



O LADO B DO ESTUDO GENÉTICO EMBRIONÁRIO

Dr. Davi Buttros

Sumário

	Página
• Introdução	4
• O lado A	5
• O lado B	8
• O exame pode errar o diagnóstico do embrião	10
• Estudos que calculam erros diagnósticos do estudo genético embrionário.	14
• Embriões com laudos alterados podem levar ao nascimento de bebês normais	15
• Realizar o estudo genético aumenta a chance de gravidez?	17
• O medo do nascimento de um bebê com síndrome	21
• O medo de abortar novamente	23
• O estudo de uma doença genética específica (PGT-M)	26
• Estudo genético não invasivo	27
• Quando eu indico o estudo genético dos embriões?	28
• Considerações finais	31
• Referências bibliográficas	32

O LADO B DO ESTUDO GENÉTICO EMBRIONÁRIO

Dr. Davi Buttros

INTRODUÇÃO

Uma nova frente científica nos mostra que o exame, que inicialmente buscava ajudar casais com infertilidade a selecionar embriões geneticamente perfeitos para transferir, pode, na verdade, atrapalhar os resultados dos tratamentos de Fertilização in Vitro.

Milhares de embriões são descartados em todo mundo porque recebem um laudo genético alterado quando, na verdade, ainda podem ter alguma chance de gerar um bebê geneticamente perfeito.

Meu objetivo com este livro é trazer para você todo conhecimento científico sobre os riscos e benefícios em indicar o Teste Genético Pré-implantacional (PGT). Também não deixarei de trazer minhas opiniões pessoais para, propositalmente, causar reflexão sobre este importante assunto.

O conteúdo encontrado nas buscas na internet, infelizmente, fala apenas dos benefícios do exame. Por isso, entrego para você este livro, para que você tenha o conhecimento necessário e possa tirar suas próprias conclusões e decisões de como cuidar dos seus preciosos embriões.

Boa leitura e boa reflexão!

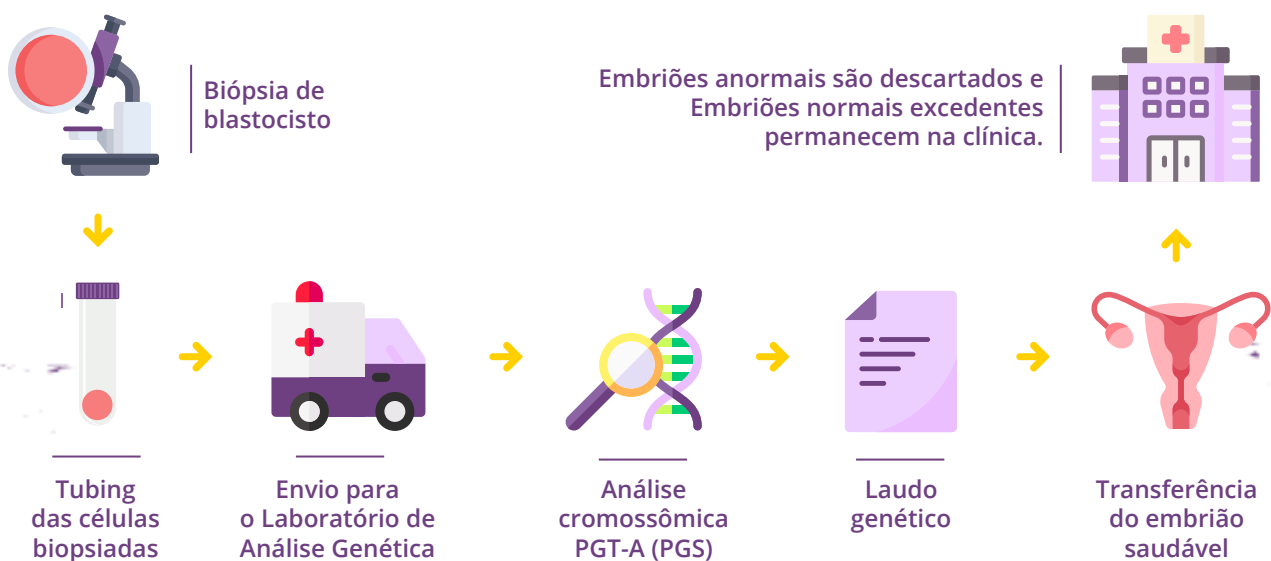
Dr. Davi Buttros

PARA QUE SERVE E COMO É FEITO O ESTUDO GENÉTICO DOS EMBRIÕES?

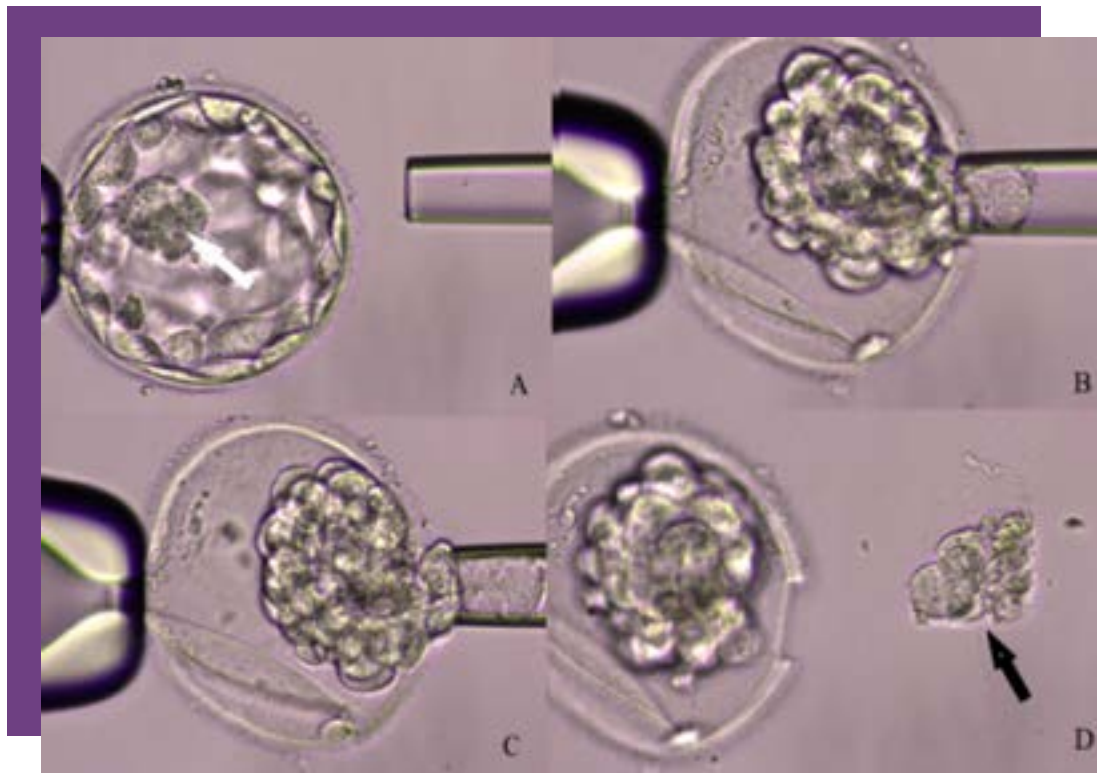
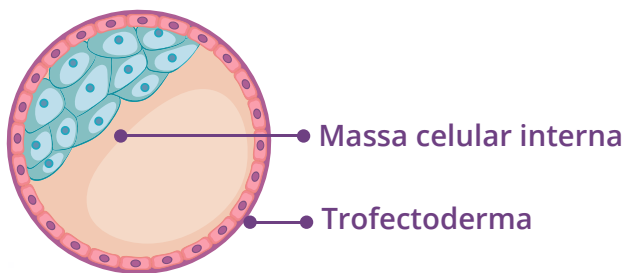
“O LADO A”

Hoje em dia é oferecido aos casais que fazem Fertilização in Vitro (FIV) um exame que se diz capaz de dar o diagnóstico genético do embrião, enquanto ele ainda está no laboratório: PGT-A (sigla em inglês para triagem genética pré-gestacional) ou também visto na internet com os nomes NGS, PGS ou CGH.

