

CONSENTIMENTO INFORMADO DO TESTE EMBRACE

DESCRIÇÃO, FINALIDADE E VANTAGENS DA REALIZAÇÃO DA ANÁLISE

Os embriões liberam pequenos fragmentos de DNA (DNA livre) que podem ser analisados no meio de cultivo em que crescem no Laboratório de FIV (Fertilização *in vitro*). Embriões com maior número de células liberam mais DNA para o meio de cultivo, por isso este teste é realizado nos últimos estágios do desenvolvimento *in vitro* do embrião, o blastocisto. A análise do DNA do meio de cultivo nos dá uma estimativa do número de cromossomos do embrião que desenvolveu naquele respectivo meio.

Cada célula do corpo tem 23 pares de cromossomos, totalizando 46 cromossomos. Metade dos cromossomos são herdados do óvulo e a outra metade do espermatozoide. Essas informações são necessárias para o crescimento e desenvolvimento. Existem 24 tipos diferentes de cromossomos em humanos, designados 1-22 e os cromossomos sexuais X e Y. A maioria das células contém 46 cromossomos no total, um par de cromossomos 1-22, e XX para uma mulher e XY para o homem. Quando você tem o número certo de cromossomos, todas as informações genéticas necessárias para o crescimento e desenvolvimento são consideradas presentes, e o embrião tem melhor chance de se desenvolver em um bebê saudável. As alterações cromossômicas são uma das principais causas de aborto e falha de implantação. A probabilidade de um embrião apresentar aneuploidias (ganho ou perda de cromossomos) aumenta com a idade de uma mulher.

EMBRACE é um teste não invasivo que ajuda a priorizar embriões com maiores chances de sucesso no tratamento FIV para transferência. O teste EMBRACE consiste na análise do DNA embrionário livre secretado por blastocistos até seus 6/7 dias de desenvolvimento (D6/D7) para o ambiente em que foram cultivados. O número de cromossomos no embrião é avaliado sem a necessidade de uma biópsia e os embriões são mais propensos a resultar em um recém-nascido saudável. Essas informações estabelecem uma ordem de prioridade para transferência de embriões. Este sistema de priorização baseia-se em um estudo multicêntrico comparando os resultados do DNA livre embrionário presente no meio de cultivo com os de biópsias de trofocotoderma de 1.301 blastocistos (Rubio et al., 2019, 2020). Em cada meio de cultivo, calculou-se a probabilidade de obtenção de biópsia de trofocotoderma com um número normal de cromossomos (embrião euploide) e essa probabilidade foi definida como Taxa de Euploidia. Embriões com maior Taxa de Euploidia são priorizados como os primeiros candidatos à transferência, sem excluir quaisquer embriões para transferências futuras.

PROCEDIMENTOS

Aconselhamento Genético

Recomenda-se consultar um aconselhamento genético especializado para a ANÁLISE EMBRACE antes de assinar este termo de consentimento. A assessoria genética descreverá os benefícios e riscos do teste EMBRACE e responderá a quaisquer perguntas adicionais. Esta consulta pode ser organizada ligando diretamente para a Igenomix pelo telefone (11) 3197-5846, ou você pode organizá-la em sua clínica de FIV. Ligue pelo menos 7 dias úteis antes da data da coleta do meio para agendar a consulta. Você também pode solicitar uma consulta para revisar os resultados após a conclusão dos testes.

O processo de teste EMBRACE consiste em várias fases. As três primeiras fases serão realizadas em seu centro de reprodução: fertilização *in vitro*, cultivo embrionário e aspiração do meio de cultivo. As amostras serão então enviadas à Igenomix, onde a análise será realizada. Todas as clínicas são validadas antes de estarem aptas a fazerem casos reais.

