

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL PARA ANEUPLOIDIAS (PGT-A | SMART PGT-A PLUS), PARA PORTADORES DE REARRANJOS ESTRUTURAIS (PGT-SR | SMART PGT-SR PLUS) E MITOSCORE

Informações sobre o PGT-A | SMART PGT-A PLUS para aneuploidias e MITOSCORE.

DESCRIÇÃO, PROPÓSITO E VANTAGENS DA REALIZAÇÃO DAS ANÁLISES

O Teste Genético Pré-Implantacional é utilizado em conjunto com o tratamento de fertilização in vitro (FIV) para detectar embriões com alterações cromossômicas antes da transferência para o útero. As alterações cromossômicas são frequentemente observadas em embriões e resultam em gestações anormais, abortos espontâneos e falha de implantação. A informação obtida através do PGT-A (sigla em inglês: *Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies*) auxilia os médicos e pacientes de FIV a decidir quais embriões devem ser transferidos.

Cada célula do corpo possui cromossomos, que são estruturas organizadas contendo DNA e proteínas. Essas informações contidas nos cromossomos são necessárias para o crescimento e o desenvolvimento. Existem 24 tipos diferentes de cromossomos em humanos, numerados de 1 a 22, além dos cromossomos sexuais X e Y. A maioria das células humanas contém um total de 46 cromossomos: 22 pares e um par XX para uma mulher e um par XY para um homem. Tanto o espermatozoide quanto os óvulos devem ter 23 cromossomos. Portanto, quando um espermatozoide fecunda um óvulo, o embrião resultante terá 46 cromossomos no total.

Qualquer mulher pode produzir óvulos cromossomicamente anormais, assim como qualquer homem pode produzir espermatozoides cromossomicamente anormais. Se um óvulo com 24 cromossomos é fertilizado por um espermatozoide com 23 cromossomos, o embrião resultante tem 47 cromossomos (um cromossomo extra). Um exemplo comum de uma aneuploidia cromossômica é a trissomia do 21 (síndrome de Down), que é causada pela presença de três cópias do cromossomo 21 ao invés de duas. A aneuploidia embrionária (cromossomos extras ou ausentes) pode se originar de um óvulo anormal (grupos de risco incluem mulheres acima de 38 anos), espermatozoide anormal (fator masculino grave), casais com rearranjos estruturais balanceados (translocações e inversões) ou devido a um erro subsequente durante a divisão celular do embrião. As alterações cromossômicas podem causar falha reprodutiva ou resultar em uma não gestação no tratamento de reprodução assistida. Elas também podem ser responsáveis por abortos espontâneos no primeiro trimestre, morte fetal ou recém-nascidos com alterações cromossômicas.

A maioria dos embriões anormais não se distingue dos embriões normais quando visualizados em um microscópio na clínica de reprodução humana. Portanto, a aparência morfológicamente normal do embrião não pode ser usada para detectar a presença de alterações cromossômicas.

Considerando que o PGT-A detecta cópias extras ou ausentes dos 24 cromossomos ou grandes desequilíbrios cromossômicos (deleções e/ou duplicações), os embriões com alterações cromossômicas evitariam serem transferidos. Os principais benefícios do PGT-A incluem a redução do risco de abortos espontâneos, o aumento da taxa de implantação e o aumento da probabilidade de ter um bebê cromossomicamente saudável. Nem todas as gestações com alterações cromossômicas levam à falha de implantação ou aborto espontâneo; algumas dessas alterações cromossômicas podem resultar no nascimento de um bebê com anormalidades graves. Essas condições podem ser detectadas durante a gestação por meio de outros tipos de testes invasivos, como a biópsia das vilosidades coriônicas e a amniocentese. No entanto, esses procedimentos envolvem risco de aborto e não podem ser realizados até que a gravidez seja alcançada.

Além disso, o teste MitoScore pode ser realizado para mensurar o DNA mitocondrial. Os resultados obtidos com este teste permitem identificar quais dos embriões cromossomicamente normais (euplóides) de um paciente podem ter uma maior probabilidade de implantação. Um aumento no DNA mitocondrial (mtDNA) em embriões euplóides está associado a um menor potencial de implantação e pode ser indicativo de uma capacidade energética reduzida durante a maturação dos oócitos. O MitoScore é um valor que determina a quantidade padrão de mtDNA em embriões euplóides e detecta a quantidade total de mtDNA na amostra analisada (Diez-Juan A, Rubio C et al., 2015). A seleção de embriões cromossomicamente normais com um valor mais baixo de MitoScore pode aumentar ainda mais a possibilidade de implantação.

