

## 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 trofotoderma de 1.301 blastocistos (Rubio et al., 2019, 2020). Em cada meio de cultivo, calculou-se a probabilidade de obtenção de biópsia de trofotoderma 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.

Título: EMBRACE Consent Form		Código/Versão: BR_L_F_PGS_009_PT_V1.0		Página 1/4
Autor (Nome): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho	Autorizado por (Nome): Marcia Riboldi, PhD	Data de emissão: 22/Junho/2020	Data do próximo Revisão: 22/Junho/2022	

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 conseqüentemente também afetar no 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.

Título: EMBRACE Consent Form		Código/Versão: BR_L_F_PGS_009_PT_V1.0		Página 2/4
Autor (Nome): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho	Autorizado por (Nome): Marcia Riboldi, PhD	Data de emissão: 22/Junho/2020	Data do próximo Revisão: 22/Junho/2022	

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 trofocotoderma 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 trofocotoderma.

---

### 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 trofocotoderma. 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.

---

### PRIVACIDADE DE DADOS, ARMAZENAMENTO E USO EM PESQUISA DE AMOSTRAS

Sua privacidade é uma prioridade para o laboratório. Sua identidade e todos os dados referentes a suas informações pessoais serão confidenciais e somente pessoas autorizadas terão acesso a essas informações, juntamente com as autoridades relevantes, quando exigido pelas leis da jurisdição aplicável.

Gostaríamos de informar que seus dados pessoais serão processados somente para: (1) Cumprir as obrigações decorrentes da prestação dos serviços contratados por você; (2) Verificar e garantir a qualidade dos serviços prestados (auditorias internas, controles de qualidade, estudos de validação laboratorial); (3) Para fins educacionais, desde que os referidos dados sejam anonimizados e você não possa ser identificado durante a análise dos dados, que serão removidos de qualquer publicação; (4) Para fins de pesquisa, publicações científicas e apresentações, desde que sejam os dados anonimizados e você não possa ser identificado durante a análise dos dados, que serão removidos de qualquer publicação; (5) Responder pessoalmente quaisquer dúvidas ou sugestões feitas por você durante o processo e monitorar o desempenho e a resolução do teste, incluindo a retenção dos seus dados pelo tempo estabelecido na Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária n. 302 de 13 de outubro de 2005, exceto quando as leis locais da jurisdição aplicável determinarem o contrário; e (6) Para entrar em contato com você no futuro para solicitar uma avaliação dos serviços recebidos, enviar comunicações comerciais (incluindo "cross-selling" e "up-selling") de empresas associadas, e também para convidá-lo a participar de pesquisa de mercado e desenvolvimento de novos produtos. Você também declara que entende e aceita que não obterá, agora ou no futuro, qualquer benefício econômico para qualquer pesquisa realizada, e que não há intenção de compensá-lo(a) pelos produtos desenvolvidos a partir de qualquer pesquisa.

O paciente autoriza desde já a portabilidade dos seus dados pessoais (neste incluídos seus dados genéticos e de saúde) na forma do §4º

Título: EMBRACE Consent Form		Código/Versão: BR_L_F_PGS_009_PT_V1.0		Página 3/4
Autor (Nome): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho	Autorizado por (Nome): Marcia Riboldi, PhD	Data de emissão: 22/Junho/2020	Data do próximo Revisão: 22/Junho/2022	

do art. 11 da LGPD, entre o laboratório e Laboratórios de Terceiros, estes certificados com padrões internacionais de qualidade reconhecidos ou, na falta destes, de laboratórios pré-selecionados e avaliados periodicamente para fins de realização de parte ou da totalidade das análises clínicas solicitadas pelo presente Formulário de Requisição. Quaisquer resultados obtidos desta maneira serão inspecionados e esta circunstância será indicada no relatório laudo emitido.

De acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais, a parte solicitante deve ter o consentimento do paciente para realizar os testes de diagnóstico solicitados e processar seus dados. O paciente poderá, a qualquer momento, exercer seus direitos em relação ao tratamento dos seus dados, dentre eles quanto ao acesso, retificação, oposição, eliminação, decisões automatizadas, limitação e portabilidade, bastando para tanto entrar em contato com o laboratório via e-mail, por telefone, ou da forma que julgar conveniente.

