



UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA

CURSO DE BIOMEDICINA

ELISA BUSSOLOTTO DALL IGNA

**TESTES GENÉTICOS PRÉ-IMPLANTAÇÃO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

CAXIAS DO SUL

2022



ELISA BUSSOLOTTO DALL IGNA

**TESTES GENÉTICOS REALIZADOS PRÉ-IMPLANTACIONAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso II, apresentado à
Universidade de Caxias do Sul - UCS Campus Sede,
como requisito para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientadora: Ms. Cristiane Boff Trevisol

CAXIAS DO SUL, DEZEMBRO DE 2022.



**TESTES GENÉTICOS REALIZADOS PRÉ-IMPLANTACIONAL:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

ELISA BUSSOLOTTO DALL IGNA

**PREIMPLANTATION GENETIC TESTING: A LITERATURE
REVIEW**

Trabalho de Conclusão de Curso II, apresentado à
Universidade de Caxias do Sul - UCS Campus Sede,
como requisito para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientadora: Ms. Cristiane Boff Trevisol

RESUMO

Com o avanço da fertilização *in vitro* (FIV), exames de sangue convencionais estão sendo substituídos por testes genéticos pré-implantacionais. Os diagnósticos genéticos podem ser para aneuploidias (PTG-A), monogênicos (PTG-M) ou rearranjos estruturais (PTG-SR). Para cada investigação patológica, são utilizadas metodologias distintas para pesquisa, tendo como exemplo Híbridação *in situ* (FISH), Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Híbridação Genômica Comparativa (CGH) e Sequenciamento de Nova Geração (SNG). Devido à recente relevância deste tema, foram consultadas em base de dados como *PubMed*, *SciELO*, ANVISA e Base de dados *UpToDate* com referências bibliográficas publicadas entre 2012 e 2022, em língua inglesa e portuguesa, tendo como objetivo realizar uma revisão literária sobre os principais exames genéticos realizados na etapa de pré-implantação embrionária, a fim de triar doenças no embrião, além de observar os prós e contra dos testes genéticos através de suas metodologias.

PALAVRAS-CHAVE: Fertilização *in vitro*, diagnóstico genético pré-implantacional e testes genéticos.

Abstract

With the advancement of *in vitro* fertilization (IVF), conventional blood tests are being replaced by pre-implantation genetic testing. Genetic diagnoses can be for aneuploidy (PTG-A), monogenetic (PTG-M) or structural rearrangements (PTG-SR). For each pathological investigation, different research methodologies are used, such as *in situ* hybridization (FISH), Polymerase Chain Reaction (PCR), Comparative Genomic Hybridization (CGH) and Next Generation Sequencing (NGS). Due to the recent relevance of this topic, bibliographical references published between 2012 and 2022, in English and Portuguese, were consulted in databases such as *PubMed*, *SciELO*, ANVISA and *UpToDate* database, with the objective of carrying out a literary review on the main genetic tests performed in the embryonic pre-implantation stage, in order to screen for diseases in the embryo, in addition to observing the pros and cons of genetic tests through their methodologies.

KEYWORDS: *In vitro* fertilization, preimplantation genetic diagnosis and genetic testing.

INTRODUÇÃO

Em 1978 houve um grande marco na reprodução assistida, o nascimento do primeiro bebê *in vitro*. Antes, a reprodução assistida era empregada apenas como um meio de tratar infertilidade gerada por obstrução tubária e não para as demais patologias, incluindo as masculinas. No ano de 1984, nasceu o primeiro embrião oriundo da fertilização *in vitro* (FIV) por ovodocação, aumentando progressivamente o nascimento de bebês provenientes de procedimentos da fertilização *in vitro*, sendo atualmente o procedimento mais realizado (CREMESP, 2019).

No entanto, antes de iniciar qualquer procedimento de reprodução assistida, é necessário realizar exames específicos que comprovem a infertilidade do casal ou no caso de casais homossexuais que busquem meios de reprodução. Normalmente, indica-se a reprodução assistida a mulheres portadoras de endometriose, com idade avançada, insuficiência ovariana ou qualquer outra patologia que cause infertilidade feminina. Já em homens, falhas reprodutivas ligadas à má formação testicular, varicocele,

fatores genéticos e hormonais, além de inflamações agudas como prostatites e uretrites (Paulson, 2022; Sociedade Brasileira de Urologia, 2022).

Porém, a FIV não se limita apenas a auxiliar nos casos de infertilidade masculina e feminina dos genitores. Com os recentes avanços no sequenciamento genético, atualmente é possível realizar um diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) do embrião gerado por FIV, tendo como alvo casais com histórico familiar ou diagnóstico positivo para doenças genéticas e abortos de repetição. (Soeiro, 2012).

