

O DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL NA CLÍNICA BIOMÉDICA

Larissa Odenisa Rodrigues da Silva Félix (1); Marcelo Augusto Feitosa Oliveira (2); Arthur Hennys Diniz Barbosa (3)

(1) *Graduanda em Biomedicina, Faculdade Maurício de Nassau, larissa_orsf@hotmail.com;* (2) *Graduando em Biomedicina, Faculdade Maurício de Nassau, marcelo16augusto@hotmail.com;* (3) *Orientador, Faculdade Maurício de Nassau, arthurhennys@yahoo.com.br*

Resumo: O Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD) é uma técnica de Reprodução Humana que permite o diagnóstico de embriões no estágio de blastômero, antes de sua implantação no útero. A técnica é indicada quando o casal possui risco de conceber filhos com alguma doença genética e para o casal que se submete à Fertilização *in vitro*. Os objetivos do presente trabalho tiveram a finalidade de descrever a técnica do PGD, suas indicações, as questões éticas relacionadas ao procedimento e, expor o papel do profissional biomédico no processo dessa técnica. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em livros, monografias e artigos científicos que datam de 2004-2015 abordando as técnicas e indicações do PGD e suas questões éticas. Os meios de pesquisa de tais trabalhos foram o Google Acadêmico, Scielo e a base de dados do LILACS no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde. O PGD tem o objetivo de analisar doenças genéticas que possam ser transferidas dos pais para seus filhos. As questões éticas do procedimento, como a finalidade do mesmo, o custo elevado, as razões religiosas, devem ser analisadas cuidadosamente. Foi constatado que o biomédico atua no diagnóstico genético e molecular da técnica, podendo realizar as análises, assumir a responsabilidade técnica, emitir os respectivos laudos e transmitir os resultados dos exames laboratoriais a outros profissionais, como consultor, ou diretamente aos pacientes. Apesar das discussões éticas, o PGD vem para facilitar os procedimentos de Reprodução Humana Assistida, diagnosticando anomalias, que possam até vir a ser fatais no futuro dos embriões analisados.

Palavras-chave: Diagnóstico Genético Pré-Implantacional; Reprodução Humana; Biomedicina.

Introdução: Os procedimentos de Reprodução Humana Assistida (RHA) vêm sendo utilizados com mais frequência atualmente por técnicas de Fertilização *in Vitro* (FIV), Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

(ICSI),

Micro

manip

ulação

de Embriões, Inseminação Intra-uterina (IIU), que auxiliam no processo de gravidez e gestação. Tais procedimentos são realizados nas Clínicas Biomédicas, onde profissionais da Medicina e Engenharia Genética trabalham em equipe.

Dentre os processos da Reprodução Humana o Aconselhamento Genético (AG) é um grande aliado para informar sobre

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

riscos de ocorrência e recorrência de doenças genéticas na família. E um dos auxílios do AG é indicar opções que a medicina oferece para a terapêutica e a profilaxia, que é a diminuição dos riscos informados (BERTOLLO *et al.*, 2013). E uma dessas opções é justamente o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD).

O PGD é uma técnica que permite o diagnóstico de uma gama de doenças genéticas em embriões antes de sua implantação no útero e que consiste em um procedimento menos invasivo do que algumas técnicas de diagnóstico pré-natal como a amniocentese (MENDES & COSTA, 2010).

O PGD é indicado em duas situações: para casais férteis com um risco proeminente de transmitir doenças genéticas para seus filhos, e a detecção de aneuploidias para casais que são submetidos à FIV, elevando a taxa de gravidez dos mesmos (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Apesar de apresentar grande taxa de confiabilidade e sucesso, existem certas exceções em que tais técnicas não são

efetivas, o que já implica em problemas, além das questões éticas e religiosas como de até que ponto o homem é capaz de mudar para chegar à perfeição, ou de como o mesmo está “brincando de ser Deus”.

Além de problemas éticos e religiosos, esses procedimentos são de elevado custo, ou seja, apenas uma pequena parte da população tem condições de realiza-los.