O Smart PGT-A Plus é uma análise opcional que acrescenta a análise de ploidia e controle de qualidade do embrião. A avaliação da ploidia permite identificar a triploidia (presença de um conjunto adicional de cromossomos) e a haploidia (presença de apenas um conjunto cromossômico), que são as anomalias de ploidias mais comuns e são incompatíveis com um crescimento e desenvolvimento normais. O controle de qualidade do embrião inclui a análise de parentesco entre embriões irmãos, para confirmar que os embriões de uma mesma coorte apresentam a relação de parentesco esperada, e também a presença de DNA externo (que não pertence ao embrião).

Rubrica:

PROCEDIMENTOS, RISCOS E LIMITAÇÕES

O processo de PGT-A consiste em várias fases. As três primeiras fases são realizadas em sua clínica de Reprodução Humana: a fertilização *in vitro*, a biópsia embrionária e a preparação das células. Posteriormente, as células biopsiadas serão transferidas para Igenomix para análise subsequente.

Fertilização *in vitro* (FIV):

Para a realização do PGT-A são necessárias células embrionárias. Portanto, é necessário realizar um ciclo de FIV, independentemente do histórico de fertilidade. O centro de reprodução deverá aconselhá-lo sobre este processo e pode exigir um consentimento adicional. A realização de uma ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) é aconselhável para reduzir o risco de erros no teste devido à contaminação de DNA de possíveis espermatozoides aderidos ao embrião ou até mesmo à presença de células da granulosa, porém outras técnicas de FIV podem ser utilizadas. A eliminação das células da granulosa e a lavagem dos oócitos antes da ICSI, ou de zigotos após a comprovação da fecundação no caso de ter realizado FIV, são fundamentais para evitar um resultado incorreto devido à contaminação da biópsia com células da granulosa (PMID: 32500104). É recomendado o uso de preservativo ou abstinência sexual pelo prazo determinado pelo seu médico previamente a coleta dos óvulos e até o período do teste de gravidez, pois uma gestação espontânea pode resultar em uma suspeita de diagnóstico incorreto.

Biópsia do embrião, preparação das células e transporte:

A biópsia do embrião pode ser realizada no dia 5-6-7 do desenvolvimento embrionário quando o embrião está no estágio de blastocisto (biópsia de trofotoderma). Na biópsia de trofotoderma, mais células estão presentes no embrião, portanto, algumas células são retiradas do blastocisto para realização do PGT-A. A clínica de FIV ou o seu médico irá informá-lo sobre em qual dos dias será realizada a biópsia de seus embriões. Após a biópsia, os embriões permanecerão na clínica de FIV. Dependendo do momento do ciclo e da recomendação do médico, os embriões poderão ser congelados após a biópsia e antes de receber os resultados. Este processo é conhecido como vitrificação dos embriões.

Após a realização da biópsia, as células obtidas são lavadas para eliminar possível contaminação e são transferidas para um pequeno tubo. Todo o material utilizado é fornecido pela Igenomix.

Os tubos contendo as células serão enviados ao laboratório, mantendo as condições de temperatura e segurança requeridas pela Igenomix. Dependendo da localização da clínica de FIV, as amostras chegarão no mesmo dia ou no dia seguinte.

Análise e laudo dos resultados:

Para processar as amostras biológicas, os formulários de requisição e o termo de consentimento deverão ser preenchidos corretamente, assinados e carimbados. Caso contrário, a amostra será colocada em espera até que as informações necessárias sejam fornecidas ao laboratório para que a análise seja realizada. Com isso, o prazo para a entrega do resultado poderá ser afetado. Além disso, a liberação do resultado está vinculada ao pagamento da análise.

Assim que o laboratório recebe as amostras, o material genético (DNA) das células é amplificado para aumentar a quantidade desse material necessário para a avaliação. Esta amostra é preparada e posteriormente analisada através do Sequenciamento de Nova Geração (NGS - siglas em inglês para *Next Generation Sequencing*). Dependendo dos resultados obtidos no sequenciamento de PGT-A, os embriões são classificados como euploides ou aneuploides. Se a amostra tiver material genético ausente ou em excesso, o embrião será classificado como alterado (anormal/aneuploide).

Os resultados são encaminhados diretamente para a clínica de FIV e seu médico decidirá qual embrião será transferido para o seu útero baseado nessas informações. Dada a complexidade dos testes genéticos e as implicações significativas dos resultados, os laudos obtidos devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos, dentro do contexto geral da clínica médica e por profissionais da saúde. Os laudos são estritamente confidenciais.