Esse exame passa por constante evolução. O PGT-A, método mundialmente realizado, consiste em realizar uma biópsia dos embriões formados no tratamento de FIV e enviar as células retiradas para um laboratório de genética. No dia seguinte, ou mais frequentemente, alguns dias depois recebemos o resultado genético de cada embrião biopsiado. Apenas os embriões geneticamente normais são transferidos ao útero (1). Os embriões com laudo alterado, e possivelmente portadores de alguma síndrome, podem ser descartados conforme resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) de 2017 (2).



A biópsia é realizada no estágio de blastocisto e são retiradas aproximadamente 7 células da região embrionária que formará a placenta (trofocitotrofia), com todo cuidado para não comprometer a região que formará o bebê (massa celular interna) (3).



Historicamente, o exame é indicado para situações onde o casal tem maior risco de formar embriões geneticamente anormais, como nos seguintes casos (4):

mulheres com idade avançada: > 38 anos;

alterações graves no sêmen;

doença genética conhecida do casal;

abortamentos de repetição;

resultados negativos em FIV (falha de implantação).

Mas também é, muitas vezes, oferecido como um exame complementar ao tratamento de FIV a qualquer casal que deseja selecionar apenas embriões geneticamente normais para transferir, independentemente se tem algum fator de risco, por acreditar que desta maneira haverá maior chance de gestação no tratamento. (4).

Este é o texto padrão encontrado nas buscas na internet. Estou certo de que há sim benefícios para a indicação deste exame para alguns casos selecionados. Contudo, como todo remédio que tem o propósito de ajudar, há uma bula que diz os seus possíveis efeitos colaterais e riscos no uso inadvertido. Meu objetivo, a partir de agora, é mostrar para vocês não apenas os possíveis benefícios, mas também os riscos na indicação desse exame.

O LADO B

O EXAME NÃO É CAPAZ DE IDENTIFICAR O “EMBRIÃO PERFEITO”.

A interpretação do resultado genético embrionário passa por constantes mudanças.

O conceito que o exame é capaz de separar, com precisão, os embriões geneticamente perfeitos (que teoricamente seriam os únicos capazes de levar a uma gestação viável) dos anormais (que não seriam capazes de implantar ou levar a bebês com doenças genéticas) já não é mais válido diante das novas evidências científicas (5).

Com as novas pesquisas mostrando que mesmo embriões com laudos genéticos normais podem não engravidar, abortar e até mesmo levar a gestações de bebês com síndromes (6)(7); além do conhecimento recente que embriões com alterações genéticas podem levar ao nascimento de bebês saudáveis (8)(9)(10)(11), passamos, ou deveríamos passar, a ter cuidado redobrado quando interpretamos os resultados das biópsias embrionárias.

O teste não pode mais ser interpretado como a solução do problema para quem busca o “embrião perfeito”. O conceito mais recente é que ele apenas serve para escolhermos o melhor embrião para transferir. Esta nova mensagem difere muito do conceito antigo.

Se o laudo do embrião é geneticamente normal, acreditamos que ele tem maior chance de implantar, de não abortar e, quem

sabe, nascer sem alguma doença genética. Contudo, se o laudo é alterado não podemos mais dizer que é um embrião inviável e tampouco afirmar que gerará um bebê com alguma doença caso evolua até o nascimento.

As evidências científicas mais atuais questionam, até mesmo, se um embrião estudado geneticamente realmente tem maior chance de gravidez e menor risco de abortar do que um embrião que, simplesmente, foi transferido ao útero sem análise genética (12). Portanto se você pensa em realizar a biópsia dos seus embriões para aumentar suas chances de gravidez, diminuir o risco de abortamentos e diminuir o risco de nascer um bebê com alguma síndrome, terá que tomar alguns cuidados importantes para, até mesmo, não diminuir suas chances de sucesso no tratamento.

Nos próximos parágrafos você entenderá os porquês e quais os importantes cuidados que devem ser tomados para uma indicação precisa do estudo genético embrionário.

O EXAME PODE ERRAR O DIAGNÓSTICO DO EMBRIÃO.

O principal risco, não discutido normalmente durante as consultas com os casais, é de o exame errar o diagnóstico do embrião. O resultado pode ser tanto falso positivo (laudo alterado e o embrião geneticamente normal); quanto falso negativo (laudo normal e o embrião geneticamente alterado) (12; 13).




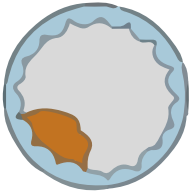

Existem alguns motivos que justificam este possível erro diagnóstico. Vamos entender agora cada um deles.

- **Discordância entre as células da placenta (trofotoderma) e do bebê (massa celular interna).**

Como disse, a biópsia retira apenas as células da região embrionária que formará a placenta. Estudos mostram que as células do trofotoderma podem ser geneticamente discordantes das células que formam o feto (massa celular interna) (14; 15).

Caso esta seja a realidade do seu embrião, o laudo do exame genético pode ser equivocado e errar no diagnóstico daquele que buscávamos ter a verdadeira informação: o bebê.

Não é possível realizar uma biópsia direta da massa celular interna para ter um diagnóstico mais preciso pelo risco de danificar o embrião durante o procedimento.

Tipos de mosaicismos	Possíveis resultados da biópsia	Acurácia no diagnóstico
<p>MOSAICISMO EM TODO EMBRIÃO</p> 	<ul style="list-style-type: none">  EUPLÓIDE  MOSAICO  ANEUPLÓIDE 	<p>ERRO DIAGNÓSTICO DIAGNÓSTICO CORRETO ERRO DIAGNÓSTICO</p>
<p>MOSAICISMO NA MASSA CELULAR INTERNA</p> 	<ul style="list-style-type: none">  EUPLÓIDE 	<p>ERRO DIAGNÓSTICO <i>(ESTE TIPO DE MOSAICO NÃO PODE SER DETECTADO)</i></p>
<p>MOSAICISMO NO TROFECTODERMA</p> 	<ul style="list-style-type: none">  EUPLÓIDE  MOSAICO  ANEUPLÓIDE 	<p>ERRO DIAGNÓSTICO DIAGNÓSTICO CORRETO ERRO DIAGNÓSTICO</p>
<p>DISCORDÂNCIA DA MASSA CELULAR INTERNA E TROFECTODERMA</p> 	<ul style="list-style-type: none">  EUPLÓIDE 	<p>ERRO DIAGNÓSTICO <i>(ESTE TIPO DE MOSAICO NÃO PODE SER DETECTADO)</i></p>
<p>DISCORDÂNCIA DA MASSA CELULAR INTERNA E TROFECTODERMA</p> 	<ul style="list-style-type: none">  ANEUPLÓIDE 	<p>ERRO DIAGNÓSTICO <i>(ESTE TIPO DE MOSAICO NÃO PODE SER DETECTADO)</i></p>

- **Presença de células normais em meio a células alteradas (mosaicismo)**

Durante o desenvolvimento inicial do embrião, células geneticamente alteradas podem dividir espaço com células normais. Damos a isso o nome de mosaicismo (um único embrião composto por uma mistura de células geneticamente normais e alteradas).