Objetivos: o presente trabalho tem os objetivos de descrever a técnica de Diagnóstico Genético Pré-Implantacional, apontar suas indicações e as opiniões éticas relacionadas ao procedimento, e ainda, demonstrar como o Biomédico atua no processo do PGD.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em livros de Embriologia Clínica e Genética Médica, e monografias, periódicos e artigos científicos abordando as técnicas e indicações do PGD e as questões éticas. Os artigos, periódicos e monografias encontradas datam do período de 2004-2015. Os meios de pesquisa de tais trabalhos foram o Google Acadêmico, Scielo e a base de dados do LILACS no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde, buscando como assunto “Diagnóstico Genético Pré-Implantacional”.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Também foi exercida uma revisão no primeiro Guia de Normas Técnicas do Comitê de Genética da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, e entre as habilitações do Biomédico nas resoluções do Conselho Federal de Biomedicina.

Resultados e discussões: Os distúrbios genéticos, que são doenças originadas da resposta da ação dos genes e do ambiente, podem ser causados parcialmente ou total por fatores genéticos. Os três principais distúrbios são os monogênicos (originado por genes mutantes individuais), cromossômicos (excesso ou deficiência dos genes inclusos em cromossomos) e multifatoriais (arranjo de pequenas variações nos genes) (THOMPSON *et al.*, 2002).

Atualmente sabemos que a frequência de tais distúrbios é grande, e uma possibilidade para o tratamento seria a realização da RHA juntamente com o PGD, que possibilita a seleção e transferência de embriões geneticamente normais (PRAJIANTE & BUSSO, 2013).

A primeira vez que foi realizada a técnica do Diagnóstico Genético Pré-

Implantacional foi em 1990 com o intuito de evitar doenças ligadas ao X (BASILLE *et al.*, 2009 apud MENDES & COSTA, 2010).

A técnica do Diagnóstico Genético Pré-Implantacional: Os casais devem ser submetidos à FIV, que concebe artificialmente o ambiente das trompas de Falópio possibilitando a obtenção de pré-embriões. A verificação da fecundação é realizada depois de 18 horas e, em seguida os embriões são transferidos para a cavidade uterina da mulher (AKKARI *et al.*, 2012).

A técnica do PGD ocorre antes dos embriões serem transferidos e baseia-se em analisar o DNA dos mesmos. É desempenhada a biópsia do embrião no estágio de seis a oito células (blastômero), e a retirada de uma ou duas células nesse estágio não afetam a sua viabilidade para o estágio de blastocisto (BERTOLLO *et al.*, 2013).

Para realizar o PGD executa-se técnicas baseadas em reação em cadeia da polimerase (PCR) que amplifica as amostras, a hibridização *in situ* fluorescente (FISH), atualmente sendo substituída pela hibridização comparativa do genoma em *arrays* (aCGH) que observa ampliações e deleções do genoma, proporcionando a detecção de ganhos e perdas de material genético em

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

determinadas regiões do genoma (BIAZOTTI *et al.*, 2014).

Indicações e importância do PGD: As anomalias congênitas são comumente causadas por fatores genéticos, que causam aproximadamente um terço de todas as irregularidades relacionadas ao nascimento. Os portadores dessas anomalias possuem fenótipos característicos, como as de crianças com síndrome de Down (MOORE & PERSAUD, 2000). Para minimizar o risco de seus filhos nascerem portando tais anomalias, os pais realizam procedimentos de Reprodução Humana Assistida, dentre eles o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional.

O PGD é indicado em duas situações: quando o casal já tem o conhecimento de possuir um alto risco de conceber filhos com alguma doença genética; e para o casal que se submete à FIV, e que tem risco elevado de gerar filhos com alterações genéticas. Atualmente, é utilizado para diagnosticar alterações no número e estrutura que acontecem no cariótipo (MENDES & COSTA, 2010).

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

No estudo de Paulussi (2014) sobre o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional de embriões equinos foi realizada a criopreservação desses embriões já biopsados, o que permitiu o PGD. A técnica viabilizou apenas a transferência dos mesmos com o perfil genético pretendido.

Em um relato de caso sobre fibrose cística (BIAZOTTI *et al.*, 2014), que é uma doença autossômica recessiva, foi descrito um caso de PGD com o nascimento de um bebê saudável do qual os pais apresentavam pré-disposição e risco de transmissão hereditária da doença.

