

## Diagnóstico genético pré-implantacional: prevenção, tratamento de doenças genéticas e aspectos ético-legais

### *Preimplantation genetic diagnosis: prevention, treatment of genetic diseases and ethical-legal aspects*

Marcela Custodio Mendes<sup>1</sup>, Ana Paula Pimentel Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bacharel Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo – SP,

<sup>2</sup>Professor Adjunto, Doutor do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo – SP.

#### Resumo

O diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) é realizado em embriões obtidos pela técnica de fertilização *in vitro* antes de sua implantação no útero, permitindo o diagnóstico de um grande número de doenças genéticas nestes embriões. Esta técnica é menos invasiva do que diversas técnicas de diagnóstico pré-natal conhecidas como a amniocentese, a cordocentese e a retirada de amostras de células das vilosidades coriônicas. Recentemente tem sido indicado também como ferramenta de terapia gênica, visando à realização de transplante de medula óssea em crianças que não encontram um doador compatível. Apesar das limitações das técnicas de diagnóstico e da dificuldade de acesso devido ao seu alto custo, o DGPI tem se mostrado eficiente e a procura pela técnica vem crescendo, assim como suas possibilidades de aplicação. Com o crescimento da procura pelo DGPI e com as novas possibilidades proporcionadas por esta técnica surgem diversas questões quanto a suas aplicações e também quanto às implicações éticas envolvidas no seu uso. No Brasil, não há legislação federal específica e o DGPI é regulamentado pelas resoluções do Conselho Federal de Medicina. Além disso, faltam políticas públicas que permitam um maior acesso da população de baixa renda a esta técnica.

**Palavras-chave:** Diagnóstico pré-implantação. Métodos. Utilização. Ética.

#### Abstract

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a procedure used prior to implantation to help identify genetic defects within embryos created through *in vitro* fertilization to prevent large number of these genetic diseases. This technique is less invasive than several prenatal diagnosis techniques as amniocentesis, cordocentesis and chorionic villus sampling. PGD has also been indicated as a tool for gene therapy to match a sibling in HLA type in order to be a donor for the realization of bone marrow transplantation in children who do not find a compatible donor. PGD as applied to perform embryo selection to increased chances of successful pregnancy. Despite the limitations of diagnostic techniques and its high cost, the PGD has been shown effective and its demand is increased, as well as its application possibilities. The PGD increased demand and the new applications possibilities several questions arise regarding the use as well as the ethical implications involved. In Brazil, there is no specific federal legislation and PDG is regulated by the Federal Council of Medicine.

**Keywords:** Preimplantation diagnosis. Methods. Utilization. Ethics.

#### INTRODUÇÃO

O diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) é uma técnica derivada dos procedimentos de reprodução humana assistida (RHA). É realizado em embriões obtidos pela técnica de fertilização *in vitro* antes de sua implantação no útero, permitindo o diagnóstico de um grande número de doenças genéticas nestes embriões. A técnica de DGPI é bastante atrativa, pois é menos invasiva quando comparada com algumas técnicas tradicionais de diagnóstico pré-natal, como a amniocentese (retirada de células do líquido amniótico), a cordocentese (retirada de células

do cordão umbilical) e a retirada de amostras de células das vilosidades coriônicas. Além disso, não é necessária a manutenção da gravidez para que seja realizado o diagnóstico (COLLINS; IMPEY, 2012).

O primeiro procedimento de DGPI realizado com sucesso foi reportado em 1990, sendo utilizado para evitar o nascimento de crianças com doença ligada ao X e atualmente é realizado em diversas clínicas pelo mundo (BASILLE et al., 2009). Segundo Harper e colaboradores (2012), no período de 1997-2007 foram realizados 26.609 procedimentos de DGPI pelo mundo, resultando em 19.901 transferências de embriões, 5.187 gravidezes clínicas e 5.135 nascimentos. Porém, 6.708 procedimentos de DGPI não resultaram em transferências, pois, todos os embriões foram considerados inviáveis ou de diagnóstico inconclusivo.