Alguns autores acreditam que aproximadamente 20% dos embriões podem ser mosaicos, mas variações podem ocorrer e essa estatística ainda é incerta (16).

Existem diferentes graus de mosaicismo. Por exemplo: há embriões que contém 80% de células normais e 20% alteradas; outros podem ter 50% de cada grupo; existem embriões com 80% de células alteradas e apenas 20% normais, ou seja, de 0 a 100% qualquer proporção poderá existir entre os dois grupos celulares (16).

Se considerarmos que o blastocisto (embrião no quinto dia) é composto por aproximadamente 200 células, podemos imaginar as diferentes proporções que podem existir de mosaicismo.

Já existem publicações mostrando que embriões mosaicos, mesmo quando o número de células alteradas é significativamente maior do que as normais, podem levar ao nascimento de crianças normais (10; 16; 17; 18) e muitas vezes com chances de gravidez por transferência de até 60% (10).

Esse conhecimento coloca dúvidas quanto a capacidade do estudo genético realmente ser preciso em selecionar embriões capazes de implantar e proporcionar gestações viáveis.

Na biópsia são retiradas aproximadamente 7 células do Trofotoderma (placenta). Matematicamente esse número amostral (7/200) não é suficiente para que possamos ter uma conclusão exata do embrião como um todo (19). O risco de erro deve ser considerado.

Exemplo: considere um embrião com 80% de células normais e apenas 20% de células alteradas. Ou seja, se ele tem 200 células, 160 serão normais e 40 anormais. Uma biópsia de 7 células pode, aleatoriamente, retirar 5 alteradas e apenas duas normais, nos fazendo emitir um laudo com alto grau alteração em mosaico ou até mesmo com laudo de aneuploidia.

Nesse caso, um embrião com alto potencial de levar a um bebê normal seria descartado, porque o exame errou em tentar, com apenas 7 células, dizer o seu diagnóstico genético.

Este artigo que aplica cálculos de probabilidade estima que, mesmo quando o laudo é de um embrião normal, há risco de 40% dele conter células alteradas.

Diz que a biópsia deveria ter no mínimo 27 células para ter uma amostra representativa, algo inviável pelo risco de dano embrionário (19).

Cabe aqui um grande cuidado: quando digo que o exame pode errar, por enquanto, não me refiro que o laboratório de genética cometeu um equívoco no diagnóstico das células analisadas. Ele apenas errou em achar que aquelas poucas células representavam o todo das 200 células de um blastocisto.

ESTUDOS QUE CALCULAM ERROS DIAGNÓSTICOS DO ESTUDO GENÉTICO EMBRIONÁRIO.

Um estudo que gerou muita discussão e abriu os olhos de muitos médicos e cientistas foi realizado pelo Dr. Norbert Gleicher (11). O autor recebeu 11 embriões com laudo documentado de aneuploidia (geneticamente anormais) que seriam descartados. Realizou novas biópsias e enviou para um laboratório de genética diferente (avisou que seria para pesquisa, mas não disse o motivo científico).

Os resultados foram absolutamente conflitantes.

Apenas dois dos onze embriões (11,2%) foram concordantes. Outros três também eram aneuploides, porém com resultado genético diferente do primeiro. Quatro (36,4%) tiveram o segundo laudo absolutamente normal. Dois (11,2%) tiveram laudos parciais normais e outros alterados.

Ou seja, 6 de 11 embriões (54,6%) tinham potencial para implantar e levar a uma gestação viável.

O Dr. Richard Paulson (EUA) também publicou um artigo que mostra cálculos matemáticos com possíveis riscos de erros diagnósticos do estudo genético embrionário e concluiu que os erros potenciais podem diminuir as chances de gestação e levar ao descarte de até 40% de embriões geneticamente normais (20).

EMBRIÕES COM LAUDOS ALTERADOS PODEM LEVAR AO NASCIMENTO DE BEBÊS NORMAIS

Em 2015 foi publicado o primeiro artigo mostrando nascimento de bebês normais após a transferência de embriões potencialmente mosaicos (21). Hoje, já são mais de 400 nascidos vivos normais, cientificamente documentados, após a transferência de embriões mosaicos ou até mesmo aneuplóides (22)(9).

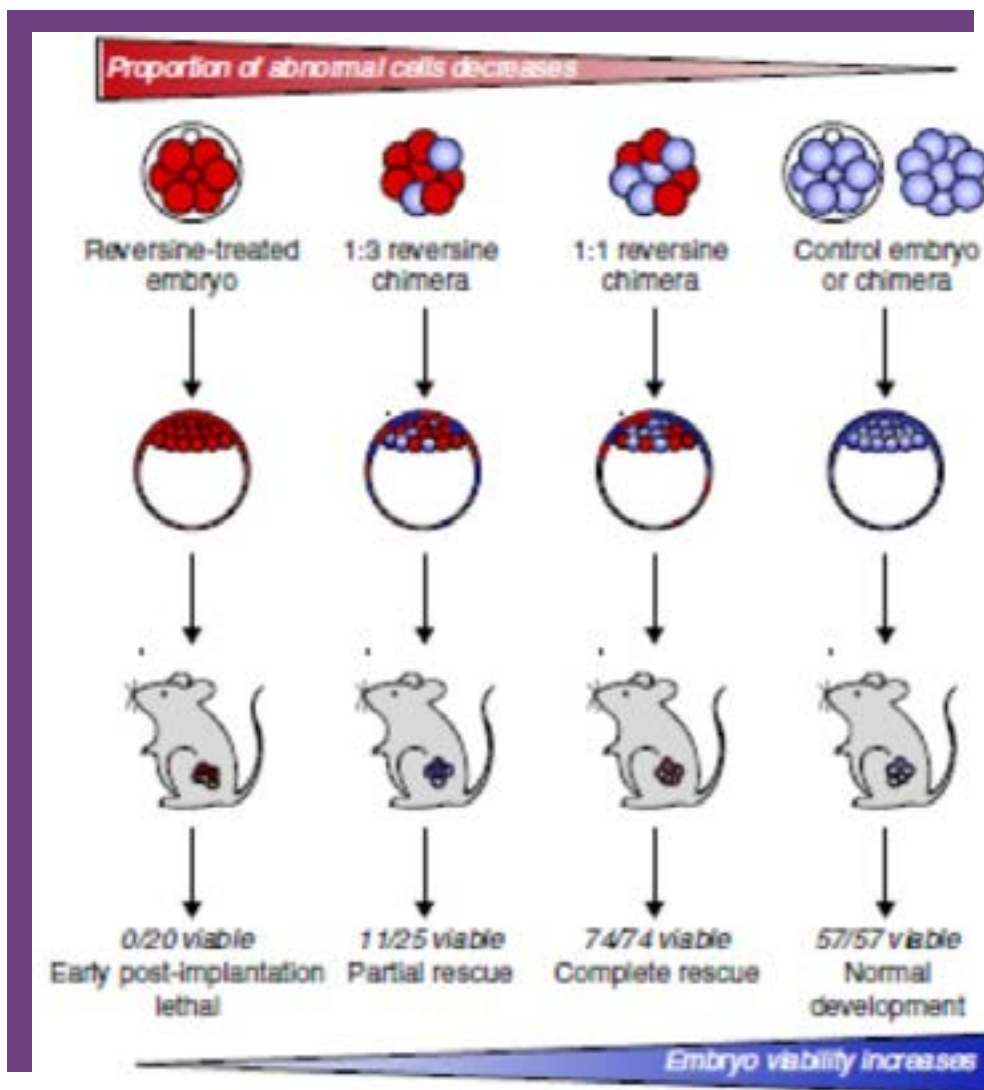
O entendimento dos possíveis erros diagnósticos descritos acima podem explicar esses achados.