As talassemias são doenças genéticas que são características da redução ou ausência na síntese de algum tipo das cadeias globinas, formadoras da hemoglobina. Os pacientes que portam mais de um gene anormal apresentam manifestações clínicas variáveis, desde anemia grave incompatível com a vida até as formas benignas (ZAGO *et al.*, 2004). O PGD pode, também, ser utilizado para o diagnóstico e diminuição do risco de transmissão dessa anomalia, dos pais para os filhos.

O Comitê de Genética da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana frisa que os pacientes devem ser aconselhados corretamente em todas as circunstâncias e que o procedimento requer

clínica de genética, laboratório para diagnóstico e unidades de fertilização.

De acordo com Passos e colaboradores (2009), sobre o Diagnóstico e tratamento de embriões: “1- Toda interferência sobre pré-embriões *in vitro*, com propósito de diagnóstico, não deverá ter outra finalidade além de avaliar a viabilidade ou constatação de doenças hereditárias; 2- Toda interferência com finalidade terapêutica não deverá ter outra finalidade além de tratar uma doença ou impedir sua transmissão”.

Oliveira e colaboradores (2009) indicam que os centros de Reprodução Humana não devem oferecer o procedimento como rotina, mas enfatizam o valor do diagnóstico do PGD para casais que se enquadram nas indicações necessárias.

A ética no Diagnóstico Genético Pré-Implantacional: A legislação, no Brasil, relacionada à pesquisa nos procedimentos de RHA está representada pela Resolução CFM 1358/92, que diz respeito às normas éticas para a utilização das técnicas de fertilização assistida. Já a Resolução CNS 303/00 diz respeito às pesquisas em

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

reprodução humana. O artigo 5º da Lei 11.105/05 estabelece que é permitida a utilização de células-tronco para fins de pesquisa e terapia, obtidas a partir de embriões humanos produzidos por Fertilização *in vitro* (SILVEIRA, 2008).

A Resolução CFM 1.957/2010, revogada a partir da publicação da Resolução CFM 2.013/2013, permite o uso do PGD no Brasil, com algumas mudanças polêmicas no processo de RHA, como idade limite das mulheres (50 anos), permissão do uso das técnicas por casais homoafetivos e pessoas solteiras (MENDES & COSTA, 2010).

A Igreja Católica, a legislação e a bioética determinam o embrião como pessoa, especificamente, o indivíduo como valor. Os documentos do magistério da Igreja Católica afirmam a condição humana a partir da concepção, desde a presença de DNA na fecundação (LUNA, 2004).

Como dito anteriormente a técnica do PGD implica na análise do material genético do embrião à procura de alterações que causem doenças e danos à saúde do mesmo, futuramente. Caso o embrião apresente alguma alteração o mesmo é descartado.

Nunes e colaboradores (2011) indicam que as técnicas utilizadas no PGD

podem não ser fidedignas, já que a célula escolhida para implantação pode apresentar problemas que ocorreu durante a divisão. Ou em caso de diagnóstico inconclusivo o embrião vir a ser descartado. Outra questão apontada é os encargos financeiros elevados, implicando que apenas uma pequena fração da população é beneficiada com tais procedimentos.

Luna (2004) destaca que já existiram casos em que o PGD foi utilizado para a transferência de embriões para o útero com a finalidade de se tornarem irmãos doador. Nesse caso haveria a criação de embriões com a destinação instrumental, mesmo que pudesse nascer e crescer e que tivesse a finalidade de salvar vidas.

Por fim, o PGD deve ser utilizado apenas para fins terapêuticos (diagnóstico, prevenção e tratamento), conforme a legislação já menciona (AKKARI *et al.*, 2012).

O papel do Biomédico no PGD: A técnica do PGD deve ser realizada em uma clínica biomédica, com profissionais da Medicina e da Engenharia Genética

atuando em conjunto para um único propósito.

E como, e onde, o Biomédico atua em todo o processo de diagnóstico através do PGD?

De acordo com a Resolução Nº 4, de Junho de 1995 do Conselho Federal de Biomedicina, dispõe sobre a competência do profissional biomédico em realizar exames laboratoriais de DNA.