Em relação aos dados do paciente e à identificação de suas amostras, resultados e testes, serão observadas estritamente as normas relativas à confidencialidade das informações e dados de pacientes dispostas na (i) Resolução de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária n. 302 de 13 de outubro de 2005 e suas alterações posteriores, que trata sobre o Regulamento Técnico para Funcionamento de Laboratórios Clínicos ("RDC n. 302/2005"), (ii) na Lei n. 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais no Brasil, com entrada em vigor prevista para 03/05/2021 ("Lei Geral de Proteção de Dados – LGPD"), e (iii) no Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016 ("General Data Protection Regulation – "GDPR").

Observado o disposto nas normas acima citadas, os dados do paciente devidamente anonimizados mediante exclusão de nome e outras informações de identificação pessoal ("Dados Anonimizados"), poderão ser usados pelo laboratório para fins de pesquisa e desenvolvimento de novos testes e/ou para fins de controle interno de qualidade do laboratório e seus colaboradores e parceiros. Os Dados Anonimizados também poderão ser citados em publicações ou apresentações científicas do laboratório, bem como ser compartilhados pelo laboratório em bases de dados públicos ligados à área médica, destinadas a auxiliar a comunidade médica na interpretação e no diagnóstico de doenças. Em todos os casos acima citados, nenhuma compensação financeira pela inovação resultante do uso dos Dados Anonimizados será devida ao paciente. A autorização para utilização de Dados Anonimizados acima tratada poderá ser revogada a qualquer tempo pelo paciente, mediante comunicação enviada por e-mail ao laboratório, que providenciará o descarte dos Dados Anonimizados na medida do possível.

Se tiver qualquer (i) dúvida sobre esta Política ou sobre o processamento de dados ou (ii) se quiser fazer uma reclamação devido a uma possível violação desta Política, entre em contato conosco.

Você autoriza seu médico a nos enviar as informações sobre a transferência personalizada de embriões associadas ao resultado deste teste, a fim de completar o acompanhamento clínico do teste EMBRACE.

#### **TENDO LIDO E ENTENDIDO O QUE FOI DITO ACIMA, ESTOU CIENTE:**

A indicação, procedimento, probabilidades de sucesso, riscos e complicações do tratamento proposto, bem como o custo econômico de tais testes.

Estar à disposição dos profissionais de saúde para ampliar qualquer aspecto das informações que não tenham sido suficientemente esclarecidas.

Compreendi as explicações que me foram dadas em linguagem clara e simples, e o profissional que me orientou me permitiu fazer comentários, esclarecendo quaisquer questões que levantei e informando que posso retirar meu consentimento livremente a qualquer momento.

Afirma que está satisfeito/ou com as informações recebidas e que fornece livremente seu acordo para a aspiração dos meios de cultivos dos embriões de seu ciclo de FIV/ICSI e que tais amostras sejam encaminhadas para as instalações da Igenomix para fins do teste EMBRACE.

O resultado obtido por esse teste e as informações que dele podem derivar não podem ser considerados, em nenhum caso, como substitutos de aconselhamento genético / médico ou tratamento médico por um profissional habilitado, nem representam uma consulta médica. Recomendamos que você consulte seu médico ao receber seus resultados.

Você também concorda que os resultados deste teste sejam comunicados ao seu médico, para que ele possa aconselhá-lo adequadamente sobre o seu tratamento com base nos resultados clínicos.

<b>Consentimento da paciente</b>	
Ao assinar este formulário, solicito voluntariamente a realização do teste indicado. Declaro ter lido e recebido cópia do consentimento informado incluindo todas as páginas. Declaro que fui suficientemente informado(a), acerca dos riscos, benefícios e limitações do teste.	
Assinatura do (a) paciente _____	Data: _____
<b>Consentimento do cônjuge (se aplicável)</b>	
Ao assinar este formulário, solicito voluntariamente a realização do teste indicado. Declaro ter lido e recebido cópia do consentimento informado incluindo todas as páginas. Declaro que fui suficientemente informado(a), acerca dos riscos, benefícios e limitações do teste.	
Assinatura do cônjuge _____	Data: _____

<b>Título:</b> EMBRACE Consent Form		<b>Código/Versão:</b> BR_L_F_PGS_009_PT_V1.0		<b>Página</b> 4/4
<b>Autor (Nome):</b> P. Motta, T. Ali, C. Carvalho	<b>Autorizado por (Nome):</b> Marcia Riboldi, PhD	<b>Data de emissão:</b> 22/Junho/2020	<b>Data do próximo Revisão:</b> 22/Junho/2022	