Contudo, há também uma outra explicação: a capacidade de correção embrionária

Um estudo brilhante realizado por Helen Bolton e seu grupo de pesquisadores mostrou a capacidade de correção embrionária em casos de mosaicismos. Foram criados em laboratório embriões geneticamente normais, mosaicos e anormais (23). Por razões óbvias, e para sua tranquilidade, esse estudo foi realizado em ratos.

Nos resultados, viram que 100% dos embriões normais levaram ao nascimento de ratinhos saudáveis. Surpreendentemente os mesmos 100% de nascimentos de bebês normais foram vistos em embriões com 50% de células alteradas (mosaico 50%).

Não menos surpreendente foram os 44% de nascidos vivos dos embriões que tinham 75% de células anormais. Dos embriões 100% alterados, não houve nenhum nascimento.



Também mostraram belas fotos de células alteradas entrando em apoptose (desintegrando) enquanto as células normais ocupavam o espaço durante o desenvolvimento embrionário.

REALIZAR O ESTUDO GENÉTICO AUMENTA A CHANCE DE GRAVIDEZ?

Esta resposta exige cuidado e entendimento de como medir a taxa de sucesso no tratamento de Fertilização in Vitro.

Pense comigo: se você tiver apenas um embrião, realizar a biópsia para saber se ele é geneticamente normal proporcionará chance maior de engravidar do que simplesmente transferi-lo ao útero?

Não. Pelo contrário, por retirar algumas células posso diminuir sua capacidade de implantação e, caso o exame erre no diagnóstico de alguma alteração (como descrito acima), seu único embrião será descartado sem ter certeza se ele seria ou não capaz de engravidar.

O estudo genético não corrige o embrião. O exame não é feito para que possa melhorá-lo, portanto não aumenta a chance de gravidez individualmente do embrião biopsiado.

A partir do momento em que o casal tem vários embriões no laboratório, podemos aumentar a chance de gravidez na primeira transferência caso façamos a escolha do melhor para transferir. Neste sentido, existem sim publicações que sustentam a indicação do estudo genético embrionário, especialmente se indicado para mulheres com idade mais avançada (lado A) (12).

Contudo, em pacientes jovens e com baixo risco de alterações genéticas embrionárias o exame não aumenta a taxa de gravidez por transferência e poderá até mesmo atrapalhar o sucesso do tratamento (12)(24).

Sabemos que, mesmo com embriões geneticamente normais, as chances de gravidez clínica ainda estão longe dos sonhados 100%.

A média dos resultados mundiais é de aproximadamente 50% podendo ainda ser menor do que estas, dependendo da idade da mulher e qualidade morfológica do embrião biopsiado. Também existe o risco de abortamento, que não deve ser subestimado por ter realizado a seleção genética para transferência (25).

Agora, o principal cuidado é realmente entender como calcular sucesso no tratamento de FIV. Quando quero calcular o potencial de um resultado positivo ocorrer não posso apenas considerar a chance de gravidez após a transferência.

Muitos são os casais que fizeram o tratamento e sequer tiveram um embrião viável para transferir. Alguns porque os embriões não atingiram o estágio de blastocisto, muitos porque o laudo genético de todos os embriões foi alterado. Quando realizamos o estudo genético, filtramos ainda mais os tratamentos que chegarão à fase de transferência embrionária.

Logo, o correto será sempre calcular a chance de gravidez a partir do momento em que o casal inicia o tratamento. Excluir dos cálculos aqueles que não tiveram embriões para transferir (ausência de blastocistos ou laudo genético aneuploide), será omitir um dado significativo e mascarar os resultados reais (22).



Mostrarei um exemplo para que você entenda como um procedimento que diz proporcionar chance de sucesso de 50 a 60%, na verdade, pode ter apenas 12% se realizarmos os cálculos corretos (22).

- Considere um grupo de 100 mulheres, com idade entre 38 a 42 anos, que iniciou um tratamento de FIV com estudo genético dos embriões.
- Ao iniciar o tratamento, aproximadamente 35 sequer conseguirão ter um blastocisto viável para biopsiar, seja porque não responderam adequadamente ao tratamento ou porque não tiveram embriões que alcançaram o estágio de blastocisto.
- Das 65 pacientes que biopsiaram seus embriões, apenas 1/3 terá pelo menos um embrião geneticamente normal para transferir (22 pacientes).
- Ao aplicarmos a taxa de 50 a 60% de gravidez por transferência, finalizamos o tratamento com 12 mulheres grávidas (54%).
- Enfim, a taxa de gravidez por ciclo iniciado foi de 12%, muito diferente de oferecer a “segurança” de 54% de chance, como normalmente é dito ao casal.

Outro cálculo que também deve ser considerado quando queremos saber a chance de sucesso no tratamento é a taxa de gravidez cumulativa, que quantifica a chance de conseguir engravidar em uma FIV transferindo todos os embriões viáveis formados no tratamento. Este cálculo é importante pois, quando a primeira transferência deriva em um resultado negativo, ainda podemos ter chances com os embriões remanescentes, caso você os tenha.

Quando descartamos os embriões aneuploides subtraímos também a chance, por menor que seja, de alcançar uma gravidez com os mesmos.

Caso a transferência com os embriões geneticamente normais não resulte numa gravidez viável, encerramos as possibilidades neste ciclo e teremos que iniciar um novo tratamento. Sem a triagem genética ainda podemos dar chance aos embriões remanescentes não descartados. Ou seja, cumulativamente as chances de gravidez por ciclo iniciado são maiores sem fazer o estudo genético (por dar chance a todos os embriões) do que realizando o exame (26).

Enfim, a pergunta sobre melhora dos resultados deve ser cuidadosamente respondida. A jornada do casal durante o tratamento de FIV não começa na transferência embrionária e, para muitos, tampouco termina após a primeira transferência de embriões.

O MEDO DO NASCIMENTO DE UM BEBÊ COM SÍNDROME

É previsto que realizar o estudo genético dos embriões diminua o risco de nascimento de um bebê com síndrome genética. Contudo, cientificamente, não há consenso que o exame realmente seja capaz de oferecer essa segurança.