Mosaicism: Dependendo dos dados de sequenciamento obtidos, os embriões são classificados como normais (euploides), mosaicos ou anormais (aneuploides). O mosaico é definido como a presença de mais de um tipo de célula cromossomicamente diferente em um embrião. Um embrião com mosaico contém uma combinação de células cromossomicamente normais e outras com aneuploidias. O mosaicism surge aleatoriamente e espontaneamente durante o desenvolvimento embrionário. Durante o processo de divisão celular, os cromossomos podem não se distribuir uniformemente, resultando em células com um número anormal de cromossomos. Um embrião será considerado com mosaicism quando o nível de aneuploidias detectado na biópsia for superior a 30% e menor que 70%, com base em nossa validação interna de PGT-A (PGS) utilizando NGS. Os embriões serão considerados como "Mosaicism de Baixo Grau" se o nível de aneuploidias na biópsia estiver entre 30% e 50% e como "Mosaicism de Alto Grau" se o nível de aneuploidias na biópsia estiver entre 50% e 70%. Embriões que apresentem outra aneuploidia não-mosaico não são relatados como mosaicos, mas como aneuploides. O nível de mosaico pode variar em cada biópsia, e pode não ser representativo o nível de mosaico em todo o embrião. Um resultado "normal" sugere que nenhum mosaico

Rubrica:

foi observado na amostra biopsiada; o teste PGT-A (PGS) não pode descartar a existência de mosaico em todo o embrião. É possível que um embrião diagnosticado como normal possa ter anormalidades cromossômicas em outras células que não foram biopsiadas. A presença de mosaico no embrião pode levar a erros de diagnóstico. Confira abaixo "Erro de diagnóstico".

Embriões com mosaico de baixo grau têm sido descritos como tendo melhor potencial reprodutivo do que embriões com aneuploidias. Embora alguns estudos sugiram que eles podem resultar em taxas de implantação mais baixas e aumento do risco de aborto (PMID: 33685629), um estudo não seletivo recente realizado pela Igenomix tem mostrado desfechos reprodutivos semelhantes aos de embriões "normais" (PMID: 34798051). As publicações das sociedades científicas PGDIS (*Preimplantation Genetic Diagnosis International Society*) e ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) sobre a transferência de embriões mosaico consideram que esses embriões devem ser levados em conta para uma possível transferência, em combinação com a morfologia embrionária e após um aconselhamento genético adequado (PMID: 35523707; 36349144). O risco do mosaicismo persistir durante o desenvolvimento fetal na gravidez ou até o nascimento é baixo. Embriões com mosaico de alto grau podem ter algum potencial reprodutivo, mas com menores taxas de implantação e maior risco de aborto em comparação com embriões normais e embriões com mosaico de baixo grau (PMID: 33685629; 35523707). Estudos de concordância mostraram que biópsias com mosaico de alto grau correspondem principalmente ao IMC anormal (PMID: 34798051). Os dados clínicos das transferências de embriões com mosaico de alto grau ainda são escassos. Não há nenhum estudo não seletivo realizado para transferência de embriões com mosaico de alto grau, por isso seu potencial reprodutivo não foi cientificamente comprovado. A decisão sobre quais embriões transferir recai sobre o paciente e o médico. A paciente deve consultar seu médico, ou pessoal de saúde com conhecimento em genética, caso queira que um embrião diagnosticado como mosaico seja transferido.

Referências bibliográficas:

32500104. ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group; Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, Liss J, Nunes S, Sfontouris I, Vermeulen N, Zakharova E, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa020. doi: 10.1093/hropen/hoaa020; PMID: PMC7257009.

33685629. Viotti M, Victor AR, Barnes FL, Zouves CG, Besser AG, Grifo JA, Cheng EH, Lee MS, Horcajadas JA, Corti L, Fiorentino F, Spinella F, Minasi MG, Greco E, Munné S. Utilizando dados de resultados de mil transferências de embriões para formular um sistema de classificação de embriões para uso clínico. Estéril Fértil. 2021 Maio;115(5):1212-1224. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.041. Epub 2021 Mar 6.

34798051. Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Patassini C, Fabiani M, Cimadomo D, Benini F, Farcomeni A, Cuzzi J, Rubio C, Albani E, Sacchi L, Vaiarelli A, Figliuzzi M, Findikli N, Coban O, Boynukalin FK, Vogel I, Hoffmann E, Livi C, Levi-Setti PE, Ubaldi FM, Simón C. Mosaic ensaio clínico de não seleção. Sou J Hum Genet. 2021 Dez 2;108(12):2238-2247. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.002. Epub 2021 Nov 18; PMID: PMC8715143.