Correspondência / Correspondence: Dra Ana Paula P. Costa, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo Rua da Consolação, 896 – Prédio 50 (ANTIGO 38) – Térreo, São Paulo, SP – CEP: 01302-907

Email: appcosta@mackenzie.br, telefone (11) 21248004

Recentemente, o DGPI também vem sendo usado como ferramenta de terapia gênica, visando a realização de transplante de medula óssea em crianças que não encontram um doador compatível. Nesse caso, os pais desta criança podem utilizar o DGPI para selecionar um embrião saudável e compatível com a criança doente. Assim, após o nascimento da criança, o transplante de células-tronco do cordão umbilical poderá ser realizado (KULIEV et al., 2005).

Com o crescimento da procura pelo DGPI e com as novas possibilidades proporcionadas por esta técnica surgem diversas questões quanto a suas aplicações e também quanto às implicações éticas envolvidas no seu uso.

#### Indicações para o uso do DGPI

O DGPI é indicado principalmente para casais cientes de que têm alto risco de gerarem um filho com uma doença genética. Geralmente, quem procura o procedimento do DGPI são casais que já possuem uma criança afetada por uma doença genética. O DGPI também é indicado para casais que recorrem a fertilização *in vitro* por problemas de fertilidade de um dos indivíduos ou no caso de mulheres com idade materna avançada, que apresentam um maior risco de gerar uma criança com alterações genéticas, principalmente aquelas derivadas das trissomias (SWANSON et al., 2007). As principais indicações reportadas para o uso do DGPI no período de 1997-2007, segundo Harper e colaboradores (2012), foram a presença de aneuploidias (61%), doenças de herança monogênica (17%), anormalidades cromossômicas (16%), sexagem para evitar doenças ligadas ao X (4%) e sexagem social (2%).

Atualmente, o DGPI já é aplicado no diagnóstico de alterações estruturais e numéricas que ocorrem no cariótipo. As translocações cromossômicas presentes nos pais podem levar a geração de embriões com cromossomos não balanceados. Estes embriões muitas vezes são incapazes de fixarem-se no útero ou dão origem a fetos que não se desenvolvem normalmente, sendo uma importante causa de infertilidade e abortos (VANNESTE et al., 2011). O diagnóstico de aneuploidias (ganho ou perda de cromossomos) é a principal alteração genética na qual o DGPI vem sendo indicado (HARPER et al., 2012). Embriões com números alterados de cromossomos geralmente são inviáveis para a gestação. Dependendo do cromossomo envolvido, o desenvolvimento pode ocorrer, porém a criança apresentará anormalidades, como malformações e retardo mental. São exemplos destas anormalidades a Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e a Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18) (ADIGA et al., 2010; SIMPSON, 2010; HARPER et al., 2012).

Recentemente, o DGPI tem sido indicado também como uma ferramenta da terapia gênica, visando a realização de transplante de medula óssea em crianças que não encontram um doador compatível. Este procedimento é realizado através da seleção de embriões associada a genotipagem dos genes codificadores do antígeno leucocitário

humano (HLA). Desta forma, casais com uma criança doente que precise de transplante de medula óssea, mas que não encontram um doador compatível podem obter este material através da seleção de embriões saudáveis. Estes embriões têm os genes codificadores do HLA genotipados com o objetivo de encontrar aqueles totalmente compatíveis com o irmão doente. Assim, após o nascimento podem ser doadores de células-tronco (KULIEV et al., 2005; SAMUEL et al., 2009; GOUSSETIS et al., 2010). O uso do DGPI para o diagnóstico de doenças de manifestação tardia também já tem sido considerado, como no caso câncer de mama, que pode ocorrer em mulheres portadoras de mutação nos genes BRCA 1/2. Porém o uso para este fim ainda é controverso e permeado por questões éticas (RAMO'N Y CAJAL et. al., 2012).

#### Obtenção de células, métodos de análise e diagnóstico.

O primeiro passo do DGPI é a obtenção dos ovócitos que serão utilizados na fertilização *in vitro*. A fertilização pode ser realizada através da adição dos ovócitos em meio de cultura contendo espermatozoides ou através da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Para a realização do DGPI os embriões *in vitro* devem estar no estágio de 4 a 8 células (BUSSO et al. 2007; IWARSSON et al., 2011).