Existem poucas publicações comparando grupos que fizeram tratamentos com e sem estudo genético dos embriões e que se preocuparam em mostrar os resultados obstétricos e neonatais. Há publicações mostrando benefícios (27). Mas há publicações que mostram risco de alterações genéticas na prole, mesmo com a transferência de embriões com laudos genéticos normais, em aproximadamente 4% (7).

Enfim, ainda não existem revisões sistemáticas que comprovem que fazer o estudo genético diminui o risco de nascimento de um bebê com síndromes. O único benefício comprovado encontra-se nos casos em que há alguma doença genética conhecida do casal e o objetivo é prevenir a transmissão de uma doença específica para a prole (PGT-M), que será descrito com mais detalhes nos próximos capítulos.

Para que você tenha pelo menos uma referência estatística, o risco estimado de nascer um bebê com síndrome após um tratamento de Fertilização in Vitro é de aproximadamente 1,6% (28), número este que é próximo do que ocorre naturalmente com mulheres de idade mais avançada (0,8 a 1,3% dos 35 aos 39 anos; 1,9 a 3,8% após os 40 anos de idade) (29).

Embora saibamos que a proporção de embriões geneticamente alterados eleve muito com o avanço da idade da mulher, os mecanismos de seleção natural (não gravidez e abortamentos) reduzem expressivamente a chance do nascimento de um bebê com alguma doença genética (30).

Outro cuidado importante é entender que o exame PGT-A não é capaz de identificar todos os tipos de alterações genéticas fetais.

O autismo, por exemplo, é uma doença genética multifatorial que não pode ser identificada no estudo genético pré-implantacional.

O exame tem como objetivo principal identificar alterações cromossômicas numéricas (síndromes de Down, Edwards, Patau, Turner entre outras) que ocorrem quando há a presença ou ausência de um cromossomo inteiro no cariótipo fetal. É capaz também de identificar alterações estruturais (quando há um “pedaço do cromossomo fora do lugar”), mas não é capaz de dar o diagnóstico de alterações gênicas.

Buscando uma metáfora genética, o exame tentará dizer se todos os livros estão presentes para o desenvolvimento do bebê.

Porém, não é capaz de abri-los para dizer se o conteúdo está correto.

O MEDO DE ABORTAR NOVAMENTE

Assim como o medo de nascer um bebê com síndrome, muitos casais temem uma nova perda gestacional. Ocorrer um abortamento é uma situação relativamente comum mesmo em mulheres jovens (9% aos 22 anos) e aumenta significativamente em mulheres com idade avançada (40% aos 40 anos) (31). Porém o padrão recorrente (2 ou mais perdas) ocorre em apenas para 2 a 4% dos casais em idade reprodutiva (32).

Diversos são os motivos que levam ao aborto. Didaticamente dividido entre causas maternas (quando algo com a mulher interferiu negativamente com a gestação) e causas fetais (quando o embrião não tinha capacidade de evoluir por alguma alteração genética). As causas maternas (trombofilias, alterações uterinas, alterações hormonais e metabólicas entre outras) devem ser investigadas e tratadas. Contudo, quando há alterações genéticas fetais o abortamento passa a ser um mecanismo de proteção para que não ocorra o nascimento de um bebê com síndrome e ocorrerá independentemente de ações médicas (33). Como descrito acima, quanto maior a idade da mulher, maior o risco de alterações embrionárias e conseqüentemente de abortamentos (30).

O estudo genético embrionário passou a ser uma opção de tratamento para os casos em que as perdas gestacionais têm origem fetal. Selecionar embriões geneticamente normais para transferir passou a ser uma das indicações para os casos de abortamentos recorrentes com o objetivo de reduzir o risco de novo aborto (4).

Assim como descrevi nos capítulos acima, quando discutimos o incremento de resultados positivos com PGT-A, aqui o cuidado deve ser ainda maior.

Sabemos que, principalmente quando a perda gestacional é de origem fetal, a chance da gestação subsequente à perda evoluir bem, sem nenhum tipo de tratamento médico, é significativamente maior do que de abortar (34). Mesmo mulheres com 40 anos de idade que tiveram 3 perdas gestacionais têm chance da próxima gestação evoluir de aproximadamente 60% se engravidar naturalmente.

Human Reproduction vol. 14 no.11 pp.2868-2871, 1999

Estudo Longitudinal sobre o risco de novas perdas gestacionais em casos de abortamentos recorrentes idiopáticos (sem causa definida)

Idade	Número de abortamentos prévios			
	2	3	4	5
20	92%	90%	88%	85%
25	89%	86%	82%	79%
30	84%	80%	76%	71%
35	77%	73%	68%	62%
40	69%	64%	58%	52%
45	60%	54%	48%	42%

Chance da próxima gestação evoluir bem (não abortar)

O benefício em fazer o tratamento de FIV com estudo genético dos embriões precisa ser cuidadosamente compreendido para que não haja uma indicação equivocada.

Há estudos que mostram que realizar a transferência de um embrião euplóide trará risco menor de abortamento do que se o casal engravidar naturalmente, principalmente em mulheres com idade maior do que 35 anos (35). Porém, esse benefício é apenas para os casos em que chegaram a ter pelo menos um embrião geneticamente normal para transferir.

Essa mesma importante publicação comparou as duas estratégias (FIV com PGT-A x Tentativas naturais por 6 meses) e chegou a resultados interessantes.

O grupo que tentou engravidar naturalmente teve chance similar de alcançar um nascido vivo (32%) comparando com os resultados após o primeiro ciclo de FIV com PGT-A (34%). Também importante foi a observação que o grupo de buscou a gestação natural teve um tempo menor para alcançar a gravidez (3 meses em média) do que o grupo que fez FIV (6 meses), além da grande diferença de valores gastos para alcançar este objetivo.

Outra pesquisa comparou as chances reprodutivas em casais com abortamentos recorrentes em um cenário ainda mais desfavorável, quando os pais tinham alterações genéticas (translocações). Concluiu que as chances de ter um bebê em casa foram semelhantes (65%) entre os grupos que fizeram FIV + PGT-A quando comparados com o grupo que tentou engravidar naturalmente por 6 meses (36). Até mesmo a ocorrência de bebês com síndromes foi similar (1 caso em cada grupo).

Revisões sistemáticas foram realizadas (avaliando diversas publicações) e concluíram não haver benefício real na indicação de PGT-A nos casos de abortamentos recorrentes. (37)

O ESTUDO DE UMA DOENÇA GENÉTICA ESPECÍFICA (PGT-M)

Existem situações em que o casal é portador de alguma doença genética e com risco elevado de transmitir para seus filhos.

Nesses casos o objetivo do exame não é apenas selecionar o melhor embrião, mas prevenir um risco real de alguma doença específica (fibrose cística; talassemia; neurofibromatose, entre outras).

Essas doenças genéticas não são identificadas no estudo genético “convencional” (PGT-A). São alterações identificadas apenas com um tipo de estudo genético embrionário que pesquisa a presença ou ausência de uma doença específica em cada embrião formado (PGT-M ou PGD).

Esses são os casos em que não há dúvidas do benefício do estudo genético dos embriões. (38).

ESTUDO GENÉTICO NÃO INVASIVO: PODEMOS INDICAR COM SEGURANÇA?