35523707. Leigh D, Cram DS, Rechitsky S, Handyside A, Wells D, Munne S, Kahraman S, Grifo J, Katz-Jaffe M, Rubio C, Viotti M, Forman E, Xu K, Gordon T, Madjunkova S, Qiao J, Chen ZJ, Harton G, Gianaroli L, Simon C, Scott R, Simpson JL, Kuliev A. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2021. Reprod Biomed Online. 2022 Jul;45(1):19-25. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.013. Epub 2022 Mar 20.

36349144. ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism; De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, Mcheik S, Rubio C, Sermon K, Sfontouris I, Spits C, Vermeesch JR, Vermeulen N, Wells D, Zambelli F, Kakourou G. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. Hum Reprod Open. 2022 Nov 7;2022(4):hoac044. doi: 10.1093/hropen/hoac044. PMID: PMC9637425.

MitoScore: O teste MitoScore também pode ser realizado no DNA obtido da mesma biópsia para identificar quais embriões poderiam ter uma maior capacidade de implantação e alcançar uma gravidez. O nível de DNA mitocondrial (MitoScore) é obtido utilizando NGS, que fornece informações sobre o DNA nuclear e mitocondrial.

Testes de Ploidia: NGS com análise de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) pode detectar triploidia, na qual três conjuntos de cromossomos estão presentes, e haploidia, na qual apenas um conjunto de cromossomos está presente. Tanto a triploidia quanto a haploidia são incompatíveis com o crescimento e desenvolvimento normais.

Análise de controle de qualidade do embrião: a técnica de NGS com análise de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) permite identificar o parentesco entre embriões irmãos dentro de uma mesma coorte, e a presença de contaminação de DNA, com a finalidade de oferecer um controle de qualidade adicional à análise de PGT-A e PGT-SR.

- **Análise de parentesco:** confirma a relação de parentesco de embriões irmãos dentro de uma mesma coorte de dois ou mais embriões, o que confere uma segurança adicional sobre o processo de FIV realizado. Uma não relação de parentesco inesperada entre os embriões pode ser explicada pela presença de contaminação ou por um erro durante o processo de FIV/PGT.
- **Análise de contaminação:** avalia a presença de contaminação de DNA embrionário ou não embrionário na amostra analisada, reduzindo significativamente o risco de erro de diagnóstico. A presença de DNA externo na amostra sugere que o resultado de NGS pode não ser representativo do conteúdo cromossômico do embrião.

Em biópsias embrionárias de ciclos cujos embriões serão vitrificados, o prescritor do serviço pode solicitar a análise de ploidia e controle da qualidade do embrião para determinados embriões, de maneira adicional ao PGT-A. O nome comercial do serviço de PGT-A quando se solicitam os testes adicionais de ploidia e controle de qualidade do embrião é Smart PGT-A Plus.

Opções de relatório a serem determinadas pelo centro de reprodução: O centro de reprodução que realiza a solicitação do serviço PGT-A pode não solicitar todas as informações obtidas a partir da análise da Igenomix, por considerar que não influencia na decisão do embrião a ser transferido. Assim, informações de algumas categorias de mosaicismos podem não serem incluídas no laudo a pedido do centro de reprodução. Por exemplo, embriões com mosaicismos de baixo grau para cromossomos associados a aneuploidias não viáveis (todas exceto aquelas que envolvem cromossomos 13, 18, 21, X e Y) poderiam ser relatados no laudo como euploides a pedido do centro. O Smart PGT-A Plus é uma análise adicional que pode ser solicitada pelo centro de reprodução.

Os resultados são encaminhados diretamente para a clínica de FIV e seu médico decidirá qual embrião será transferido para o seu útero baseado nessas informações. Dada a complexidade dos testes genéticos e as implicações significativas dos resultados, os laudos obtidos devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos, dentro do contexto geral da clínica médica e por profissionais da saúde. Os laudos são estritamente confidenciais.

*No caso de uma **transferência durante o mesmo ciclo**, o resultado do teste PGT-A e Mitoscore estará disponível dentro de aproximadamente 24 horas, ou seja, após as 10:00 da manhã do dia seguinte à biópsia, desde que as amostras sejam entregues à Igenomix no mesmo dia da biópsia e no prazo máximo das 16hs. Neste contexto, ainda que rara, há a possibilidade de ocorrer imprevistos com o horário da realização da biópsia ou com o tempo do transporte do material até o laboratório, situações estas que impediriam o recebimento da amostra no horário estipulado. **Outros pontos importantes a serem discutidos e, também relevantes no cumprimento do prazo estipulado para a emissão do laudo, são: mal funcionamento inesperado de equipamentos, problemas externos como conexão à internet e processamento de dados, falta de energia ou quaisquer outros tipos de complicações que não podem ser controladas e que possam prejudicar o envio do resultado no tempo hábil adequado. Caso isso ocorra, a clínica responsável será notificada o quanto antes.***

IMPORTANTE: a análise de ploidia e o controle de qualidade do embrião não estão disponíveis para a modalidade de PGT-A 24h. Essas análises serão contempladas apenas para o Smart PGT-A Plus.