No Artigo 5º da Resolução Nº 78, de 29 de Abril de 2002 do Conselho Federal de Biomedicina, é atribuído ao biomédico à realização de exames que se baseiam na técnica de PCR, podendo assumir a responsabilidade técnica e emissão dos laudos.

No 3º Parágrafo do Artigo 5º da mesma resolução é dito que: “É atribuição do profissional biomédico, além das outras atividades estabelecidas, a realização de exames de Biologia Molecular, Citogenética Humana e Genética Humana Molecular (DNA), podendo para tanto realizar as análises, assumir a responsabilidade técnica, firmar os respectivos laudos e transmitir os resultados dos exames laboratoriais a outros profissionais, como consultor, ou diretamente aos pacientes, como aconselhador genético”.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Portanto, o Biomédico atua no processo do PGD na realização dos exames e diagnóstico do blastômero, a partir das técnicas de Genética e Biologia Molecular, podendo também assumir a responsabilidade técnica e emissão dos laudos de tais exames a outros possíveis profissionais envolvidos.

Conclusões: De acordo com os achados foi possível concluir que a técnica do Diagnóstico Genético Pré-Implantacional é um grande aliado da Fertilização *in vitro* para casais com grande disposição de transmitirem doenças genéticas para sua prole, e para os casais submetidos à FIV que visam o aumento das chances de gravidez, possibilitando o diagnóstico dos possíveis embriões a serem implantados.

Mas é preciso considerar todas as questões éticas já que o PGD é apenas válido para situações de diagnóstico e tratamento, e inválido em casos de escolha de sexo ou características físicas desejadas pelo casal, como a cor do olho.

Além de tudo é necessário que para realizar tal procedimento o casal seja devidamente orientado em todas as etapas e que uma equipe completa de

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

profissionais atue em conjunto.

REFERÊNCIAS:

AKKARI, A. C. S. *et al.*: **A Reprodução Humana Assistida e a Seleção de Embriões para Melhoramento Genético: Uma Abordagem da Ética Deontológica.** Revista de Artes e Humanidades, N. 9, 2012.

BERTOLLO, E. M. G.; CASTRO, R.; CINTRA, M. T. R.; PAVARINO, E. C.: **O Processo de Aconselhamento Genético.** Revista Arquivo de Ciências da Saúde, V. 20, N. 1, 2013.

BLAZOTTI, M. C. S. *et al.*: **Diagnóstico Genético Pré-Implantacional na Fibrose Cística: Relato de Caso.** Einstein, V. 13, N. 1, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA: **Resoluções: Habilitações e Legislações Específicas.** Disponível em: <<http://www.cfbiomedicina.org.br/resolucoes.php>>.

LUNA, N.: **Embriões Geneticamente Selecionados: Os Usos do Diagnóstico Genético Pré-Implantação e o Debate Antropológico Sobre a Condição de Pessoa.** Revista de Ciências Sociais, N. 20, p. 61-79, 2004.

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, Salvador, V. 12, N. 3, p. 374-379, 2013.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.: **Embriologia Clínica.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.

NUNES, J.; MARQUES, J.; AMADOR, M.: **A Ética: Diagnóstico Genético Pré-Implantação.** Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, 5º Ano, 1º Semestre, 2010/2011.

NUSSBAUM, R. L.; MCLNNE, R. R.; WILLARD, H. F. THOMPSON & THOMPSON: **Genética Médica.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

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.

PASSOS, E. P.; ALMEIDA, I. C. A.; FAGUNDES, P. A. P.: **Quando a Gravidez Não Acontece: Perguntas e Respostas Sobre Infertilidade Conjugal.**

Artmed, 2009.

PAULUSSI, K. S.: **Diagnóstico Genético Pré-Implantacional de Embriões Equinos.** Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araçatuba, 2014.

PRAJIANTE, F. M.; 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, 2013.

SILVEIRA, S. T.: **Diagnóstico de Doenças Genéticas em Pré-Embriões: O Debate Jurídico na Espanha e no Brasil.** IX Salão de Iniciação Científica – PUCRS, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA: **Guidelines de Genética Para Reprodução Humana.** Disponível em: <http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_de_genetica_para_reproducao_humana.pdf>.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R.: **Hematologia: Fundamentos e Prática.** Atheneu, São Paulo, 2004.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br