O DGPI busca selecionar embriões livres de doenças genéticas antes de serem implantados na cavidade uterina. Os principais cromossomos avaliados são 13, 18, 21, X e Y, cariótipos causadores de severas patologias. O DGPI proporciona benefícios para a saúde gestacional, materna e fetal, considerando-se que 33% dos embriões oriundos de FIV apresentam anomalias cromossômicas, aumentando o risco gradativamente, de acordo com o envelhecimento materno. Por meio de uma biópsia embrionária é

possível extrair células do embrião para realização dos testes genéticos. Existem diferentes metodologias de análise, onde cerca de duas mil doenças podem ser triadas em testes pré-implantacionais, evitando a morte de pessoas que poderiam nascer com doenças hereditárias, como câncer e síndromes oriundas de mutações no DNA.

Atualmente no Brasil, o DGPI é utilizado como forma de seleção de embriões HLA-compatíveis para casais com filhos afetados por patologias genéticas, a fim de realizarem transplantes de células-tronco ou doação de órgãos. Mesmo que de forma intrínseca na técnica molecular, não é permitida pela atual legislação que ocorra a seleção de características físicas ou sexo do embrião, indo contra a ética das aplicação do DGPI (Mendes e Costa, 2013).

Devido à relevância deste tema, o objetivo deste trabalho foi revisar os recentes avanços relatados em literatura, sobre os principais exames genéticos realizados na etapa de pré-implantação embrionária, analisando as vantagens e desvantagens dos exames em relação às suas metodologias.

METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado utilizando a metodologia de caráter exploratório com abordagem qualitativa. A revisão literária foi composta por estudos em língua portuguesa e inglesa, construída por meio de buscas por publicações em periódicos eletrônicos, artigos científicos e livros digitais buscados com as seguintes palavras-chave: FIV, DGPI e testes genéticos. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *Scielo*, ANVISA e *UpToDate*, compreendendo o período de 2012 até 2022. Teve como critério de exclusão dos trabalhos, incompletos e inconsistentes com o tema abordado e fora do período de publicação estabelecido.

RESULTADOS

O processo que engloba a tecnologia de reprodução assistida, conhecida como FIV consiste em quatro etapas: controle de hiperestimulação ovariana feito com suplementação de FSH e LH, recuperação de óvulos, fertilização e cultura embrionária, e por último a avaliação da qualidade do

embrião para futura transferência (Graciano, 2014)

Após 16 a 18 horas da fertilização, forma-se o zigoto, seguindo seu crescimento em cultura em meio próprio. Transcorrido três dias os blastômeros serão analisados e selecionados, permitindo o crescimento apenas dos que estão se desenvolvendo de maneira uniforme e contínua, prosseguindo até o estágio de blastocisto, no quinto dia (Graciano, 2014)

A fase de transferência embrionária pode ocorrer em dois momentos: no terceiro ou no quinto dia da fecundação. Quando o processo de transferência for feito no terceiro dia após a fecundação, o blastômero se encontra na fase de clivagem, apresentando de 6 a 8 células, onde se observa a simetria e o aparecimento de alguma fragmentação. Caso o desenvolvimento ocorra conforme o estimado e nenhuma anormalidade seja detectada, os embriões serão implantados na cavidade uterina. Optando-se pela transferência apenas no quinto dia, o embrião será um blastocisto, estando mais desenvolvido e com maior tamanho, buscando-se os

mais expandidos, que significa maior qualidade embrionária. Então, ocorre o processo de transferência para a cavidade uterina (Pita, 2021).

Após a confirmação da necessidade de ser realizada a FIV, muitos casais optam por realizar o DGPI, buscando maior segurança devido ao histórico familiar e estudo de risco futuro envolvendo a saúde do embrião. Além disso, por meio do teste genético é visado a transferência de embriões saudáveis e livres de patologias genéticas, que resultam em maiores chances da gestação chegar a termo (Zillmer, 2021).

1. Histórico do diagnóstico genético pré-implantacional

A partir dos avanços na tecnologia e confiabilidade da FIV, os testes para diagnóstico genético pré-implantação evoluíram concomitantemente. Em 1967, Gardner e Edwards realizaram a primeira biópsia em blastocisto de coelho, observando sucessivamente as características do cromossomo X. Porém, apenas após o descobrimento da reação em cadeia da polimerase (PCR), o DGPI iniciou, e conseqüentemente novas descobertas foram sendo feitas, incluindo a

amplificação de sequências específicas para a sexagem fetal (Scapin; et al. 2021).

As anomalias cromossômicas começaram a ser investigadas a partir da utilização do método de hibridização *in situ* de fluorescência (FISH). A partir de então, biópsias em fases embrionárias distintas iniciaram, diminuindo a porcentagem de abortos de repetição e doenças ligadas aos cromossomos sexuais (Simpsons, 2019).

Nesse contexto, fica clara a importância da evolução do DGPI para avanços na análise das alterações cromossômicas, como translocações, aneuploidias, alterações numéricas como duplicações, causando repetições de cromossomos e inversões (Pompeu & Verzeletti, 2015).