*No caso de uma **transferência durante um ciclo congelado**, o prazo para entrega do resultado dependerá do tipo de estudo solicitado e começará a contar a partir do recebimento da amostra na Igenomix, juntamente com toda a documentação (formulários de requisição e termo de consentimento) preenchida e assinada.*

Riscos e limitações:

O PGT-A não elimina o risco de os descendentes desenvolverem distúrbios, não pode garantir uma gravidez saudável ou eliminar o risco de aborto espontâneo, morte ou o nascimento de uma criança com anomalias. Os principais riscos e limitações associados ao PGT-A são:

1. Riscos devido à biópsia:

É possível que a capacidade de implantação de um embrião biopsiado e com resultado de PGT-A normal seja ligeiramente reduzida em comparação com um embrião normal que não tenha sido biopsiado. No entanto, há evidências que sugerem que a seleção de embriões cromossomicamente normais compensa quaisquer potenciais efeitos adversos da biópsia e, em geral, a taxa de implantação será maior se a técnica analisar todos os cromossomos (PGT-A).

É possível que um embrião seja danificado durante a biópsia e pare de se desenvolver ou não seja apto para a transferência. No entanto, quando manuseado por embriologistas capacitados, o risco de danos ao embrião é muito baixo (Scott et al., Fertility and Sterility 2013). A Igenomix não se responsabiliza sobre qualquer dano potencial ao embrião.

2. Preparação de células:

Após as células serem retiradas do embrião, elas são transferidas para um pequeno tubo. É possível que as células não sejam transferidas com sucesso para o tubo de forma adequada; neste caso, não haveria material celular para realizar uma análise genética. Também é possível que o material celular seja degradado (má qualidade), razão pela qual não seria amplificado com sucesso. Em qualquer um desses casos, os resultados do PGT-A para este embrião NÃO poderão ser obtidos. A Igenomix não se responsabiliza se uma célula não estiver presente no tubo ou se o material genético for de má qualidade.

3. Transporte:

As células são enviadas para a Igenomix via transportadora especializada em transporte de material biológico e em conformidade com a ANVISA. Certas condições adversas durante o transporte podem causar um atraso no recebimento da amostra ou, em raras ocasiões, causar danos à amostra. Embora pouco provável, a amostra também pode ser perdida. A Igenomix não se responsabiliza por qualquer perda ou dano à uma amostra durante o transporte.

4. Limites de detecção:

O teste de PGT-A é um teste projetado para detectar aneuploidias (perdas ou ganhos de cromossomos inteiros) e pode detectar

aneuploidias parciais, incluindo deleções, duplicações e rearranjos estruturais não-balanceados, dependendo do tamanho do segmento do cromossomo afetado. O PGT-A não permite detectar ganhos ou perdas em segmentos cromossômicos menores que 10 Mb (Megabases). Essas alterações são raras, a menos que haja um histórico familiar delas.

O teste de Ploidia não foi validado para distinguir embriões diploide (2N) de tetraploide (4N). Além disso, não é possível obter informações sobre a origem parental dos alelos ou garantir que um resultado diploide 2N não seja um caso de dissomia uniparental completa (condição em que ambas as cópias dos cromossomos são herdadas de um único progenitor). O teste de ploidia não pode detectar perdas/ganhos cromossômicos únicos, rearranjos estruturais, mosaicismo em que há mais de uma célula cromossomicamente distinta no mesmo embrião e mutações de gene único que causam doenças como anemia falciforme, fibrose cística ou doença de Tay-Sachs.

Acredita-se que a transferência de um embrião normal/euploide reduza o risco de gestações com defeitos congênitos; no entanto, há um risco de 3-5% na população em geral de defeitos congênitos causados por fatores genéticos e/ou não genéticos não detectados pelo teste. O Teste de Ploidia não é considerado substituto do diagnóstico genético pré-natal.