A coleta de células para análise dos embriões pode ser feita através de três métodos conhecidos. O primeiro método é a retirada de um ou dois blastômeros do embrião. Para isso, é feita uma pequena dissecação na zona pelúcida e através desta abertura é injetada uma agulha acoplada a aparelho aspirador, que realiza a aspiração dos blastômeros. Esse procedimento é feito quando o embrião está no estágio de 6 a 8 células, no terceiro dia após a fertilização *in vitro*. Os blastômeros são analisados no mesmo dia em que são retirados. (ADIGA et al, 2010; SIMPSON, 2010; IWARSSON et al., 2011).

O segundo método é a obtenção de células trofoblásticas do embrião em estágio de blastocisto. Este estágio é alcançado no quinto ou sexto dia após a fertilização. Este método não é muito utilizado, pois poucos embriões conseguem chegar neste estágio nas condições *in vitro*. Este método tem como vantagem evitar a retirada de células da massa celular interna (MCI), que formará o embrião e também permite que um maior número de células seja retirado. Porém, como desvantagem tem o risco de que as informações genéticas presentes nas células trofoblásticas sejam diferentes daquelas da MCI. Isso ocorre em casos de mosaicismos (LATHI; BEHR, 2009).

O terceiro método de obtenção de células é através da coleta do 1º e/ou 2º corpúsculos polares, resultantes do processo de meiose no ovócito. Como ainda não houve fecundação, há a vantagem de não serem retiradas células que formarão o embrião. Porém este procedimento é limitado, pois somente pode ser feito o diagnóstico de doenças genéticas de origem materna, uma vez que o material genético do pai não é analisado. Além disso, o diag-

nóstico é realizado por “inferência”, considerando-se que o número de cromossomos presentes no corpúsculo polar seja complementar ao que está presente no ovócito, o que nem sempre é verdadeiro (ADIGA et al., 2010; SIMPSON, 2010).

Os métodos de análise variam de acordo com a doença que será investigada. A técnica de Híbridação Fluorescente In Situ (FISH) e Reação em Cadeia Polimerase (PCR) são as mais utilizadas. Recentemente, a técnica de Híbridação Genômica Comparativa (CGH) também vem sendo utilizada no DGPI (BASILLE et al., 2009).

A PCR consiste da amplificação de sequências de DNA e é utilizada principalmente para o diagnóstico de doenças de herança monogênica autossômica ou ligada ao X. Para o diagnóstico, pode ser feita a amplificação direta da sequência da mutação genética, verificando se ela está presente ou não, ou, pode ser feita a amplificação indireta usando-se marcadores de segregação alélica. A PCR apresenta dificuldades para realização. Falhas na amplificação de alelos podem ocorrer devido a pouca quantidade de DNA disponível, principalmente quando muitos alelos precisam ser amplificados e também devido à contaminação das amostras por DNA externo (GERAEDTS; DE WERT, 2009).

A técnica de FISH consiste na hibridação do material genético das células do embrião, fixado em lâmina, com sondas (sequências de DNA marcadas com fluorocromos). A observação do material hibridado com as sondas é realizada através de microscópio de fluorescência. Se a sequência estiver presente, um sinal luminoso será visto ao microscópio. Esta técnica é utilizada na sexagem de embriões, diagnóstico de translocações e principalmente no diagnóstico de aneuploidias (GERAEDTS; DE WERT, 2009; SIMPSON, 2010; SCRIVEN et al., 2011). Esta técnica apresenta como limitação o fato de permitir que apenas um pequeno número de cromossomos possa ser observado, há também a possibilidade de ocorrer sobreposição de sinais, dificultando a leitura e causando erros de diagnóstico (SCRIVEN et al., 2011).

A CGH é uma alternativa interessante e eficiente para o diagnóstico de monossomias e trissomias de regiões cromossômicas e também de aneuploidias. Diferente da técnica de FISH, que permite apenas a análise de alguns cromossomos, esta técnica permite verificar a presença ou ausência de alterações em todo o conjunto genético de uma célula do indivíduo. Porém, esta técnica também tem limitações. Além de ter alto custo, ela não permite diagnosticar translocações equilibradas e euploidias (WELLS et al. 2002).