2. Doenças triadas

O DGPI pode ser dividido como PGT-A (Teste Genético para Aneuploidias), PGT-M (Teste Genético para Desordem Monogênica) e PGT-SR (Teste Genético para Rearranjos Estruturais), sendo que para cada investigação patológica são utilizadas metodologias distintas para pesquisa,

tendo como exemplo FISH, PCR, Hibridação Genômica Comparativa (CGH) e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) (Dos Santos, 2021).

No que tange ao PGT-A, o principal objetivo é analisar a saúde cromossômica do embrião, cooperando para um tratamento mais efetivo para a fertilização de embriões saudáveis, com consequente diminuição nos casos de aborto, oriundos da idade materna avançada e alterações em seu cariótipo (IPGO, 2020)

Já no PGT-M, busca-se diagnosticar aqueles cromossomos que foram afetados por um único gene, dominante ou recessivo, que pode gerar alguma síndrome genética herdada dos pais ou que desenvolverá uma patologia futura. É usado também, para selecionar embriões com características específicas, como complexo leucocitário e tipagem sanguínea.

Por fim, o PGT-SR analisa rearranjos cromossômicos estruturais, a fim de afirmar que a gravidez não está sendo afetada por translocações ou duplicações cromossômicas (IPGO, 2020).

Diante disso, o DGPI é indicado

para triagem de inúmeras patologias, dentre elas, estão as de caráter de recessivo e dominante, além das quais estão ligadas ao cromossomo X. Quanto ao primeiro tipo, pode-se destacar: fibrose cística, beta-talassemia, atrofia muscular espinhal e anemia falciforme. Já nas doenças com dominância estão a doença de Huntington, distrofia miotônica tipo 1 e neurofibromatose do tipo 1. E por fim, tratando-se das ligadas ao cromossomo X, destaca-se a síndrome do X frágil, distrofias musculares e hemofilia do tipo A e B.

3. Métodos

O método PCR, técnica que iniciou o DGPI, consiste em amplificar pontualmente uma região do DNA, que está marcada por moléculas inicializadoras, os *primers* complementares à fita molde, sinalizando para que a enzima DNA polimerase inicie a incorporação dos nucleotídeos livres na reação, resultando na formação de milhares de fragmentos do gene de interesse. Essa técnica necessita de material genético celular e é coletada apenas uma única célula para esta análise. Portanto, a PCR representa um grande desafio pela escassez de material genético,

dificultando a amplificação do gene de interesse (SCAPIN, et al., 2021)

Além de ser impossível realizar uma coleta de material, há um grande risco de contaminação com material genético externo ou da ocorrência do fenômeno '*allelic dropout*', fatores que podem inviabilizar qualquer análise devido à pequena quantidade de amostra. O *allelic dropout* consiste em uma falha na amplificação de um dos dois alelos, sendo que apenas um é analisado de forma correta. Isso implica na obtenção de um resultado incompatível, que pode impactar na genotipagem de diversas patologias dominantes e recessivas (SCAPIN, et al., 2021).

Existem diversos tipos de PCR, porém para o DGPI os mais utilizados são qPCR, Multiplex PCR e Nested PCR. O primeiro método, '*real time*' PCR, por meio dos acúmulos durante a reação é feita a detecção. Ele utiliza um sistema fluorescente em plataforma capaz de detectar a luz oriunda da reação de amplificação. Para que isso ocorra, são utilizados conjuntos de iniciadores e sondas com marcadores fluorescentes para a quantificação ser feita em

equipamentos. Como principais vantagens, o método permite a análise de mais de um gene ao mesmo tempo, além de não necessitar do processo pós-PCR em gel de agarose. Nesta técnica, o processo é muito mais eficaz e seguro, por diminuir as chances de contaminação, poupar tempo e maior precisão (SOEIRO, 2012).

A segunda alternativa para o PCR, é o Multiplex PCR, permite a análise simultânea de duas ou mais sequências, minimizando a ocorrência de ‘*allelic dropout*’. A fim de diminuir este fenômeno, são utilizados juntamente com o gene, marcadores polimórficos associados, tornando-se mais eficaz do que o Nested PCR (SCAPIN, et al., 2021).

Já a última variação, o Nested PCR, é composta por dois *rounds*, iniciando pela amplificação, junção do primeiro material amplificado com um par de *primers* que possuem uma sequência de nucleotídeos. Desta forma, com dois conjuntos diferentes de nucleotídeos para a mesma sequência de DNA, a especificidade do ensaio é potencializada. Em contrapartida, por terem dois *rounds* com a mesma amostra, ainda há grandes chances de

contaminação do material genético (Foo, et al., 2020).