5. Outros alterações ou anormalidades genéticas em desenvolvimento não testados com o PGT-A:

A acurácia desse teste é superior a 98%, portanto, a taxa de erro de diagnóstico para a alteração cromossômica analisada é menor que 2%. O risco de malformações congênitas está entre 3 e 5% na população geral e pode ser devido a outras causas genéticas ou não genéticas, que não são necessariamente devidas a alterações no número de cromossomos. Todas as anomalias que não são analisadas no teste de PGT-A explicado neste consentimento, obviamente, não são cobertas pela análise.

Rearranjos estruturais balanceados: O PGT-A não nos permite detectar rearranjos estruturais balanceados (como translocações e inversões balanceadas). Em outras palavras, alterações na estrutura dos cromossomos que não resultam em ganhos ou perdas de material cromossômico.

Anomalias compreendendo sequências repetitivas: O PGT-A não detecta alterações envolvendo sequências repetitivas, como braços curtos de cromossomos acrocêntricos.

Doenças monogênicas: Nem todas as anormalidades genéticas são devidas a alterações cromossômicas. Por exemplo, para detectar a presença de alterações em genes individuais, como fibrose cística, anemia falciforme ou hemofilia, devem ser realizados testes para detectar a alteração específica no gene familiar (mutação). Qualquer alteração genética familiar conhecida deve ser discutida com o seu médico.

Dissomia uniparental (UPD): É a presença de duas cópias de um cromossomo de um dos progenitores e está associado a síndromes genéticas com manifestações clínicas ou déficits cognitivos, relacionadas ao cromossomo em que a UPD se apresenta. A Igenomix não pode detectar UPD por meio do PGT-A.

Ploidia: as técnicas de PGT-A convencionais não permitem detectar tipos de anomalias cromossômicas relacionadas com a ploidia, a menos que seja solicitado o serviço Smart PGT-A Plus. A poliploidia é um distúrbio no qual existem um ou mais conjuntos de cromossomos extras. Triploidia é uma forma de poliploidia em que existem três conjuntos de cromossomos em vez de dois. Haploidia é uma condição na qual existe apenas um conjunto completo de cromossomos em vez de dois. A análise cromossômica baseada em NGS por si só não consegue detectar poliploidia ou haploidia. A triploidia e a haploidia podem ser avaliadas por análise adicional de SNP (Smart PGT-A Plus) a pedido do centro de reprodução que solicita o serviço. O Smart PGT-A Plus não consegue detectar tetraploidias raras, triploidias com isodissomia uniparental ou diploidias com heterodissomia uniparental. A presença destas anomalias pode levar a um resultado falso negativo (ou seja, quando um embrião anormal é diagnosticado como normal) ou a um resultado não informativo. Diploidia com isodissomia uniparental, associada a gestações molares completas, pode ser relatada como haplóide.

Doenças multifatoriais: elas ocorrem devido a uma combinação de influências genéticas e ambientais. Elas podem aparecer como defeitos físicos ao nascimento, por exemplo, alterações cardíacas, que não estão relacionadas a anormalidades cromossômicas. Atualmente, estudos em embriões ou o monitoramento da gravidez não são possíveis para a maioria dessas doenças multifatoriais, já que a causa exata é desconhecida. Alguns exemplos destas condições são o autismo, a esquizofrenia e a diabetes.

6. Erro de diagnóstico:

O PGT-A é realizado em algumas células (entre 2 e 10) da biópsia do embrião. Estas células podem não representar o embrião inteiro e, portanto, existe uma pequena possibilidade de que o estado cromossômico do embrião ou feto em desenvolvimento seja diferente daquele relatado no PGT-A. Existe uma probabilidade empírica de 1-2% de que ocorra um erro de diagnóstico, seja devido a um resultado falso negativo, um resultado falso positivo ou uma discrepância dos cromossomos sexuais. Um resultado falso negativo indica que um embrião tem um número de cópias cromossômicas normal quando, na verdade, contém um número anormal de cópias cromossômicas. Um resultado falso positivo indica que um embrião é aneuploide quando na verdade possui um número normal de cópias cromossômicas. Uma discrepância sexual ocorre quando um embrião ou feto XY (masculino) ou XX (feminino) tem um sexo cromossômico oposto ao observado no PGT-A. As razões pelas quais um resultado PGT-A pode diferir do embrião ou do futuro feto incluem mosaicismo, erro técnico, erro humano, presença de células de origem materna ou paterna (células da granulosa ou espermatozoides), contaminação com DNA exógeno de outras origens ou gravidez espontânea. A gravidez espontânea pode ocorrer se o casal tiver relações sexuais no momento da transferência do embrião. Os espermatozoides podem sobreviver vários dias no corpo da mulher, portanto a gravidez pode ocorrer devido à gestação espontânea e não a partir

Rubrica:

do embrião transferido e analisado pelo PGT-A. O conteúdo cromossômico de um embrião resultado de uma gravidez espontânea pode ser diferente daquele obtido na análise PGT-A do embrião transferido.