As limitações das técnicas utilizadas no DGPI podem reduzir sua eficiência, levando a erros de diagnóstico. O fator mais importante que leva a erros de diagnóstico é a ocorrência de mosaicismos. Este nem sempre é identificado, pois a análise de apenas uma ou duas células pode não ser informativa para a presença deste problema (WILTON et al. 2009; IWARSSON et al. 2011; AMAGWULA et al., 2012). Porém os recentes avanços nas técnicas de biologia

molecular, como a PCR fluorescente, a PCR multiplex e o uso de “microarrays”, permitirão o aperfeiçoamento do DGPI, incrementando sua eficiência e reduzindo os erros de diagnóstico (HARPER; SENGUPTA, 2012).

#### Uso do DGPI na terapia gênica

No campo da terapia gênica, muito tem se encontrado em relação ao uso do DGPI associado a genotipagem dos genes codificadores das proteínas componentes do HLA, permitindo aos pacientes que necessitem de transplantes de células-tronco embrionárias encontrar um doador compatível. Estes embriões tem seu HLA genotipado com o objetivo de encontrar aqueles totalmente compatíveis com o irmão doente, assim após o nascimento podem ser doadores. Essas crianças são conhecidas como “irmãos salvadores” (“Saviour Siblings”) (VERLINSKY et al., 2004; KULIEV et al., 2005; SAMUEL et al., 2009; GOUSSETIS et al., 2010).

A primeira aplicação do DGPI para obtenção de células-tronco embrionárias foi reportada por Verlinsky e colaboradores (2001), para o tratamento de uma menina de seis anos de idade com anemia de Fanconi. O DGPI foi realizado em blastômeros retirados dos embriões após o terceiro dia de clivagem. A técnica de PCR foi utilizada para verificação da presença ou ausência da mutação causadora da doença. Para a genotipagem do HLA, sequências curtas repetidas em tandem (STR “short tandem repeats”) presentes nos pais e na criança doente foram comparadas com as sequências presentes no DNA dos blastômeros. Um embrião HLA-compatível saudável foi implantado. Após o nascimento da criança, foram coletadas células-tronco de seu cordão umbilical, que foram transplantadas para a irmã doente.

O sucesso deste procedimento foi reproduzido por Grewal e colaboradores (2004), que também utilizaram o DGPI para seleção de embriões saudáveis e HLA-compatíveis para o tratamento de uma criança de 6 anos com anemia de Fanconi e mielodisplasia. A eficiência destes procedimentos permitiu que outras doenças pudessem ser tratadas a partir do uso do DGPI. Van de Velde e colaboradores (2004) relataram o primeiro uso do DGPI para obtenção de células-tronco hematopoiéticas para tratamento de beta-talassemia. Três casais participaram do procedimento. A genotipagem do sistema HLA e seleção de embriões saudáveis foram realizadas através do uso da PCR multiplex, que permite a amplificação de múltiplos alelos em uma pequena amostra de DNA. Dos 58 embriões obtidos, 53 foram analisados e três foram implantados, resultando em gravidez e posterior transplante.

No Brasil, o primeiro nascimento de uma criança “Saviour Sibling” a partir do uso do DGPI, foi reportado por Figueira e colaboradores (2012). O objetivo era obter células-tronco para transplante em uma menina de 5 anos para tratamento de beta-talassemia. Neste caso, 10 embriões foram analisados. Dois embriões saudáveis e HLA-compatíveis com a criança doente foram implantados e um resultou em gravidez. Após o nascimento da criança,

uma menina saudável, foram coletadas células-tronco de seu cordão umbilical. Estas células foram congeladas para serem transplantadas. Porém, como estas células foram insuficientes, foi necessário esperar que o bebê completasse 1 ano para coletar um número maior de células da medula óssea. Deste modo, foi realizado com sucesso o transplante de células-tronco do cordão umbilical e células da medula óssea. A medula óssea da irmã mais velha começou a produzir células saudáveis e ela foi considerada curada da beta-talassemia (ABRATA, 2013; BASSETTE, 2013).

### Regulamentação do DGPI

A regulamentação do DGPI varia em nível mundial devido as diferentes posturas de cada país frente aos procedimentos de RHA, procedimentos invasivos e seleção de embriões (SERRANO, 2005). No Brasil, não há legislação federal que regularize os procedimentos de RHA, inclusive o DGPI. A regulamentação é feita pelo Conselho Federal de Medicina através da RESOLUÇÃO CFM nº 1.358/1992, publicada em 19/11/1992 e revogada posteriormente pela RESOLUÇÃO CFM nº 1.957/2010, publicada em 06/01/2011. Segundo estas resoluções, é permitido o uso do DGPI no Brasil, inclusive associado a genotipagem do HLA, para obtenção de células-tronco. Porém é proibido o uso desta técnica para sexagem de embriões, visando a escolha do sexo da criança para fins não médicos.