Outra técnica utilizada é a FISH, o qual pode diagnosticar anomalias ligadas a alterações cromossômicas estruturais e numéricas quando associadas ao cromossomo X e que não tenham sido detectadas em análises moleculares (SOEIRO, 2012). Esse mecanismo ocorre por meio da hibridização de sondas fluorescentes com alto grau de complementaridade com as sequências de DNA (SCAPIN, et al., 2021).

Como vantagem, a aplicação do método pode ser feita quando as células ainda estão em interfase. O número de cromossomos que podem ser avaliados ao mesmo tempo varia de acordo com a quantidade de fluoróforo disponível no momento da análise microscópica, sendo comum utilizar cinco por vez. Quando for necessário analisar maiores quantidades, é indicada a realização de duas rodadas, tendo como número máximo 20 cromossomos por embrião (Asif et al., 2018).

Atualmente, são utilizadas sondas reativas para os cromossomos X, Y, 13 ao 22, sendo que as anomalias destes, são responsáveis por mais de

50% dos casos de abortos correlacionados com aneuploidias genéticas. Certamente, o FISH é o teste mais utilizado atualmente por ser de baixo custo, eficiente e rápido, mesmo não sendo tão preciso na detecção de certas trissomias e da limitação do número de cromossomos investigados simultaneamente (SCAPIN, et al., 2021).

A terceira metodologia, Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) ocorre por meio de comparações entre a amostra e o material genético controle, em sondas fluorescentes com cores diferentes que competem pela hibridização com sondas preestabelecidas para análise. Em seguida, no *scanner*, uma imagem é formada e por meio de um software ocorre a identificação de anomalias através da diferença de fluorescência (Freitas, et al., 2018). Por se tratar de uma técnica onde a plataforma de análise pode ser personalizada, é possível direcionar mais sondas para a área de interesse, como ponto favorável. Porém, como desvantagem, os baixos índices de mosaicismos podem não ser detectados, bem como dos rearranjos, quando não há distorções no número de cópias nas sequências de DNA

(SCAPIN, et al., 2021).

Já o SNP (*single nucleotide polymorphism*), ou Polimorfismo de único nucleotídeo, é um marcador molecular presente em grande parte do genoma humano, utilizado juntamente com a técnica citada a cima, que pode apresentar variações na sua expressão, devido à variabilidade genética, resultando em diferentes fenótipos e patologias genéticas. Dependendo da porção em que se encontra no gene, seja codificadora ou não, a alteração em um ou mais nucleotídeos do SNP afetará a tradução de aminoácidos, levando a alterações estruturais ou até mesmo a ausência da proteína traduzida (Turchetto-Zolet et al., 2017).

Apesar da metodologia de SNPs analisar centenas de *loci* em um único ensaio, com alta precisão, o alto custo dos equipamentos, a demora na realização e a alta complexidade para execução faz com que não seja um teste genético muito utilizado (Chen et al., 2017)

Por fim, o Next Generations Sequencing (NGS) ou, Sequenciamento de nova geração, abrange diversas metodologias, porém as mais utilizadas no Brasil atualmente são o Illumina® e

Ion Torrent®. Ambas tem como objetivo determinar a ordem em que os nucleotídeos estão dispostos no DNA, buscando identificar mutações genéticas ou genes responsáveis por futuras patologias, como deficiências, síndromes, cegueira, surdez, distúrbios neurológicos e renais. Também pode auxiliar na oncologia, através do diagnóstico de carcinomas existentes ou para detectar um risco futuro de desenvolver a enfermidade, de origem hereditária ou somática (Turchetto-Zolet, et al. 2017).

Segundo estudos mais recentes a respeito de metodologias em biologia molecular, o sequenciamento Illumina® é uma técnica de alto desempenho e propriedade de bloqueio, quando ao tentar ser adicionado mais de um nucleotídeo por vez, o que facilita a ordenação dos mesmos. Entretanto, o equipamento utilizado é de alto custo e podem ocorrer erros ao incorporar bases, mais indicado para testes pré-natais e de mutações genéticas. Já a Ion Torrent, apresenta custo mais baixo sendo utilizada na maioria das vezes, para busca de mutações pontuais. Esta técnica também é mais rápida, por não ter os processos de lavagem (Turchetto-Zolet, et al. 2017).

E por fim, os avanços moleculares propiciam atualmente o *Non-Invasive Prenatal Testing* (NIPT), um tecnologia não invasiva que analisa o feto-placentário por meio do sangue materno, pesquisando aneuploidias cromossômicas frequentes. Entretanto, não deve ser considerado um teste diagnóstico como os invasivos, apenas de triagem (Martins e Menezes, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da bibliografia analisada, pode-se concluir que a aplicação do DGPI está crescendo e suas técnicas vêm sendo aprimoradas a cada dia mais, visando maior assertividade da detecção das patologias de interesse. Assim, o DGPI é um grande aliado da reprodução assistida, contribuindo para e aumentar as chances de fecundidade e obter uma gestação bem sucedida.