7. Diagnóstico nulo:

Pode não ser possível obter resultados de uma biópsia de embrião. A probabilidade de não obter resultados é inferior a 2%. As razões mais comuns para isso são a ausência de células no tubo de ensaio ou material genético de baixa qualidade (comum em células danificadas durante o processo de biópsia). Alguns casais optam por transferir embriões com diagnóstico nulo. Ao transferir embriões com diagnóstico nulo, os benefícios associados ao PGT-A são perdidos.

8. Resultados não-informativos:

Quando a qualidade da amostra não é adequada, o modelo estatístico usado para determinar o número de cromossomos não permite um resultado conclusivo. Nesse caso, o diagnóstico aparecerá no relatório como não informativo. Alguns casais optam por transferir embriões, apesar de um resultado não informativo. Ao transferir esses embriões, os benefícios associados ao PGT-A são perdidos.

9. Ausência de embriões para transferência:

Quando todos os embriões de um casal são diagnosticados como aneuplóides, não se recomenda a transferência de nenhum embrião, entendendo-se que se trata de uma decisão a acordar com o médico responsável pelo tratamento ou com o geneticista.

10. MitoScore:

Valores altos do MitoScore indicam que o potencial de implantação é menor, mas não sugerem anormalidades no embrião. O MitoScore não fornece informações sobre a saúde do embrião, e todos os embriões diagnosticados como cromossomicamente normais são considerados candidatos potenciais para a transferência, independentemente do seu valor MitoScore.

11. Controle de qualidade do embrião

A análise de parentesco de embriões é realizada apenas para embriões diplóides; a análise de parentesco não é realizada em embriões haplóides, triplóides ou com ploidia não informativa. A análise de parentesco de embriões irmãos só pode ser realizada em ciclos com dois ou mais embriões diploides na coorte. O controle de qualidade do embrião detecta a presença de DNA exógeno na amostra como contaminação, mas não consegue determinar a origem da contaminação. O algoritmo não detecta contaminação quando todo o conteúdo da amostra é DNA exógeno. Em alguns desses casos, a análise do parentesco entre irmãos poderia identificar ausência de parentesco, gerando um resultado de controle de qualidade embrionário não conforme. Porém, nos casos em que todo o conteúdo da amostra provém de células da granulosa, o controle de qualidade do embrião pode mostrar relação com outros embriões da coorte e a contaminação pode não ser identificada.

TESTES DE ACOMPANHAMENTO RECOMENDADOS:

O PGT-A não pode garantir o nascimento de uma criança cromossomicamente normal. Devido à possibilidade de diagnóstico incorreto e às limitações do PGT-A, recomenda-se o monitoramento pré-natal da gravidez em curso. O PGT-A não deve ser considerado um substituto do teste pré-natal. As opções de testes pré-natais incluem testes pré-natais não invasivos (NIPT), testes de vilosidades coriônicas ou amniocentese. Recomendamos que você discuta com um conselheiro genético pré-natal ou profissional qualificado qual teste pré-natal pode ser mais apropriado para você. Se ocorrer perda de gravidez, recomenda-se a realização de estudos cromossômicos nos restos fetais.

Informações adicionais sobre o PGT-SR | SMART PGT-SR PLUS para rearranjos estruturais

DESCRIÇÃO, PROPÓSITO E VANTAGENS DA REALIZAÇÃO DAS ANÁLISES

O Teste Genético Pré-Implantacional para Rearranjos Estruturais (PGT-SR) é oferecido a pacientes que, antes do tratamento de FIV, descobrem que um dos parceiros é portador de um rearranjo estrutural balanceado, como uma translocação ou inversão. As informações referentes às aneuploidias descritas para o PGT-A também se aplicam ao PGT-SR (consulte as seções anteriores), com as seguintes modificações:

Translocações e inversões são dois tipos de rearranjos cromossômicos estruturais. Um indivíduo com uma inversão tem um segmento de um cromossomo que mudou de posição dentro desse cromossomo. Uma translocação é causada pela transferência de material genético entre diferentes cromossomos. Os portadores de rearranjos estruturais balanceados apresentam anormalidades na estrutura dos cromossomos, sem ganhos ou perdas de material cromossômico.

Os fatores de risco de ser portador de uma translocação ou inversão balanceada incluem infertilidade, fator masculino (baixa contagem de espermatozoides), falha de implantação, abortos espontâneos recorrentes e histórico familiar de filhos nascidos com alterações.