Recentemente, houve a revogação da RESOLUÇÃO CFM nº 1.957/2010 através da publicação da RESOLUÇÃO CFM nº 2.013/2013, em 09/05/2013. Algumas mudanças causaram polêmica, como a limitação de idade para mulheres candidatas a gestação através da RHA, sendo a idade-limite de 50 anos. Houve também a permissão do uso das técnicas de RHA por casais homoafetivos e pessoas solteiras. Quanto ao DGPI, não houve grandes mudanças. Diferente das resoluções anteriores, esta nova resolução deixa mais evidente a permissão da seleção de embriões HLA-compatíveis para casais com filho afetado por doenças genéticas, com o objetivo de transplante de células-tronco e doação de órgãos. Porém, não são citados quais órgãos podem ser doados, dando margem a interpretações polêmicas como a possibilidade de doação de qualquer órgão, mesmo que de importância vital.

Nos Estados Unidos da América (EUA), também não há legislação federal que regule o DGPI. Esta regulamentação é feita por agências do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (HUDSON, 2006). As leis para regulamentação do DGPI estão em mudança em muitos países da Europa, como a Alemanha, onde o DGPI foi legalizado apenas em julho de 2011, de forma limitada. Para poder realizar o DGPI, os casais devem obrigatoriamente receber aconselhamento genético e a ter solicitação do DGPI aprovada por um comitê de ética (SEVERIN; KESLEY, 2011).

Em Israel, o uso do DGPI é regulamentado pelo Ministério da Saúde, que permite o uso da técnica, inclusive, para escolha do sexo da criança. Porém, para realizar esta

escolha é necessário que o casal atenda a algumas condições, como ter quatro filhos de um sexo e nenhum de outro (GRAZI et al., 2008). Na Arábia Saudita, o uso do DGPI é permitido apenas se os gametas envolvidos no procedimento forem originados do casal interessado (ALSULAIMAN et al., 2010).

A falta de legislação federal no Brasil faz com que as decisões sobre o DGPI corram o risco de serem tomadas de um ponto de vista unilateral, apenas da classe médica. É necessária uma lei federal que estabeleça diretrizes para a realização do DGPI e que permita uma visão mais ampla das questões envolvidas no seu uso, realizada por profissionais de diversas áreas (MEDEIROS; VERDI, 2010). Também é necessária a aprovação de políticas públicas que permitam um maior acesso da população de baixa renda as técnicas de RHA, pois os procedimentos ainda tem custo muito elevado (BUCOSKI; SILVEIRA, 2008).

Já houve a tentativa de incluir as técnicas de RHA no Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria Nº 426/GM, de 22/03/2005, com o objetivo de implementar a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida. Porém, esta portaria foi revogada após 30 dias pela Portaria Nº 1.187/GM, de 13/07/2005, alegando a necessidade de avaliar seus impactos orçamentários e financeiros. Desde então, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida ainda não se tornou efetiva.

### Questões éticas

As diferentes possibilidades de aplicações do DGPI dão margem à discussão de um grande número de questões éticas pelos mais variados setores da sociedade. Um possível uso do DGPI, no futuro, para a seleção de características físicas com fins sociais, como cor dos olhos, cabelos e até características psicológicas, como inteligência, é levantado por Klipstein (2005). Carneiro (2011) ainda levanta a possibilidade de uso do DGPI para um melhoramento genético, gerando seres “perfeitos” e “imperfeitos”.