Fertilização in vitro (FIV):

O teste EMBRACE precisa de meio de cultivo de embriões para analisar, portanto, um ciclo de FIV é necessário independentemente do histórico de fertilidade. Seu centro de reprodução irá aconselhá-lo sobre este processo e pode exigir mais consentimento. Os óvulos podem ser fertilizados com FIV e ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoide). A abstinência da relação sexual também é recomendada a partir de pelo menos duas semanas antes da remoção do óvulo e ser mantida até o teste de gravidez, uma vez que sabe-se que o espermatozoide pode sobreviver vários dias no corpo da mulher e que nem todos os óvulos são removidos durante a extração do mesmo no ciclo de FIV. Uma gravidez espontânea pode resultar em um diagnóstico errado.

Cultivo embrionário, aspiração do meio e transporte:

No laboratório de FIV, os embriões são cultivados sob as condições habituais e no 4º dia de desenvolvimento cada embrião é colocado em uma nova gota de meio de cultivo fresco. À medida que o embrião continua seu desenvolvimento, ele libera DNA na gota do meio de cultivo no 6/7 dia de desenvolvimento, quando já chegou ao estágio de blastocisto, é vitrificado. 10 microlitros da gota do meio contendo DNA livre de embriões são então aspirados e colocados em um tubo estéril. Tubos estéreis para coleta do DNA embrionário serão enviados no kit da Igenomix para a clínica de reprodução, e ela deverá armazená-los em condições de temperatura e segurança exigidas pela Igenomix. O transporte das amostras não é um risco zero, pois as amostras podem se deteriorar apesar de estarem devidamente protegidas.

ANÁLISE E LAUDO DOS RESULTADOS

Uma vez que o laboratório recebe as amostras, o meio de cultivo com DNA livre é amplificado para aumentar a quantidade do material genético presente na amostra enviada. Esta amostra é então preparada e analisada por sequenciamento de nova geração (NGS). A lista de prioridade de transferência dos embriões é definida com os resultados de sequenciamento analisados com o algoritmo da Igenomix. Se o DNA livre do meio de cultivo não for adequado em quantidade ou qualidade, a amplificação não dará o resultado esperado e os resultados informativos podem não ser obtidos. A Igenomix não é responsável pelo recebimento de amostras com

quantidade ou qualidade de DNA insuficientes.

Os resultados serão enviados diretamente para a clínica de reprodução e com base neles seu prescritor decidirá qual embrião será transferido.

Para processar a amostra, é necessário que o formulário de Requisição do teste e da coleta de amostras seja devidamente preenchido. Caso contrário, as amostras não serão analisadas até que as informações necessárias sejam fornecidas ao Laboratório Igenomix.

O prazo para liberação dos resultados inicia após a recepção da amostra e da documentação preenchida, este deve ser verificado no momento da coleta ou no ato da entrega da amostra no laboratório. Atrasos ou alterações do prazo para liberação do resultado podem ocorrer a qualquer momento devido a causas imprevisíveis. Nestes casos, o centro médico e/ou o paciente serão notificados. A falta de pagamento pode impedir a liberação dos resultados e consequentemente também afetar o prazo de emissão do laudo.

BENEFÍCIOS

Existem diferentes estratégias para selecionar quais embriões transferir primeiro em um ciclo de FIV, como a avaliação de desenvolvimento embrionário e qualidade. Com essas estratégias não é possível determinar o conteúdo cromossômico dos embriões. No entanto, há uma estratégia não invasiva para esse fim, a análise do DNA livre liberado pelo embrião para o meio de cultivo. Esta análise nos fornece informações importantes sobre o conteúdo cromossômico dos embriões e, assim, identifica quais embriões têm maior potencial reprodutivo. Embriões com maior potencial reprodutivo teriam prioridade para transferência. Todos os embriões poderiam ser transferidos, mas embriões com menor potencial reprodutivo seriam os últimos na ordem da prioridade.