Nos portadores dessas anormalidades, existe o risco de produzir óvulos e espermatozoides com alterações não-balanceadas que poderiam ser transmitidas para a prole. Em geral, um portador de um rearranjo estrutural balanceado não tem problemas de saúde, embora em alguns casos possam ter dificuldade em conceber. Os embriões de portadores de rearranjos estruturais balanceados podem apresentar rearranjos estruturais não-balanceados (ganho ou perda de um segmento cromossômico), que

podem levar à falha de implantação, aborto espontâneo ou filhos nascidos com atraso mental e/ou alterações físicas. Se as crianças herdarem o rearranjo estrutural balanceado, elas não deverão ter problemas de saúde, assim como o(s) pai(s) portador(es).

A identificação de embriões que herdaram um rearranjo estrutural não-balanceado pode ajudar pacientes e médicos a decidir quais embriões transferir.

Em biópsias embrionárias de ciclos cujos embriões serão vitrificados, o prescritor do serviço pode solicitar a análise de ploidia e controle da qualidade do embrião para determinados embriões, de maneira adicional ao PGT-SR (consulte as seções anteriores). O nome comercial do serviço de PGT-SR quando se solicitam os testes adicionais de ploidia e controle de qualidade do embrião é Smart PGT-SR Plus.

PROCEDIMENTOS, RISCOS E LIMITAÇÕES

O processo de PGT-SR será realizado de maneira semelhante ao PGT-A, usando a mesma amostra biológica (ver seções anteriores). O PGT-SR identifica aneuploidias completas (perdas ou ganhos de cromossomos completos) ou aneuploidias parciais (ganhos ou perdas de segmentos cromossômicos), incluindo desequilíbrios cromossômicos nos embriões derivados da alteração estrutural presente(s) no(s) genitor(es). Para a detecção destes desequilíbrios cromossômicos, uma plataforma de NGS otimizada é utilizada, sendo capaz de detectar desequilíbrios superiores a 6 Mb.

O Smart PGT-SR Plus é uma análise opcional que inclui a avaliação de ploidia e controle de qualidade do embrião (ver seções anteriores). Triploidia (presença de um conjunto extra de cromossomos) e haploidia (presença de um único conjunto de cromossomos) são as alterações de ploidia mais comuns e são incompatíveis com o crescimento e desenvolvimento normais. O controle de qualidade dos embriões inclui a análise do parentesco entre embriões irmãos para confirmar se os embriões da mesma coorte possuem a relação de parentesco esperada e também é capaz de detectar a presença de contaminação com DNA não embrionário. Esta análise pode reduzir o risco de diagnóstico incorreto e fornecer garantia adicional sobre o processo de fertilização *in vitro*.

Antes de planejar um ciclo PGT-SR, o casal deve fornecer ao médico de referência um laudo sobre o cariótipo do portador do rearranjo estrutural balanceado para que ele possa ser subsequentemente revisado pela equipe Igenomix, que solicitará, se necessário, exames adicionais, como por exemplo um novo cariótipo de alta resolução ou um pré PGT-SR.

Os riscos e limitações descritos acima para o PGT-A também se aplicam ao PGT-SR. No entanto, existem limitações específicas adicionais do PGT-SR, descritas abaixo:

- 1- O teste PGT-SR não pode detectar ganhos/perdas cromossômicas menores que 6 Mb para cromossomos envolvidos na alteração estrutural.
- 2- O teste PGT-SR não consegue identificar anomalias estruturais equilibradas: anomalias estruturais não podem ser detectadas se não houver desequilíbrio no material genético. A tecnologia usada para a análise PGT-SR não é capaz de distinguir um embrião que não herda um rearranjo de um embrião que herda um rearranjo equilibrado, embora ambos os casos identifiquem um embrião com um prognóstico normal.

O prazo para entrega do resultado dependerá do tipo de estudo solicitado (PGT-SR ou Smart PGT-SR Plus) e começará a contar a partir do recebimento da amostra na Igenomix, juntamente com toda a documentação (formulários de requisição e termo de consentimento) preenchida e assinada.

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, 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.

Rubrica:

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 786 de 5 de maio de 2023;
- (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 786 de 5 de maio de 2023, 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 786 de 05 de maio de 2023; 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

Rubrica:

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 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.

☐ Não autorizo o tratamento de meus Dados Pessoais e Dados Pessoais Sensíveis para pesquisas e publicações científicas, bem como para fins educacionais.

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 cônjuge (quando necessário): _____

Data: ____/____/____

Nome completo do cônjuge (quando necessário): _____