Ehrich e colaboradores (2007) questionam se o conceito de “criança saudável” englobaria uma criança portadora do gene causador da doença. Esta criança não manifestaria os sintomas da doença, mas poderia transmitir o gene para as próximas gerações. Assim, selecionar apenas embriões saudáveis e não portadores do gene extrapolaria os objetivos do DGPI em relação a saúde do bebê a ser gerado. Estes pesquisadores também citam a possibilidade do uso do DGPI para seleção do sexo da criança sem o objetivo de prevenção de doenças genéticas, mas para fins sociais. Quanto a isso, Whittaker (2011) discute a possibilidade de um desbalanço sexual, principalmente em países onde há preferência por um dos sexos, como na Índia. Por outro lado, Malpani e colaboradores (2002) defendem o direito dos pais escolherem o sexo da criança. Estes pesquisadores consideram que a escolha do sexo do filho é algo pessoal, que deve ser decidido pelo casal em total uso de sua autonomia, principalmente nos



países onde a preferência por um dos sexos é evidente.

Quanto ao uso do DGPI para obtenção de crianças doadoras de células-tronco, Grewal e colaboradores (2004), Devolder (2005) e Kuliev e colaboradores (2005) discutem a possibilidade de um casal ter um filho saudável apenas pelo desejo de salvar uma criança já existente, havendo o risco de a nova criança ser menos amada que seu irmão. Pennings (2004) relata a dificuldade dos profissionais envolvidos no DGPI em identificar se os pais estão dispostos a cuidar de seus filhos de forma igualitária. Isso torna difícil a tomada de decisão sobre a realização do DGPI por estes profissionais. Em seu trabalho, este autor também relata a possibilidade do uso do DGPI associado a genotipagem do HLA para a geração de crianças que servirão como futuros doadores de órgãos para um irmão doente.

As questões éticas que envolvem o uso de embriões nos procedimentos de RHA são bastante complexas, devido a não existência de uma definição do conceito do que seja o embrião, sendo este considerado um “material biológico” por algumas filosofias e uma “pessoa em formação” para outras (CORRÊA, 2001; FILHO, 2009; TELES, 2011). Quanto ao DGPI, a principal questão envolvendo o embrião refere-se a definição de sua inviabilidade. Nesta técnica, os embriões que possuem alguma doença genética são considerados inviáveis e são descartados ou doados para pesquisa. Porém, isso não significa que estes embriões não possam dar origem a uma vida. Além disso, erros de diagnósticos podem levar ao descarte de embriões saudáveis, viáveis para implantação (FILHO, 2009).

## CONCLUSÕES

O DGPI é uma técnica bastante difundida pelo mundo e sua comprovada eficiência tem permitido a muitos casais a geração de descendentes, nascimento de filhos saudáveis e a cura filhos doentes. Por isso, espera-se que a procura por esta técnica aumente. No Brasil, há dificuldade em encontrar bancos de dados que permitam o acesso ao número de procedimentos realizados e aplicações indicadas. Isso impede que seja traçado um panorama real sobre o uso do DGPI no país.

Embora muitas informações sobre o DGPI já sejam conhecidas, ainda são necessários muitos estudos para que ocorra sua total compreensão. É necessária a busca de melhorias nas técnicas de diagnóstico. Além disso, é preciso que o assunto seja mais discutido na mídia, permitindo que a população obtenha informação e possa formar opinião crítica sobre o uso DGPI. Isso é importante para que haja a discussão das questões éticas envolvidas na técnica, pois ainda está distante a possibilidade de haver um consenso sobre elas.

Atualmente, o DGPI já possui um leque de aplicações, como no diagnóstico de doenças de manifestação tardia. Futuramente, o desenvolvimento das técnicas envolvidas no DGPI, associado aos avanços dos estudos do projeto genoma humano, poderá permitir o diagnóstico de quase todas as doenças genéticas conhecidas ainda na fase embrionária.

## REFERÊNCIAS

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

ALSULAIMAN, A. et al. Preimplantation genetic diagnosis in Saudi Arabia: parents' experience and attitudes. *Prenat. Diagn.*, Chichester, v. 30, n. 8, p. 753-757, 2010.