Este é o próximo passo do estudo genético embrionário. Eliminar a biópsia para poder dar o diagnóstico genético do embrião através da análise do meio de cultivo.

Ainda é muito precoce para tirar conclusões científicas pois se trata de uma prática nova e que deve, ou deveria, estar em fase de pesquisas (39).

Assim como ocorreu com os modelos anteriores de estudo genético embrionário, um produto está sendo lançado no mercado sem validação científica suficiente e com resultados totalmente validados.

A maior preocupação com o estudo genético não é a biópsia propriamente dita. Já existem pesquisas que tranquilizam em dizer que a biópsia em si, quando feita com técnicas corretas, não diminui as chances de implantação (40). O maior problema é o laudo genético. Se ele realmente será capaz de selecionar os embriões viáveis daqueles que serão incapazes de proporcionar uma gestação.

Logo, novamente, tenha cuidado. Os conflitos de interesse comerciais estão seguindo à frente das respostas científicas. Espero muito que esse seja o exame que me fará mudar de opinião e oferecer às minhas pacientes a segurança que todos nós gostaríamos de ter. Mas, por enquanto, não há resultados suficientes para dizer isso.

QUANDO EU INDICO O ESTUDO GENÉTICO DOS EMBRIÕES?

Esta resposta resume as explicações científicas supracitadas e também traz algumas observações pessoais.

Quando o casal é portador de alguma doença genética (PGT-M ou PGD), a indicação é clara, simples e objetiva.

Quando o casal não é portador de alguma doença e o único objetivo é triar os embriões livres de alterações genéticas (PGT-A ou PGS) posso pensar em recomendar o exame nas seguintes situações:

- Em tratamentos de Fertilização in Vitro de mulheres com mais de 38 anos e com boa reserva ovariana: seguindo a teoria da procura pelo melhor embrião para transferir e acreditando que esse casal seja capaz de gerar 4 ou mais blastocistos.

-Abortamentos de repetição e boa reserva ovariana: buscaremos selecionar os embriões com menor risco de abortamento. Para isso também preciso acreditar que o casal conseguirá produzir um bom número de blastocistos, para que eu realmente possa selecionar o melhor e não apenas transferir o único embrião que temos.

Reforço que o exame não é mandatório nesses casos. Apenas uma alternativa para aumentar a chance de gravidez na primeira transferência.

As situações mais delicadas são aquelas em que alguns autores ainda indicam o exame, mas cujo benefício não supera os riscos em realizá-lo:

- Mulheres com menos de 38 anos: não há incremento real nos resultados de FIV, mesmo nas taxas de gravidez por transferência.
- Mulheres com mais de 38 anos e baixa reserva ovariana ou poucos embriões viáveis para biopsiar ou transferir: realizar o estudo genético poderá diminuir as chances de gravidez por ciclo iniciado.
- Falhas de tratamentos de FIV: O resultado negativo pode ter diversos motivos desde causas uterinas, endometriais, imunológicos e embrionárias.

O estudo genético ajudará a triar possíveis causas genéticas embrionárias, mas não trará incremento de resultados.

Certamente eu tenho que ser realista em conversar sobre o risco de nascer um bebê com alguma doença. O medo e a ansiedade do casal devem ser respeitados e poderão mudar nossos planos.

Lembro apenas que esse risco também ocorre se o casal engravidar naturalmente e ainda não há comprovação científica do estudo genético para esses casos.

Aos casais que pensam em fazer o PGT-A e perguntam minha opinião costumo responder citando toda ciência descrita acima e encerro com algumas perguntas:

- Se o embrião tiver um laudo alterado, o que faremos? Descartaremos mesmo sabendo que há algum potencial de implantação?
- Se vocês tiverem um único embrião, o que faremos? Daremos uma chance a ele ou ainda vamos triá-lo geneticamente, mesmo sabendo que poderá diminuir suas chances de engravidar?

As respostas vão gerar algumas reflexões importantes para chegarmos, enfim, numa decisão definitiva sobre a melhor conduta.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sei que este livro irá causar muita reflexão.
Esse é exatamente meu objetivo.

Também sei que há uma conduta mundialmente enraizada para a indicação desse exame, afinal existe sim o “Lado A”. Confesso que também fui um grande defensor do estudo genético até ter acesso a toda essa nova literatura que levanta questionamentos sobre o real benefício do exame.

As provas sociais de resultados positivos com biópsia existem e também tenho inúmeros exemplos, mas o grito de alegria ainda abafa o choro do insucesso daqueles cujo exame não proporcionou o resultado esperado. Por isso a importância da discussão ser científica e pautada em publicações, para não deixar a subjetividade das nossas opiniões pessoais atrapalharem as conclusões finais.

Imagino que este livro poderá também trazer questionamentos éticos. Descartamos embriões com alguma chance de serem bebês normais? Saibam que esses questionamentos também são científicos (41) e fazem as sociedades internacionais entrarem em um grande embate, que nos próximos anos poderá levar a mudanças nas políticas e protocolos.

Como estamos em fase de transição de conhecimentos, a palavra de ordem será sempre CUIDADO. Busque os prós e os contras e avalie como você quer cuidar dos seus preciosos embriões.

Dr. Davi Buttros

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

O LADO B DO ESTUDO GENÉTICO EMBRIONÁRIO

1. STATUS OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING AND EMBRYO SELECTION.

AUTOR: SANTIANO MONNÉT
REVISTA: REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

2. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.168/2017 PUBLICADA NO D.O.U. DE 10 NOV. 2017, SEÇÃO I, P. 73

3. TROPHECTODERM BIOPSY FOR PREIMPLANTATION GENETIC TEST AND TECHNICAL TIPS: A REVIEW.

AUTORES: NAOKI AOYAMA; KEIICHI KATO
REVISTA: REPRODUCTIVE MEDICINE AND BIOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

4. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING: WHERE WE ARE TODAY

AUTORES: ERMANNO GRECO, KATARZYNA LITWICKA, MARIA GIULIA MINASI, ELISABETTA CURSIO, PIER FRANCESCO GRECO AND PAOLO BARILLARI.
REVISTA: INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCE.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

5. CHROMOSOMAL ANALYSIS IN IVF: JUST HOW USEFUL IS IT?

AUTORES: DARREN K GRIFFIN, AND CAGRI OGUR.
REVISTA: REPRODUCTION ONLINE.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

6. PREGNANCY OUTCOMES FROM MORE THAN 1,800 IN VITRO FERTILIZATION CYCLES WITH THE USE OF 24-CHROMOSOME SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM-BASED PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY.

AUTORES: ALEXANDER L. SIMON, MICHELLE KIEHL, ERIN FISCHER, GLENN PROCTOR, MARK R. BUS, CAROLYN GIVENS, MATTHEW RABINOWITZ, AND ZACHARY P. DEMKO.
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

7. OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES IN BLASTOCYST-STAGE BIOPSY WITH FROZEN EMBRYO TRANSFER AND CLEAVAGE-STAGE BIOPSY WITH FRESH EMBRYO TRANSFER AFTER PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS/ SCREENING.