No entanto, observa-se que o PTG-A é um dos testes mais utilizados ao se tratar de testes pré-implantacionais por pesquisar a ausência das alterações genéticas que desencadeiam síndromes, considerando maiores chances de produzir um embrião através da FIV, estabelecendo

uma gestação viável, tanto em casos de idade materna avançada ou quando os genitores podem transmitir aos descendentes alterações no cariótipo embrionário.

Em relação à metodologia escolhida para realização do DGPI, optando-se por valores mais acessíveis, o FISH ganha destaque, por apresentar baixo custo, rapidez e ser eficiente. Caso o custo não seja um fator relevante ao cliente, as metodologias de NGS são sem dúvidas o método mais completo para diagnósticos genéticos, apresentando grande diversidade e alta confiabilidade na detecção de patologias simultâneas, conforme simplificado na tabela I.

É fato que o DGPI vem sendo um grande aliado da FIV, entretanto ainda há discordância sobre sua aceitação ética e seus benefícios para a reprodução. Diante de tantos avanços, já existem metodologias não invasivas, como o NIPT que buscam fazer uma triagem tão completa e incisiva quanto as invasivas como as citadas ao longo do descritivo, buscando menor agressão ao embrião e maior segurança na realização dos testes.

Tabela I - Pontos relevantes sobre métodos invasivos.

TESTE	POSITIVO	NEGATIVO	REFERÊNCIA
Nested PCR	Especificidade elevada.	Grande chance de contaminação.	Foo, et al., 2020.
Multiplex PCR	Análise simultânea de duas ou mais sequências genômicas.	Contaminação	Scapin, et al., 2021.
qPCR	Processo eficaz e preciso, redução de tempo e análise simultânea.	Custo elevado e possibilidade de falso positivo.	Soeiro, 2012.
FISH (Hibridização <i>in situ</i> de fluorescência)	Análise celular ainda na fase de interfase, técnica eficiente, de baixo custo, baixa complexidade e relativamente rápida.	Rigorous controle de qualidade, limitação ao número de cromossomos analisados e imprecisão em pesquisas para trissomias.	Scapin, et al., 2021; Asif et al., 2018.
aCGH (<i>Array Comparative Genomic Hybridization</i>)	Plataforma de análise personalizável e interpretação simples e objetiva.	Baixa sensibilidade para o mosaicismo.	Scapin, et al., 2021.
SNP (<i>Single nucleotide Polimorfism</i>)	Vasta variabilidade genética, alta precisão e análise de centenas de milhares de loci em um único ensaio.	Alto custo e longo prazo para execução.	Turchetto-Zolet et al., 2017; Chen et al., 2017.
NGS Ion Torrent® (<i>Next Generatios Sequencing</i>)	Alto desempenho e propriedade de bloqueio, quando ao tentar ser adicionado mais de um nucleotídeo por vez.	Alto custo e baixa sensibilidade para regiões repetidas.	Turchetto-Zolet, et al. 2017.
NGS Illumina®	Alta confiança de dados e busca por mutações pontuais.	Menor custo e maior rapidez na execução quando comparado ao Ion Torrent.	Turchetto-Zolet, et al. 2017.

Fonte: O autor.

Referências

ASIF, A., Mushtaq, S., Hassan, U., Akhtar, N., et al. Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Differential Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 19, n. 3, p 655-660, jan. 2018. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.3.655. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580035/>. Acesso em: Nov, 2022.

CHEN, L., Diao, Z., Xu, Z., Zhou, J., Yan, G. & Sun, H. (2017) The clinical application of NGS-based SNP haplotyping for PGD of Hb H disease. *Taylor and Francis Online*, p. 212-217, mar. 2017. DOI:

<https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1296501>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19396368.2017.1296501?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em: Nov, 2022.

DOS SANTOS, Ana Carolina. **Distrofia muscular de duchenne e o teste genético pré implantacional**. 2021. Tese - Faculdade de Ciências da Saúde e Educação, Brasília, 2021.

FOO, P. C., Nakian, A. B. N., Muhamad, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reaction as viable PCR substitute for diagnostic applications: a comparative analysis study of LAMP, conventional PCR, nested PCR (nPCR) and real-time PCR (qPCR) based on *Entamoeba histolytica* DNA derived from faecal

sample. *BMC Biotechnology*, p. 20-34, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12896-020-00629-8>. Disponível em: <https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12896-020-00629-8>. Acesso em: Nov, 2022.

FREITAS, M., Pinto, J., Ramalho, C. & Dória, S. Prenatal diagnosis: the clinical usefulness of array comparative genomic hybridization. *Porto Medical Journal*, v.3, n.2, p. e13, out. 2018. DOI:

[10.1016/j.pbj.000000000000013](https://doi.org/10.1016/j.pbj.000000000000013) Disponível em: https://journals.lww.com/pbj/Fulltext/2018/10000/Prenatal_diagnosis__the_clinical_usefulness_of.6.aspx. Acesso em: Nov, 2022.