AMAGWULA, T. et al. Preimplantation genetic diagnosis: a systematic review of litigation in the face of new technology. *Fertil. Steril.*, New York, v. 98, n. 5, p. 1277-82, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). Bebê gerada após seleção genética doa medula à irmã. 2013. Disponível em: <<http://www.abrasta.org.br>>. Acesso em: 17 mai. 2013

BASILLE, C. et al. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Amsterdam, v. 145, n. 1, p. 9-13, 2009

BASSETTE, F. Transplante inédito de cordão e medula cura menina com talassemia. *O Estado de São Paulo*. 2013. Disponível em: <<http://www.estadao.com.br/noticias/impresso,transplante-inedito-de-cordao-e-medula-cura-menina-com-talassemia-,1022797,0.htm>>. Acesso em: 17 mai 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 426/GM de 22 de março de 2005. Institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida e dá outras providências. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria\\_426\\_ac.htm](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria_426_ac.htm)>. Acesso em: 21 out 2012

BRASIL. . Ministério da Saúde. Portaria nº 1.187/GM 13 de julho de 2005. Suspende por até 30 dias, o efeito das Portarias para análise de impactos financeiros e apreciação da Comissão Intergestores Tripartite. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1187.htm>>. Acesso em: 21 out. 2012

BUCOSKI, C. G., SILVEIRA, R.A. Políticas públicas de reprodução assistida e seus desdobramentos jurídicos e bioéticos. *Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente*, São Paulo, v. 11, n. 12, 2008.

BUSSO, N. E. et al. Fertilização in vitro com injeção intracitoplasmática de espermatozoide em ciclos naturais. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 7, p. 342-7, 2007.

CARNEIRO, M. M. L. O diagnóstico pré-implantatório como instrumento de aperfeiçoamento genético: o dilema da eugenia à luz dos direitos e garantias fundamentais. 2011. 67f. Monografia (Pós-graduação Lato Sensu)- Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2011.

COLLINS, S. L.; IMPEY, L. Prenatal diagnosis: Types and techniques. *Early Hum. Dev.* Amsterdam, v. 88, p. 3-8, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Resolução CFM nº 1.358/1992 de 11 de novembro de 1992**. Publicada no D.O.U., 19 nov. 1992, Seção I, p.16053. Acesso em: 08 out. 2012. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1992/1358\\_1992.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1992/1358_1992.htm)>.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM nº 1.957/2010 de 15 de dez. de 2010. Publicada no D.O.U. 06 de jan. 2011, Seção I, p.79. Acesso em: 08 out 2012. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2010/1957\\_2010.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2010/1957_2010.htm)>.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM Nº 2.013/2013 de 16 de abril de 2013. Publicada no D.O.U. de 09 de maio de 2013, Seção I, p. 119. Acesso em: 24 mai 2013. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2013/2013\\_2013.pdf](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2013/2013_2013.pdf)>.