RISCOS E LIMITAÇÕES

O teste EMBRACE não elimina todos os riscos e não pode garantir o nascimento de um bebê saudável. As principais limitações associadas ao teste são:

1) Cultivo embrionário e aspiração do meio:

Para realizar o teste EMBRACE, os embriões devem ser cultivados até o estágio de blastocisto, semelhante a muitos casos de FIV convencional. Pequenas modificações do protocolo convencional são necessárias para obter quantidade suficiente de DNA livre embrionário no meio de cultivo antes da aspiração e análise. Como não há biópsia embrionária, os riscos de aspiração do meio são mínimos.

2) Alterações Estruturais Equilibradas:

O teste EMBRACE é realizado utilizando NGS e não permite detectar alterações estruturais equilibradas (como translocações e inversões equilibradas), ou seja, alterações na estrutura dos cromossomos que não resultam em ganhos ou perdas de material cromossômico.

3) Limite de detecção:

EMBRACE é um teste projetado para detectar aneuploidias (ganhos ou perdas de cromossomos completos), e pode detectar aneuploidias parciais, incluindo rearranjos desequilibrados, duplicações e alterações estruturais, dependendo do tamanho do segmento cromossômico afetado. O EMBRACE não detecta ganhos ou perdas em segmentos cromossômicos inferiores a 10 Mb (Megabases).

4) Mosaicismo:

O mosaicismo define a presença de mais de um tipo de célula cromossomicamente diferente em um embrião. O mosaicismo surge aleatoriamente e espontaneamente durante o desenvolvimento embrionário e pode levar a abortos, alterações no desenvolvimento ou em recém-nascidos com comprometimento cognitivo. No teste EMBRACE, o DNA livre embrionário que está sendo analisado vem do meio de cultivo que envolve todo o embrião, por isso é considerado mais representativo do que a biópsia de um pequeno número de células no embrião. No entanto, deve-se notar que, como nenhuma célula é analisada, o resultado do sequenciamento de DNA livre embrionário não nos permite determinar o grau de mosaicismo.

5) Outras alterações genéticas ou anormalidades não analisadas com o teste EMBRACE:

O risco de defeitos congênitos é de 4 a 6% na população geral e pode ser devido a outras causas genéticas ou não genéticas, mas não são estudados com o teste EMBRACE.

O teste EMBRACE não detecta um tipo de alterações cromossômicas conhecidas como haploidia e poliploidia que envolvem alterações de todo o conjunto de cromossomos. A poliploidia pode ser causada pela fertilização do óvulo por mais de um espermatozoide (polispermia), pela fertilização de um óvulo diploide ou pela fertilização de um óvulo por um espermatozoide diploide.

Além disso, podem ocorrer doenças monogênicas, que muitas vezes podem ser causadas por alterações em genes individuais e não estão relacionados a alterações cromossômicas, como fibrose cística, anemia falciforme ou hemofilia. No caso de histórico familiar com qualquer doença genética deve consultar o seu médico. Outras doenças são multifatoriais, ocorrendo devido a uma combinação de influências genéticas e ambientais, como autismo, esquizofrenia ou diabetes.

O teste EMBRACE não detecta dissomia uniparental (UPD). A UPD é a presença de duas cópias de um cromossomo do mesmo progenitor e está associada a síndromes genéticas com manifestações clínicas ou problemas cognitivos, relacionados ao cromossomo UPD. O teste EMBRACE não identifica todas essas alterações.

6) Precisão do teste:

A presença de contaminação externa do DNA, principalmente a partir de células de origem materna ao redor do óvulo, pode interferir nos resultados, se não previamente eliminado nas fases de lavagem no laboratório de FIV.

A Igenomix realizou um estudo multicêntrico em 1.301 blastocistos nos quais obteve concordância entre os resultados do meio de cultivo e a biópsia de 78,2% (intervalo: 72,5 - 86,3). Se a biópsia for considerada como técnica de referência, a sensibilidade do meio de cultivo é de 81,7% (intervalo: 76,5 - 91,3), e a especificidade é de 77,4% (intervalo: 64,7 - 93,3). Os resultados podem variar em cada laboratório de FIV. A concordância obtida com as células da massa celular interna que dão origem ao feto na gravidez é de 84,4% (Rubio et al., AJOG 2020). A precisão da biópsia do trofotoderma é de 98% e suas limitações se devem principalmente à análise restrita a um número limitado de células.