AUTORES: SHUANG JING, KELI LUO, HUI HE, CHANGFU LU, SHUOPING ZHANG, YUEQIU TAN, FEI GONG, GUANGXIU LU AND GE LIN.
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2016

8. WORLDWIDE LIVE BIRTHS FOLLOWING THE TRANSFER OF CHROMOSOMALLY "ABNORMAL" EMBRYOS AFTER PGT/A: RESULTS OF A WORLDWIDE WEB-BASED SURVEY.

AUTORES: PASQUALE PATRIZIO, GON SHOHAM, ZEEV SHOHAM, MILTON LEONG, DAVID H. BARAD,, NORBERT GLEICHER.
REVISTA: JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

9. PREGNANCY OUTCOME FOLLOWING TRANSFER OF AN ANEUPLOID EMBRYO.

AUTORES: SANDRA DARILEK, SALMA NASSEF, SARAH HUGUENA
REVISTA: AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

10. ONE HUNDRED MOSAIC EMBRYOS TRANSFERRED PROSPECTIVELY IN A SINGLE CLINIC: EXPLORING WHEN AND WHY THEY RESULT IN HEALTHY PREGNANCIES

AUTORES: ANDREA R. VICTOR, JACK C. TYNDALL, ALAN J. BRAKE, LAURA T. LEPKOWSKY, ALEX E. MURPHY DARREN K. GRIFFIN, RAJIV C. MCCOY, FRANK L. BARNES, CHRISTO G. ZOUVES, AND MANUEL VIOTTI
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

11. ACCURACY OF PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING (PGS) IS COMPROMISED BY DEGREE OF MOSAICISM OF HUMAN EMBRYO.

AUTORES: NORBERT GLEICHER, ANDREA VIDALI, JEFFREY BRAVERMAN, VITALY A. KUSHNIR, DAVID H. BARAD, CYNTHIA HUDSON, YANG-GUAN WU, QI WANG, LIN ZHANG, DAVID F. ALBERTINI AND THE INTERNATIONAL PGS CONSORTIUM STUDY GROUP.
REVISTA: REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2016

12. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY VERSUS MORPHOLOGY AS SELECTION CRITERIA FOR SINGLE FROZEN-THAWED EMBRYO TRANSFER IN GOOD-PROGNOSIS PATIENTS: A MULTICENTER RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

AUTORES: SANTIAGO MUNNE, BRIAN KAPLAN, JOHN L. FRATTARELLI, TIM CHILD, GARY NAKHUDA, SUSAN WILLMAN, ON BEHALF OF THE STAR STUDY GROUP.
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

13. CLINICAL ERROR RATES OF NEXT GENERATION SEQUENCING AND ARRAY COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION WITH SINGLE THAWED EUPLOID EMBRYO TRANSFER.

AUTORES: JENNA FRIEDENTHAL, SUSAN M. MAXWELL, ASHLEY W. TIEGS, ANDRIA G. BESSER, CAROLINE MCCAFFREY, SANTIAGO MUNNÉ, NICOLE NOYES, JAMES A. GRIFO.
REVISTA: EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

14. CHROMOSOMAL MOSAICISM IN HUMAN BLASTOCYSTS: THE ULTIMATE CHALLENGE OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING?

AUTORES: M. POPOVIC, A. DHEEDENE, C. CHRISTODOULOU, J. TAELEMAN, L. DHAENENS, F. VAN NIEUWERBURGH, D. DEFORCE, E. VAN DEN ABBEEL, P.

DE SUTTER, B. MENTEN, AND B. HEINDRYCKX
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

15. CONCORDANCE BETWEEN DIFFERENT TROPHECTODERM BIOPSY SITES AND THE INNER CELL MASS OF CHROMOSOMAL COMPOSITION MEASURED WITH A NEXT-GENERATION SEQUENCING PLATFORM.

AUTORES: TZU-HSUAN CHUANG, JHIH-YUAN HSIEH, MENG-JU LEE, HSING-HUA LAI, CHIA-LIN HSIEH, HUAI-LIN WANG, YU-JEN CHANG, AND SHEE-UAN CHEN.
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

16. DETAILED INVESTIGATION INTO THE CYTOGENETIC CONSTITUTION AND PREGNANCY OUTCOME OF REPLACING MOSAIC BLASTOCYSTS DETECTED WITH THE USE OF HIGH-RESOLUTION NEXT-GENERATION SEQUENCING.

AUTORES: SANTIAGO MUNNE, JOSHUA BLAZEK, MICHAEL LARGE, PEDRO A. MARTINEZ-ORTIZ, HALEY NISSON, B.S., EMMELINE LIU, NICOLETTA TAROZZI, ANDREA BORINI, AMIE BECKER, JOHN ZHANG, SUSAN MAXWELL, JAMES GRIFO, DHRUTI BABARIYA, DAGAN WELLS, AND ELPIDA FRAGOULI.
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

17. HEALTHY BABIES AFTER INTRAUTERINE TRANSFER OF MOSAIC ANEUPLOID BLASTOCYSTS.

AUTORES: ERMANNO GRECO, MARIA GIULIA MINASI.
REVISTA: THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2015

18. IMPLANTATION POTENTIAL OF MOSAIC EMBRYOS.

AUTORES: BELÉN LLEDÓ, RUTH MORALES, JOSE ANTONIO ORTIZ, HELENA BLANCA, JORGE TEN, JOAQUÍN LLÁCER & RAFAEL BERNABEU.
REVISTA: SYSTEMS BIOLOGY IN REPRODUCTIVE MEDICINE.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

19. A SINGLE TROPHECTODERM BIOPSY AT BLASTOCYST STAGE IS MATHEMATICALLY UNABLE TO DETERMINE EMBRYO PLOIDY ACCURATELY ENOUGH FOR CLINICAL USE.

AUTORES: NORBERT GLEICHER, JACOB METZGER, GIST CROFT, VITALY A. KUSHNIR, DAVID F. ALBERTINI AND DAVID H BARAD.
REVISTA: REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

20. PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING: WHAT IS THE CLINICAL EFFICIENCY?

AUTOR: RICHARD J. PAULSON
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

21. HEALTHY BABIES AFTER INTRAUTERINE TRANSFER OF MOSAIC ANEUPLOID BLASTOCYSTS.

AUTORES: ERMANNO GRECO, MARIA GIULIA MINASI.
REVISTA: THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE.
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2015

22. THE 2019 PGDIS POSITION STATEMENT ON TRANSFER OF MOSAIC EMBRYOS WITHIN A CONTEXT OF NEW INFORMATION ON PGT-A.

AUTORES: N. GLEICHER, D. F. ALBERTINI, D. H. BARAD, H. HOMER, D. MODI, M. MURTINGER, P. PATRIZIO, R. ORVIETO, S. TAKAHASHI, A. WEGHOFER, S. ZIEBE, N. NOYES AND FOR THE INTERNATIONAL DO NO HARM GROUP IN IVF (IDNHG-IV)
REVISTA: REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

23. MOUSE MODEL OF CHROMOSOME MOSAICISM REVEALS LINEAGE-SPECIFIC DEPLETION OF ANEUPLOID CELLS AND NORMAL DEVELOPMENTAL POTENTIAL

AUTORES: HELEN BOLTON, SARAH J.L. GRAHAM, NIELS VAN DER AA, PARVEEN KUMAR, KOEN THEUNIS, ELIA FERNANDEZ GALLARDO, THIERRY VOET2,3 & MAGDALENA ZERNICKA-GOETZ
REVISTA: NATURE COMMUNICATIONS
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2016

24. IMPACT OF PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING ON DONOR OOCYTE-RECIPIENT CYCLES IN THE UNITED STATES.