GRACIANO, Juliane. **Injeção citoplasmática de espermatozoides (ICSI)**. 2014. Tese - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

IPGO, Medicina da reprodução. Diagnóstico genético pré-implantacional PGS e PGD (PTG-A e PTG-M). Disponível em: <https://ipgo.com.br/biopsia-embionaria-na-fiv-completo/>. Acesso em: Nov, 2022.

MARTINS, Polyana Loureiro e Menezes, Rachel Aisengart. Gestação em idade avançada e aconselhamento genético: um estudo em torno das concepções de risco. *Revista de Saúde Coletiva*. 2022, v. 32, n. 2, e320218.

DOI:
doi.org/10.1590/S0103-73312022320218. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/physis/a/H4WmkwwRjhyh73tP4c79PPc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: Nov, 2022.

MENDES, M. C., & Costa, A. P. P. Diagnóstico genético pré-implantacional: prevenção, tratamento de doenças genéticas e aspectos ético-legais. 2013. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 12(3), 374–379.
<https://doi.org/10.9771/cmbio.v12i3.8269>. Disponível em:<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/8269/6677>. Acesso em: Nov, 2022.

PAULSON, Richard, et al. In vitro fertilization: overview of clinical issues and questions. Abr 2022. Disponível em:
https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-and-questions?search=in%20vitro%20fertilization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: Set 2022.

PITA, Ana Paula. **Estudo comparativo e progressão futura dos métodos fertilização in vitro - FIV aplicados em pacientes no Brasil**. 2021. Tese - Centro Universitário São Judas Tadeu - CJST, Santos, 2021.

POMPEU, Taina; Verzeletti Franciele Bona. Diagnóstico genético pré-implantacional e sua aplicação na reprodução humana. Elsevier, v. 30, n.

2, p 83-89, ago. 2015. DOI: 10.1016/j.recli.2015.09.001. Disponível em:
<https://www.elsevier.es/es-revista-reproducao-climaterio-385-articulo-diagnostico-genetico-preimplantacional-e-sua-S1413208715000436?referer=buscador>. Acesso em: nov, 2022.

SCAPIN, et al.; Avanços em testes genéticos pré implantacionais: revisão literária. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, e429101523103, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23103> Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/23103/20467/278413>. Acesso em: Nov, 2022.

SIMPSON, JL, Kuliev, A., Rechitsky, S. Panorama do Diagnóstico Genético Pré-implantacional (PGD): Perspectiva Histórica e Direção Futura. In: Levy, B. (eds) *Diagnóstico pré-natal. Methods in Molecular Biology*, vol. 1885. Humana Press, Nova Iorque, NY. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8889-1_2. Acesso em: Nov, 2022

Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). **Testes genéticos na reprodução assistida ainda são controversos: conheça dois pontos de vista**. 2022. Disponível em: <https://sbra.com.br/noticias/testes-geneticos-na-reproducao-assistida-ainda-sao-controversos-conheca-dois-pontos-de-visual>. Acesso em: Set, 2022.

SOEIRO, Cristina Aurora de São Pedro. **Diagnóstico Genético Pré-implantação**. 2012. Tese

(Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal, 2012.

TURCHETTO-ZOLET, Andreia; Turchetto, Caroline; Zanella, Camila, et al. Marcadores Moleculares era genômica: Metodologias e aplicações. Comissão Editorial Sociedade Brasileira de Genética, 2017.

Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/206114/001056131.pdf?sequence=1>. Acesso em: Nov, 2022.

ZILLMER, Ezieli. **A importância do diagnóstico genético pré implantacional para reprodução humana.** 2021. Curso Licenciatura em Ciências Biológicas EAD, Universidade Federal de Santa Catarina, 2021.

Condições para submissão da Revista Brasileira de Biomedicina

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
- Onde disponível, os URLs para as referências foram fornecidos.
- O texto deve estar em Word em tamanho de folha A4, margens superior e inferior de 2,5cm e esquerda e direita de 3,0cm com 1,5cm de espaço entre linhas, fonte Arial ou Times New Romam tamanho 12, texto justificado em duas colunas e todas as páginas numeradas, modelo de template está disponível no link: <http://3.228.7.140/index.php/12222/libraryFiles/downloadPublic/3>
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em

Diretrizes para Autores

Normas para submissão

O processo de submissão do artigo assim como o fluxo de avaliação submetido será através do portal de Publicações Científicas da Academia Brasileira de Biomedicina que utiliza a ferramenta *OJS - Open Journal System*, através das instruções abaixo:

O cadastro prévio do usuário/autor na plataforma é compulsório, conforme instruções disponíveis no portal; a submissão será exclusivamente via OJS, não sendo aceita via e-mail ou qualquer outro meio disponível. O suporte relacionado ao cadastro prévio do usuário/autor está disponível através do e-mail: rbbacademia@gmail.com

Este periódico visa receber apenas artigos inéditos que não estejam em avaliação por outro periódico, independente de seu segmento ou área de concentração. Importante frisar que ao efetuar a submissão do artigo os autores estão de acordo com as regras e políticas definidas pelo periódico que são as seguintes:

Os artigos submetidos passarão por uma análise prévia do Comitê Editorial a fim de garantir que os trabalhos submetidos estejam em consonância com as normas de submissão deste periódico, caso o artigo não esteja adequado será remetido para o autor com os devidos apontamentos, o prazo para esta devolução será de 30 dias após envio do trabalho via plataforma OJS.