7) Sem diagnóstico:

As amostras podem chegar com atraso a Igenomix por causa de problemas de transporte ou outros imprevistos além do controle da Igenomix. Raramente, as amostras podem não chegar à Igenomix. Há também a possibilidade de que elas possam se deteriorar durante o transporte e não possam ser analisadas. A Igenomix não é responsável pelas amostras antes da chegada ao laboratório Igenomix.

8) Resultados inconclusivos:

Em alguns casos, não é possível obter resultados conclusivos. Alguns blastocistos podem liberar menos DNA livre ou ter DNA degradado, o que não permite resultados conclusivos. Se a quantidade de DNA livre embrionário é insuficiente, o resultado indicará como DNA não detectado e a probabilidade desta ocorrência é inferior a 3%. Se o DNA livre for degradado ou de má qualidade, o resultado indicará como não informativo e esta probabilidade é inferior a 8%. Em ambos os casos, a probabilidade do meio de cultivo correspondente a um embrião normal/euploide seria semelhante à de um embrião não analisado dependendo da idade do paciente. Por essa razão, a Taxa de Euploidia é calculada pela probabilidade de ter embriões euploides de acordo com a idade com base nos resultados dos ciclos de PGT-A realizados na Igenomix. Ao transferir os embriões com resultados inconclusivos, os benefícios associados ao teste EMBRACE não seriam obtidos.

9) Todos os embriões com baixa Taxa de Euploidia:

A Taxa de Euploidia pode variar de 24% em casos de pior prognóstico a 81% nos casos em que o meio de cultivo é cromossomicamente normal. Em alguns casos, todos os embriões testados podem ter uma baixa taxa de euploidia. Nesses casos, estaria disponível a transferência ou outras alternativas como o Teste Genético Pré-Implantacional para Aneuploidias (PGT-A) com biópsia de trofotoderma.

ALTERNATIVAS

Os riscos, benefícios e alternativas do teste EMBRACE devem ser consultados com seu assessor genético, médico de reprodução humana ou profissional responsável pela requisição do teste. EMBRACE é um teste opcional que pode aumentar as chances de ter um filho saudável e reduzir o tempo que uma gravidez é alcançada. No entanto, você não é obrigado a realizar o EMBRACE mesmo que seu médico o recomende. Realizar um ciclo de FIV sem EMBRACE é uma alternativa, assim como uma biópsia de trofotoderma. O pré-natal, o diagnóstico pré-natal e os exames de ultrassom podem ser complementares à avaliação de possíveis anormalidades cromossômicas e/ou defeitos congênitos.

TESTES DE ACOMPANHAMENTO MÉDICO RECOMENDADOS

A Igenomix é regida pelo princípio médico não gerencial, é responsável por fornecer informações sobre o objeto do teste neste documento e seu resultado obtido, mas em nenhum caso pode aconselhar sobre a transferência embrionária adequada, a Igenomix deve garantir a tomada de decisão sem interferência. Você deve procurar aos profissionais de saúde do Centro, onde as técnicas de reprodução assistida são realizadas, para aconselhamento sobre a viabilidade e adequação da transferência de seus embriões.

O EMBRACE não pode garantir o nascimento de uma criança normal cromossomicamente. Os exames pré-natais, incluindo amniocentese, biópsia de vilos coriais (CVS) e Teste Pré-natal Não Invasivo (NIPT), são opções para analisar os cromossomos do feto durante a gravidez. Recomenda-se exames pré-natal de rotina, como ultrassons. Você pode ver qual/quais dos exames de pré-natal é/são mais apropriados para você. Se ocorrer um aborto, aconselhamos o estudo cromossômico dos restos abortivos.