AUTORES: DAVID H. BARAD, M.S., SARAH. K. DARMON, VITALY. A. KUSHNIR, DAVID. F. ALBERTINI, NORBERT GLEICHER.
REVISTA: JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

25. THE IMPACT OF AGE BEYOND PLOIDY: OUTCOME DATA FROM 8175 EUPLOID SINGLE EMBRYO TRANSFERS.

AUTORES: ANDRES REIG, JASON FRANASIAK, RICHARD T. SCOTT, EMRE SELI.
REVISTA: JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

26. TO TEST OR NOT TO TEST? A FRAMEWORK FOR COUNSELLING PATIENTS ON PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY (PGT-A).

AUTORES: LAUREN A. MURPHY, EMILY A. SEIDLER, DENIS A. VAUGHAN, NINA RESETKOVA, ALAN S. PENZIAS, THOMAS L. TOTH, KIM L. THORNTON AND DENNY SAKKAS.
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

27. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY IMPROVES CLINICAL, GESTATIONAL, AND NEONATAL OUTCOMES IN ADVANCED MATERNAL AGE PATIENTS WITHOUT COMPROMISING CUMULATIVE LIVE-BIRTH RATE.

AUTORES: LAURA SACCHI, ELENA ALBANI, AMALIA CESANA, ANTONELLA SMERALDI, VALENTINA PARINI, MARCO FABIANI, MAURIZIO POLI, ANTONIO CAPALBO2, PAOLO EMANUELE LEVI-SETTI.
REVISTA: JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

28. A MULTI-CENTRE COHORT STUDY OF THE PHYSICAL HEALTH OF 5-YEAR-OLD CHILDREN CONCEIVED AFTER INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION, IN VITRO FERTILIZATION AND NATURAL CONCEPTION.

AUTORES: M.BONDUELLE, U.B.WENNERHOLM, A.LOFT, B.C.TARLATZIS, C.PETERS, S.HENRIET, C.MAU, A.VICTORIN-CEDERQUIST, A.VAN STEIRTEGHÉM, A.BALASKA, J.R.EMBERSON AND A.G.SUTCLIFFE.
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2005

29. ADVANCED MATERNAL AGE AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES.

AUTOR: ALEXANDER P. FRICK
REVISTA: OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

30. THE STATUS OF GENETIC SCREENING IN RECURRENT PREGNANCY LOSS.

AUTOR: DANIEL KASER
REVISTA: OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2017

31. MATERNAL AGE AND FETAL LOSS: POPULATION BASED REGISTER LINKAGE STUDY.

AUTORES: ANNEMARIE NYBO ANDERSEN, JAN WOHLFAHRT, PETER CHRISTENS, JØRN OLSEN, MADS MELBYE.
REVISTA: BMJ
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2000

32. EMBRYONIC KARYOTYPE OF ABORTUSES IN RELATION TO THE NUMBER OF PREVIOUS MISCARRIAGES.

AUTORES: MAYUMI OGASAWARA, KOJI AOKI, SETSUO OKADA, AND KAORU SUZUMORI.
REVISTA: FERTILITY AND STERILITY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2000.

33. CAUSES OF RECURRENT MISCARRIAGE AFTER SPONTANEOUS PREGNANCY AND AFTER IN VITRO FERTILIZATION.

AUTORES: JOÃO PAOLO BILIBIO, THIAGO BELÉM GAMA, IZABEL CRISTINA MAGALHÃES NASCIMENTO, ARIVALDO JOSÉ CONCEIÇÃO MEIRELES, ARIENE SIMONA COHEN DE AGUIAR, FÁBIO COSTA DO NASCIMENTO, PÂNILA LONGHI LORENZZONI.
REVISTA: AMERICAN JOURNAL OF REPRODUCTIV IMMUNOLOGY
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020.

34. A LONGITUDINAL STUDY OF PREGNANCY OUTCOME FOLLOWING IDIOPATHIC RECURRENT MISCARRIAGE.

AUTORES: S.A.BRIGHAM, C.CONLON AND R.G.FARQUHARSON
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 1999

35. INTENT TO TREAT ANALYSIS OF IN VITRO FERTILIZATION AND PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING VERSUS EXPECTANT MANAGEMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS.

AUTORES: GAYATHREE MURUGAPPAN, LORA K. SHAHINE, CANDICE O. PERFETTO, LEE R. HICKOK, AND RUTH B. LATHI.
REVISTA: HUMAN REPRODUCTION
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2016

36. PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS AND NATURAL CONCEPTION: A COMPARISON OF LIVE BIRTH RATES IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS ASSOCIATED WITH TRANSLOCATION.

AUTORES: SHINICHIRO IKUMA, TAKESHI SATO, MAYUMI SUGIURA-OGASAWARA, MOTOI NAGAYOSHI, ATSUSHI TANAKA, SATORU TAKEDA.
REVISTA: PLOS/ONE
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2015

37. DOES PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS IMPROVE REPRODUCTIVE OUTCOME IN COUPLES WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS OWING TO STRUCTURAL CHROMOSOMAL REARRANGEMENT? A SYSTEMATIC REVIEW.

AUTORES: MAHMOUD IEWS, JUSTIN TAN, OMUR TASKIN, SUKAINAH ALFARAJ, FATEN F ABDELHAFEZ, AHMED H ABDELLAH, MOHAMED A BEDAIWY.
REVISTA: RBM ONLINE
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2018

38. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR MONOGENIC DISORDERS.

AUTORES: MARTINE DE RYCKE AND VEERLE BERCKMOES
REVISTA: GENES
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2020

39. CURRENT STATUS OF SPENT EMBRYO MEDIA RESEARCH FOR PREIMPLANTATION GENETIC TESTING.

AUTORES: DENICE BELANDRES & MOUSA SHAMONKI & NABIL ARRACH
REVISTA: JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS
ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019

40. CLEAVAGE-STAGE BIOPSY SIGNIFICANTLY IMPAIRS HUMAN EMBRYONIC IMPLANTATION POTENTIAL WHILE BLASTOCYST BIOPSY DOES NOT: A RANDOMIZED AND PAIRED CLINICAL TRIAL.

AUTORES: RICHARD T. SCOTT JR, KATHLEEN M. UPHAM, ERIC J. FORMAN, TIAN ZHAO, AND NATHAN R. TREFF.

REVISTA: FERTILITY AND STERILITY

ANO DE PUBLICAÇÃO: 2013.

41. DO A LA CARTE MENUS SERVE INFERTILITY PATIENTS? THE ETHICS AND REGULATION OF IN VITRO FERTILITY ADD-NOS.

AUTORES: JACK WILKINSON, PHILLIPA MALPAS, KARIN HAMMARBERG, PAMELA MAHONEY TSIGDINOS, SARAH LENSEN, EMILY JACKSON, JOYCE HARPER, AND BEN W. MOL

REVISTA: FERTILITY AND STERILITY

ANO DE PUBLICAÇÃO: 2019.

O LADO B DO ESTUDO GENÉTICO EMBRIONÁRIO

Dr. Davi Buttros