Após aval do Comitê Editorial o artigo será encaminhado ao Comitê de Revisores e passará por avaliação seguindo o modelo de revisão duplo-cego onde os revisores não terão acesso ao(s) nome(s) do(s) autor(es).

O Comitê de Revisores poderá solicitar ajustes e adequações exequíveis ao autor para de adequar o artigo ao perfil e normas do periódico.

Artigos que envolvam seres humanos ou animais devem ter a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e cumprir os princípios éticos da Declaração de Helsinki, sendo esta aprovação de responsabilidade dos autores. Informar na seção “Materiais e Métodos” o nome do CEP e o número do protocolo.

Modelo de Declaração de Responsabilidade

Eu, (nome por extenso dos autores), autores do artigo (título completo do artigo)

Certifico que todas as pessoas que tenham participado diretamente para a confecção deste artigo e que não atenderam os critérios de autoria estão citadas com suas contribuições específicas em agradecimentos.

Certifico que todas as pessoas citadas nos agradecimentos forneceram a respectiva permissão por escrito.

_____/_____/_____

Data, Local, nome completo, assinatura e ORCID

Todos os artigos publicados passam a ser de propriedade da Revista Brasileira de Biomedicina e não podem ser publicados novamente sem permissão por escrito dos editores.

Estrutura e formatação do texto

A Revista Brasileira de Biomedicina publica artigos em português e inglês, Os artigos enviados em

português, que forem aprovados para publicação, deverão ser enviados novamente pelos autores em inglês. Autores estrangeiros poderão enviar artigos unicamente em inglês. Autores podem enviar artigos com no máximo 30 laudas, sendo obrigatórios os seguintes itens:

O texto deve estar em Word em tamanho de folha A4, margens superior e inferior de 2,5cm e esquerda e direita de 3,0cm com 1,5cm de espaço entre linhas, fonte Arial ou Times New Romam tamanho 12, texto justificado em duas colunas e todas as páginas numeradas, modelo de template está disponível no link:

<https://revistadabiomedicina.com.br/index.php/12222/libraryFiles/downloadPublic/9>

Palavras estrangeiras que não foram incorporadas na língua portuguesa devem ser grafadas em itálico.

Caso necessário poderá ser utilizada como recurso a nota de rodapé.

Estrutura do artigo

Títulos das seções devem estar em fonte *Arial* ou *Times New Romam* tamanho 14 à esquerda e negrito as seções abaixo são obrigatórias:

Título

Título na língua original, português e inglês, em caixa alta, devendo ser sucinto e objetivo não deve conter abreviação.

Autores

Nomes dos autores em caixa alta, os autores devem ser apresentados pelo nome completo e vínculo institucional, por exemplo: nome da instituição que atua, e-mail para contato e ORCID.

Resumo

Deve ser desenvolvido (com no máximo 400 palavras) na língua original, português e inglês e que reflita o objetivo do artigo, os procedimentos básicos, resultados e conclusões. Acompanhados de três palavras-chaves em português e inglês que permita a indexação e recuperação do artigo adequadamente.

Introdução

Estabelecer a ideia do artigo de maneira concisa abordando apenas partes relevantes como o motivo, a justificativa e hipótese avaliada.

Materiais e métodos

Indicar os passos do trabalho de forma clara e minuciosa com a finalidade de permitir que outros pesquisadores possam executar a mesma pesquisa para verificar os resultados apresentados.

Resultados Parciais/finais

Revelar e as descobertas sem debater sua interpretação, evidenciar quais foram os resultados e quantificar sempre que possível.

Considerações Parciais/finais

Interpretar os resultados e indicar se respondem aos questionamentos colocados pelo estudo ou apoiam a hipótese anunciada na introdução.

Agradecimentos

Utilizado para agradecer pessoas ou instituições que contribuíram para a realização do artigo e para indicar apoio financeiro na realização do estudo.

Referências

Devem estar de acordo com a norma ABNT 6023, apresentadas em ordem alfabética pelo sobrenome do autor. Por exemplo:

Evento

CONGRESSO BRASILEIRO DE OLERICULTURA, 41.; ENCONTRO SOBRE PLANTAS MEDICINAIS, AROMÁTICAS E CONDIMENTARES, 1., 2001, Brasília, DF. Apresentação, artigos, palestras, instruções.... Horticultura Brasileira. Brasília, DF: Sociedade de Olericultura do Brasil, v. 19, n. 2, jul. 2001. Suplemento. Tema: Dos orgânicos aos transgênicos.