POLÍTICA DE CANCELAMENTO DO TESTE

O pedido de cancelamento do teste durante a fase analítica (quando a amostra já está em processamento) ou a recusa da realização de uma nova coleta quando solicitado pela Igenomix, não exime você do pagamento do valor do teste, nem autoriza o reembolso de pagamentos já efetuados. Nestes casos, recomendamos que você assine uma declaração de responsabilidade para descarte de amostra biológica e cancelamento do teste.

POLÍTICA DE PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS E USO DE DADOS EM PESQUISAS

Sua privacidade é uma prioridade para a Igenomix. Por esse motivo, serão considerados confidenciais todos os dados pessoais aos quais a Igenomix tiver acesso em virtude da realização do teste genômico de oncologia, tais como nome e endereço, relações familiares, idade, data de nascimento, nacionalidade, sexo, ("Dados Pessoais") etnia, informações de plano de saúde, sintomas e outras informações médicas, doenças, estudo de amostra com dados genéticos identificáveis, os resultados da análise genética e descobertas ("Dados Pessoais Sensíveis").

Somente pessoas autorizadas dentro da Igenomix e laboratórios parceiros envolvidos no fluxo do teste terão acesso aos Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis.

Finalidade

Os Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis poderão ser tratados para as seguintes finalidades:

- (1) Cumprimento deste termo de consentimento livre e esclarecido firmado entre você e a Igenomix;
- (2) Verificar e garantir a qualidade dos serviços prestados (auditorias internas e controles de qualidade);
- (3) Para fins educacionais. Nessa hipótese, você não será identificado durante a análise dos dados e os Dados Pessoais não constarão em nenhuma publicação;
- (4) Para informar você ou ao seu médico sobre os resultados da análise genética;
- (5) Fornecer a você, mediante sua solicitação, os dados brutos da análise genética;
- (6) Esclarecer dúvidas e/ou sugestões feitas por você durante a condução do teste genômico, e monitorar o desempenho e a resolução do teste;
- (7) Para cumprir com a obrigação regulatória de guarda dos dados pessoais prevista na Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 302 de 13 de outubro de 2005;
- (8) Para entrar em contato com você no futuro para solicitar uma avaliação sobre os serviços da Igenomix;

Período de retenção

Nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 302 de 13, de outubro de 2005, os laudos de análise e os dados brutos devem ser armazenados por 5 (cinco) anos, a partir da data em que foram obtidos.

Passado esse prazo, (1) os Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis serão mantidos com a finalidade de preservar a saúde do titular ou de terceiros a ele relacionados, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 302 de 13 de outubro de 2005; ou (2) os dados podem ser utilizados pela Igenomix para outros propósitos legítimos. As amostras e dados associados serão armazenados pela Igenomix de acordo com a política interna de armazenamento de amostras, a qual está de acordo com os requisitos exigidos pela legislação.

Direitos associados aos Dados Pessoais

De acordo com a Lei n. 13.709, de 14 de agosto de 2018 ("Lei Geral de Proteção de Dados – LGPD"), você pode exercer os seguintes direitos enquanto titular de dados pessoais:

- (1) Confirmação da existência de tratamento de dados pessoais: Você tem o direito de confirmar se a Igenomix trata os seus dados pessoais.
- (2) Acesso aos dados pessoais: Você pode solicitar que a Igenomix informe quais Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis seus ela trata.
- (3) Correção de dados pessoais incompletos, inexatos ou desatualizados: Você tem o direito de solicitar que a Igenomix corrija, atualize ou complemente seus dados pessoais.
- (4) Anonimização, bloqueio ou eliminação de dados desnecessários, excessivos ou tratados em desconformidade com a LGPD: caso qualquer dado pessoal seja tratado de forma desnecessária, em excesso para a finalidade a que se destina ou em desconformidade com a LGPD, você pode solicitar que a Igenomix anonimize, bloqueie ou elimine esses dados.
- (5) Possibilidade de revogação do consentimento e informação sobre as consequências dessa revogação.
- (6) Informação sobre as entidades públicas com as quais a Igenomix compartilhou seus dados pessoais;
- (7) Eliminação de dados tratados com base em seu consentimento.