- CORRÊA, M. C. D. V. Ética e reprodução assistida: a medicalização do desejo de filhos. **Bioética**, Brasília, v. 9, n. 2, p. 71-82, 2001.
- DEVOLDER, K. Preimplantation HLA typing: having children to save our loved ones. **J. Med. Ethics**, Londres, v. 31, n. 10, p. 582-586, 2005.
- EHRICH, K. et al. Choosing embryos: ethical complexity and relational autonomy in staff accounts of PGD. **Sociol. Health Illn.**, Henley on Thames, v. 29, n. 7, p. 1091-1106, 2007.
- FIGUEIRA, R. S. C. et al. Preimplantation diagnosis for  $\beta$ -thalassemia combined with HLA matching: first "savior sibling" is born after embryo selection in Brazil. **J. Assist. Reprod. Genet.**, New York, v. 29, n. 11, p. 1305-1309, 2012.
- FILHO, L. N. N. Estatuto ético do embrião humano. **Rev. Bioethikos**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 225-234, 2009.
- GERAEDTS, J. P. M.; DE WERT, G. M. W. R. Preimplantation genetic diagnosis. **Clín. Genet.**, Copenhagen, v. 76, n.4, p. 315-325, 2009.
- GOUSSETIS, E. et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in 2 Children with X-Linked Chronic Granulomatous Disease from Their Unaffected HLA-Identical Siblings Selected Using Preimplantation Genetic Diagnosis Combined with HLA Typing. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, Charlottesville, v.16, n. 3, p. 344-349, 2010.
- GREWAL, S. S. et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. **Blood**, New York, v. 103, n. 3, p. 1147-1151, 2004.
- HARPER, J. C. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. **Hum. Reprod. Updat.**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 1-14, 2012.
- HARPER, J. C.; SENGUPTA, S. B. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. **Hum. Genet.**, Berlin, v. 131, n. 2, p.175-186, 2012.
- HUDSON, K. L. Preimplantation genetic diagnosis: public policy and public attitudes. **Fertil. Steril.**, New York, v. 85, n. 6, p. 1638-45, 2006.
- IWARSSON, E. et al. Preimplantation genetic diagnosis: twenty years of practice. **Semin. Fetal Neonatal. Med.**, Amsterdam, v. 16, n. 2, p.74-80, 2011.
- KLIPSTEIN, S. Preimplantation genetic diagnosis: technological promise and ethical perils. **Fertil. Steril.**, New York, v.83, n. 5, p. 1347-1375, 2005.
- KULIEV, A. et al. Preimplantation Genetics Improving Access to Stem Cell Therapy. **Ann. N.Y. Acad. Sci**, New York, v. 1054, p. 223-227, 2005.
- LATHI, R. B.; BEHR, B. Pregnancy after trophectoderm biopsy of frozen-thawed blastocyst. **Fertil. Steril.**, New York, v. 91, n. 5, 2009.
- MALPANI, A et al. The use of pre-implantation genetic diagnosis in sex selection for family balancing in India. **Reprod. Biomed. Online.**, Cambridge, v.4, n. 1, p. 16-20, 2002
- MEDEIROS L. S.; VERDI M. I. M. Direito de acesso ao serviço de reprodução humana assistida: discussões bioéticas. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n.2, p. 3129-3138, 2010.
- PENNINGS, G. Saviour siblings: using preimplantation genetic diagnosis for tissue typing. **Int. Congr. Ser.**, v. 1266, p. 311-317, 2004.
- RAMÓN Y CAJAL, T. et al. Preimplantation genetic diagnosis for inherited breast cancer: first clinical application and live birth in Spain. **Fam. Cancer**, Dordrecht, v. 11, n. 2, p. 175-179, 2012.
- SAMUEL, G. N. et al. Establishing the role of pre-implantation genetic diagnosis with human leucocyte antigen typing: what place do "saviour siblings" have in paediatric transplantation? **Arch. Dis. Child**, Londres, v.94, n. 4, p. 317-320, 2009.
- SCRIVEN, P. N. et al. FISH for Pre-implantation Genetic Diagnosis. **Methods Mol. Biol.**, Clifton, v. 659, p. 269-82, 2011.
- SERRANO, C. J. S. Diagnóstico genético preimplantación: una alternativa hacia el futuro en el presente. **MedUNAB**, Bucaramanga, v. 8, n. 2, 2005.
- SEVERIN,T; KELSEY, E. **Germany approves genetic testing of human embryos**. Reuters. 2011. Disponível em:< <http://in.reuters.com/article/2011/07/07/us-germany-embryo-vote-idIN-TRE7664HJ20110707>>. Acesso em: 08 out. 2012.
- SIMPSON, J. L. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. **Prenat. Diagn.**, Chichester, v. 30, n. 7, p. 682-695, 2010.
- SWANSON, A. et al. Preimplantation genetic diagnosis: technology and clinical applications. **WMJ**, Madison, v. 106, n. 3, p. 145-151, 2007.
- TELES, N. O. Diagnóstico genético pré-implantacional: Aspectos Técnicos e Considerações Éticas. **Acta Med. Port.**, Lisboa, v. 24, n. 6, p. 987-996, 2011.
- VAN DE VELDE, H. et al. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of b-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of b-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 19, n. 3, p. 701-711, 2004.
- VANNESTE, E. et al. PGD for a complex chromosomal rearrangement by array comparativegenomic hybridization. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 26, n. 4, p. 941-949, 2011.
- VERLINSKY, Y. et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 24, p. 3130-3133, 2001.
- VERLINSKY, Y. et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis. **Fertil. Steril.**, New York, v. 82, n. 2, p. 292-4, 2004.
- WELLS, D. et al. First clinical application of comparative genomic hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. **Fertil. Steril.**, New York, v. 78, n. 3, p. 543-9,2002.
- WHITTAKER, A. M. Reproduction opportunists in the new global sex trade: PGD and non-medical sex selection. **Reprod. Biomed. Online**, Cambridge, v. 23, n. 5, p. 609-617, 2011.
- WILTON, L. et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 24, n. 5, p. 1221-1228, 2009.

Submetido em 10.06.2013;

Aceito em 29.10.2013.