Evento em meio eletrônico

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPE, 4., 1996, Recife. Anais eletrônicos [...]. Recife: UFPE, 1996. Disponível em: <http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>. Acesso em: 21 jan. 1997.

Livro

LUCK, Heloisa. Liderança em gestão escolar. 4. ed. Petrópolis: Vozes, 2010. 165 p., 18 cm. (Cadernos de gestão, v. 4). Bibliografia: p. 149-155. ISBN 978-85-3263-62-01.

Livro em meio eletrônico

BAVARESCO, Agemir; BARBOSA, Evandro; ETCHEVERRY, Katia Martin (org.). Projetos de filosofia. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2011. E-book. Disponível em: <http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/projetosdefilosofa.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2011.

Artigo em publicação periódica

TAVARES, Raul. O combate naval do Monte Santiago. Revista do Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro, Rio de Janeiro, v. 155, t. 101, p. 168-203, 1953.

Artigo em publicação periódica em meio eletrônico

DANTAS, José Alves et al. Regulação da auditoria em sistemas bancários: análise do cenário internacional e fatores determinantes. Revista Contabilidade & Finanças, São Paulo, v. 25, n. 64, p. 7-18, jan./abr. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-70772014000100002>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-70772014000100002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 maio 2014.

Dissertação

RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. Impacto de um programa de exercícios no local de trabalho sobre o nível de atividade física e o estágio de prontidão para a mudança de comportamento. 2009. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Patente

BERTAZZOLI, Rodnei et al. Eletrodos de difusão gasosa modificados com catalisadores redox, processo e reator eletroquímico de síntese de peróxido de hidrogênio utilizando os mesmos. Depositante: Universidade Estadual de Campinas. Procurador: Maria Cristina Valim Lourenço Gomes. BR n. PI0600460-1A. Depósito: 27 jan. 2006. Concessão: 25 mar. 2008.

Patente em meio eletrônico

GALEMBECK, Fernando; SOUZA, Maria de Fátima Brito. Process to obtain an Intercalated or exfoliated polyester with clay hybrid nanocomposite material. Depositante: Universidade Estadual de Campinas; Rhodia Ster S/A. WO2005/030850 A1, Depósito: 1 Oct. 2003, Concessão: 7 Apr. 2005. Disponível em: 19 ABNT NBR 6023:2018 © ABNT 2018 - Todos os direitos reservados Exemplar para uso exclusivo - MARCOS DOS REIS BATISTA - 595.808.442-91 (Pedido 690925 Impresso: 16/11/2018)
http://www.iprvillage.Info/portal/servlet/DIIDirect?CC=WO&PN=2005030850&DT=A1&SrcAuth=Wila&Token=UtWHB3Mmc98t05i1AVPmaGE5dYhs00Nlt38dpA3EfnOosue2.GSz63ySsIiukTB8VQWW32IISV87n4_naNBY8lhYY30Rw1UeDo_8Yo8UVD0. Acesso em: 27 ago. 2010.

Tese

AGUIAR, André Andrade de. Avaliação da microbiota bucal em pacientes sob uso crônico de penicilina e benzatina. 2009. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Citações

As citações devem conter os sobrenomes dos autores e o ano de publicação entre parênteses ex: (Teles, 1982) ou como parte da frase ex: Teles (1982) indica que as decisões....os artigos com três ou mais autores devem ser citados o primeiro autor seguido do termo “et al”. Separados por vírgula ex: (Teles et al., 1982).

Tabelas e Figuras

As tabelas e figuras devem estar numeradas em algarismos arábicos, com legendas em fonte tamanho 10 e inseridas ao longo do texto no primeiro ponto conveniente após sua primeira menção.

Cada tabela deve incluir um breve título e detalhamento experimental suficiente para ser compreendido sem referência ao texto. A nomenclatura das colunas deve demonstrar claramente seus conteúdos e unidades de medida. Os dados que permanecem idênticos não devem ser repetidos em cada linha da tabela, no entanto há necessidade de serem mencionados na nota de rodapé.

Legendas para Ilustrações e Figuras

As legendas das figuras e ilustrações devem ser digitadas em páginas separadas, ou seja, uma por página. As figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos assim cada figura terá um título e uma legenda descrevendo o resultado com detalhes suficientes para entendimento sem referência ao texto.

As ilustrações devem ser mencionadas no texto pela palavra não abreviada “Figura”.

Artigos

Política padrão de seção

Declaração de Direito Autoral

Copyright, Todos os artigos publicados passam a ser de propriedade da Revista Brasileira de Biomedicina e não podem ser publicados novamente sem permissão por escrito dos editores.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.