Para exercer os direitos listados acima, você pode enviar uma comunicação à Igenomix através do e-mail privacidade@igenomix.com.

Se você tiver qualquer (1) dúvida sobre esta Política ou sobre o tratamento dos seus Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis ou (2) se quiser fazer uma reclamação devido a uma possível violação desta Política, entre em contato conosco através do canal de comunicação acima (privacidade@igenomix.com).

Termo de Consentimento e Autorização de Uso dos Dados para fins de pesquisa e educacionais

O Grupo Igenomix conduz projetos de pesquisa e publicações acadêmicas que contribuem para o desenvolvimento e melhoria de métodos de diagnóstico e soluções terapêuticas. Os seus dados podem contribuir para enriquecer esses projetos de pesquisa o que, futuramente, pode contribuir para o diagnóstico prévio ou o tratamento de doenças genéticas que atinjam você ou algum de seus familiares.

Mediante o seu **CONSENTIMENTO**, a Igenomix irá armazenar os seus dados em nosso banco de dados de pesquisas (sem identificar você) para utilizá-los em projetos de pesquisa e publicações acadêmicas. Visite o site www.igenomix.com.br para se informar sobre projetos de pesquisa em andamento.

Por questões de ética médica, nenhuma pesquisa, estudo ou publicação revelará a sua identidade.

TENDO LIDO E ENTENDIDO O QUE FOI DITO ACIMA, DECLARO ESTAR CIENTE:

Tendo lido e compreendido todas as cláusulas do presente Termo, declaro e consinto:

- a) Declaro que que recebi as explicações e o aconselhamento genético adequado de pessoal qualificado do MÉDICO / CLÍNICA / GENETICISTA, que me ofereceu informações sobre o significado da análise, incluindo as possíveis alternativas que posso escolher de acordo aos resultados do mesmo e que fica à minha disposição para qualquer dúvida ou teste genético adicional que possa exigir uma vez que os resultados do estudo genético sejam conhecidos;
- b) Estou satisfeito com a informação recebida e concordo livremente com a realização da coleta de amostra(s) para que a Igenomix proceda com o teste genômico solicitado por meu médico.
- c) Estou ciente da indicação, procedimento, probabilidades de sucesso, complicações, riscos e do custo econômico do(s) exame(s) solicitado(s);
- d) Estou ciente de que a equipe de especialistas da Igenomix estará à minha disposição para explicar novamente qualquer informação que não esteja suficientemente clara para mim;
- e) Declaro que entendi as explicações dadas a mim em linguagem clara e simples, e o médico que me viu me permitiu fazer comentários, esclarecendo quaisquer questões levantadas por mim, me informando que eu poderia retirar livremente meu consentimento a qualquer momento;
- Autorizo o tratamento dos meus dados para pesquisas e publicações científicas, bem como para fins educacionais. Por questões de ética médica, nenhuma pesquisa, estudo ou publicação revelará a sua identidade.
- Autorizo o tratamento de meus Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis para oferecimento de produtos ou serviços complementares ao que já adquiri ou produtos ou serviços que irão melhorar a minha experiência com a Igenomix;
- Autorizo o tratamento de meus Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis para ser convidado(a) a participar de pesquisas de mercado, projetos de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos.

Consentimento do paciente

Ao assinar este termo, solicito voluntariamente a realização do teste indicado acima. Declaro ter lido e recebido cópia do consentimento informado incluído nas páginas anteriores. Declaro que fui suficientemente informado(a), acerca dos riscos, benefícios e limitações do teste.

Assinatura do paciente: _____ Data: ____ / ____ / ____

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do conjugue: _____ Data: ____ / ____ / ____

Nome completo do conjugue: _____