quadro 2 – Técnicas laboratoriais**

Técnicas	Vantagens	Desvantagens
PCR	Por a biopsia ser uma amostra de uma única célula a PCR contribui para a amplificação desse material genético	Problemas de contaminação e a possibilidade de tipos variados na falha do método
CGH	Possibilidade de analisar o genoma completo, e não só uma porção pequena	Determinadas variações no número de cópias podem não ser detectadas pelo equipamento.
FISH	Pode ser feita em células em interfase e não ser preciso cultivá-las até que atinjam a metáfase	O número de cromossomos que podem ser analisados ao mesmo tempo é limitado, sendo eles de cinco a vinte e três pares de cromossomos
SNPs	É mais sensível para detecção de mosaicismos, é capaz de identificar regiões de homozigose no genoma e permite identificar origem da herdabilidade.	Não detecta rearranjos balanceados.
NGS	Técnica rápida, versátil e baixo custo, permite a construção <i>in vitro</i> de biblioteca genômica sem amplificação de fragmentos de DNA e sem clonagem, tem alta sensibilidade analítica e é capaz de identificar e quantificar mosaicismos.	Problemas de regiões com extremo de conteúdo CG (CG%) e Illumina.

O exame de cariótipo tem a função de identificar alterações numéricas e/ou estruturais através do pareamento dos cromossomos. As alterações cromossômicas chegam a atingir cerca de 0,5% dos recém-nascidos, levando a malformações congênitas e morbimortalidade. Dessa forma, o uso do cariótipo em diagnóstico pré-natal é indispensável caso os exames apresentem risco ou suspeita de síndromes genéticas. Geralmente, é indicado em casos de gestação com mãe em idades avançadas (35 anos ou mais), quando feto anterior apresentou alguma anomalia cromossômica, infertilidade prévia do casal, perdas gestacionais, pais com rearranjo cromossômico e risco de síndrome de instabilidade cromossômica (3).

## CONCLUSÃO

Com o intuito de conscientizar a população a respeito da infertilidade no mundo, é celebrado ao decorrer do mês de junho a conscientização da infertilidade, para que, os indivíduos possam abrir espaço para refletir sobre o assunto em que muitos casais/indivíduos se encontram (6).

Assim, a prevenção e possíveis tratamentos podem chegar a pessoas que precisem da informação, ou até mesmo combater o preconceito social relacionado ao tema, já que os casos de infertilidade vêm crescendo nos últimos anos, acarretando a queda da fecundidade de acordo com as Nações Unidas (ONU) do ano de 2019 (6).

Como resultado dos avanços na área da Reprodução Humana Assistida, as técnicas possibilitam não só o diagnóstico genético como maior chance de sucesso pelo diagnóstico pré-implantacional. Feito por meio da seleção ostensiva de embriões sem alterações genéticas e cromossômicas, adquiridos por biópsias embrionárias ainda no processo de divisão celular sem comprometer seu desenvolvimento e antes de serem implantados o que favorece nos tratamentos de FIV ou ICSI (2).

Mesmo com seus prós e contras a RHA vem melhorando a partir de diversos estudos e de evoluções na ciência técnica, levando assim, a um aumento de sua procura para o tratamento de problemas na concepção natural (2).

Concluimos que mesmo com todas as questões éticas e desvantagens da DGPI e conseqüentemente da RHA, elas são em muitos casos o diferencial na conquista de uma gravidez a termo e ainda mais importante em casos de possíveis anomalias genéticas envolvidas, alterações essas que podem vir a ser fatal.

---

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Nyszanne D. e CARDOSO, Belgath F. A importância do procedimento de pgd-biópsia embrionária para diagnóstico de mutações de origem cromossômica. TCC - Biomedicina, 2020.
2. CANTANHEDE, Aline J. O diagnóstico genético pré-implantacional e as técnicas de reprodução humana assistida. TCC - Biomedicina. Brasília, 2020.
3. DB MOLECULAR. Diagnósticos do Brasil, Exame de cariótipo no pré-natal, 2020. Disponível em: <<https://www.diagnosticosdobrasil.com.br/uploads/materiais/2020/03/dbmol-lamina-cariotipo-pre-natal-comlogo-web.pdf>> Acessado em 10/10/2022.
4. GIRASOLE, Gabriela E. e SILVA, Rafaella A. A importância do diagnóstico genético pré-implantaconal na reprodução humana nos dias atuais. 2021.
5. HERRANZ, Alfredo V. <https://revistas.comillas.edu/index.php/razonyfe/article/view/10098>. Razón y fe: Revista hispanoamericana de cultura, v. 267, n. 1372, p. 99-104, 2013.
6. MALAVÉ, Mayra. Infertilidade: o que pode ser feito? 2022. Disponível em: <https://www.iff.fiocruz.br/index.php?view=article&id=112:infertilidade-o-que-pode-serfeito&catid=8#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Organiza%20da%20popula%20total>. Acessado em 11/11/2022.
7. JÚNIOR, Walter P. Diagnóstico pré-natal. Ciência & saúde coletiva, v. 7, p. 139-157, 2002.

8. Lei de biossegurança, de 2005. Disponível em [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm). Acessado em 11/02/2023.
9. MENDES, Marcela C. e COSTA, Ana Paula 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.
10. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/infertilidade-feminina/>. Acesso em: 27 de maio de 2022.
11. RDC no 23, de 27/05/2011. Disponível em [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/rdc\\_23\\_2011\\_comp.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/rdc_23_2011_comp.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514). Acessado em 11/02/2023.
12. RDC no 72, DE 30/03/2016. Disponível em [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0072\\_30\\_03\\_2016.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0072_30_03_2016.pdf). Acessado em 11/02/2023.
13. RECHMANN, Itanaina L. motivação terapêutica do diagnóstico pré-implantacional embrionário à luz da resolução cfm n. ° 2.121/2015. *Direito UNIFACS–Debate Virtual*, n. 0221, 2018.
14. Resolução CFM nº 2.294, de 27 de maio de 2021. Disponível em <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.294-de-27-de-maio-de-2021-325671317>. Acessado em: 27 de maio de 2022.
15. SANTOS, Joana de S. E. dos. Comparação da análise morfológica de embriões humanos de processos de procriação medicamente assistida com o perfil molecular do meio de cultura. 2018. Tese de Doutorado. Instituto Superior de Engenharia de Lisboa-Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.
16. SCAPIN, Beatriz A. de; et al. Avanços em testes genéticos pré-implantacionais: revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. e429101523103-e429101523103, 2021.
17. SILVA, Daniel J. da, SANTANA, Bárbara P. de e SANTOS, Aarin L. Infertilidade: um problema de saúde pública. *UningáJournal*, v. 58, p. eUJ3044-eUJ3044, 2021.

