

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

Informações sobre o PGT-A 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 Screening/ 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 masculino. 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 desenvolver como resultado 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 morfolologicamente 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, é possível realizar um teste PGT-A de segundo nível (Teste de Ploidia) quando há indicações específicas no casal e / ou embriões com risco aumentado de alterações de todo um conjunto cromossômico (haploidia, triploidia ou tetraploidia). Consulte o parágrafo específico para uma descrição mais detalhada.

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.

PROCEDIMENTOS, RISCOS E LIMITAÇÕES

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

Rubrica:

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 1/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

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. Uma ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) é aconselhada para reduzir o risco de erros no teste devido à contaminação de DNA de possíveis espermatozoides aderidos ao embrião ou até mesmo a presença de células da granulosa. 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 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 (das siglas em inglês: Next Generation Sequencing – NGS). Dependendo dos resultados obtidos no sequenciamento de PGT-A, os embriões são classificados como euplóides ou aneuplóides. Se a amostra tiver material genético ausente ou em excesso, o embrião será classificado como alterado (anormal/aneuplóide).

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.

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 a 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 por e-mail.*

*No caso de uma **transferência durante um ciclo congelado**, o laudo será encaminhado no prazo de até 5 dias úteis após o recebimento da amostra na Igenomix e toda a documentação (formulários de requisição e termo de consentimento) preenchida e assinada.*

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

Rubrica:

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 2/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

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 com 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 competentes, 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 especialista em transporte 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 improvável, 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 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.

5. Outros defeitos 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, anormalidades na estrutura dos cromossomos que não resultam em ganhos ou perdas de material cromossômico.

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 chamadas haploides, triploides ou tetraploides, que envolvem a alteração de todo o conjunto de cromossomos, com a presença de uma, três ou quatro cópias de todos os cromossomos contidos em uma célula. Esses tipos de alterações cromossômicas que não seriam capazes de ser identificadas pelo PGT-A convencional e poderiam levar a abortos, porém sua incidência em embriões humanos pré-implantados é inferior a 1%.

O risco de alteração do estado de ploidia é aumentado nos casais e / ou embriões que apresentam indicações específicas.

Doenças multifatoriais: eles ocorrem devido a uma combinação de influências genéticas e ambientais. Eles podem aparecer como defeitos físicos ao nascimento, por exemplo, alterações cardíacas, que não estão relacionadas a anormalidades cromossômicas. Atualmente, o monitoramento da gravidez dessas doenças multifatoriais, como autismo, esquizofrenia e diabetes, não é possível, pois a causa exata é desconhecida.

Por estas razões, recomenda-se a monitoramento por ultrassom, se a gravidez for alcançada.

6. Mosaicismo:

Mosaicismo é definido como a presença de mais de um tipo de célula cromossomicamente diferente em um embrião. Um embrião com mosaicismo contém uma combinação de células cromossomicamente normais e outras aneuploides (anormais). O

Rubrica:

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 3/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

mosaicismo ocorre de forma aleatória e espontânea durante o desenvolvimento embrionário. Durante o processo de divisão celular, os cromossomos podem não ser distribuídos igualmente, dando origem a células com um número anormal de cromossomos. Um embrião será considerado com mosaicismo quando o nível de aneuploidias detectadas na biópsia for maior que 30% e menor que 70%, com base em nossa validação interna de PGT-A (PGS) usando NGS. Os embriões serão considerados como tendo "mosaicismo de baixo grau" se o nível de aneuploidias na biópsia estiver entre 30% e 50%; e "mosaicismo de alto grau" se o nível de aneuploidias na biópsia estiver entre 50% e 70%. O mosaicismo não é relatado quando a aneuploidia corresponde aos cromossomos 13, 18, 21, X ou Y, nem quando se desenvolve em combinação com outra aneuploidia não-mosaica.

Há informações clínicas limitadas sobre o resultado reprodutivo dos embriões com mosaicismo. Os dados mais recentes indicam que os embriões com mosaicismo têm um menor potencial para implantação, para desenvolvimento final e para um parto saudável em comparação com embriões cromossomicamente normais. No entanto, embriões com mosaicismo têm um potencial maior para uma gravidez aparentemente saudável em comparação com os embriões diagnosticados como totalmente aneuplóides.

A decisão sobre quais embriões transferir é feita pelo paciente e pelo médico. A paciente deve conversar com o médico, ou profissional de saúde com conhecimento no campo da genética, se deseja que um embrião com mosaicismo seja transferido. O nível de mosaicismo detectado em células biopsiadas pode não ser representativo de todo o embrião; portanto, um embrião com mosaicismo de grau "alto" ou "baixo" tem um risco maior de desenvolver algum tipo de anormalidade. Embriões com baixo grau de mosaicismo podem ser mais propensos a resultar em bebês saudáveis do que os embriões com alto grau de mosaicismo. Além disso, também deve ser levado em conta que um embrião diagnosticado com mosaicismo tem um alto risco de realmente ter mosaicismo, mas também pode ser completamente composto de células cromossomicamente normais. Os embriões cromossomicamente normais são mais propensos a resultar em uma gravidez bem-sucedida e por isso devem ser priorizados. Um resultado "normal" sugere que não foi detectado mosaicismo na amostra da biópsia; o teste PGT-A não descarta a presença de mosaicismo em todo o embrião. Um embrião diagnosticado como normal pode ter anormalidades cromossômicas em outras células que não foram biopsiadas. O mosaicismo pode causar um erro de diagnóstico. Por favor, veja "Erro de diagnóstico" abaixo.

7. Erro de diagnóstico:

PGT-A tem 1 a 2% de chance de erro. Uma possibilidade é um "falso positivo". Isso significa que os embriões normais são diagnosticados como anormais. Por outro lado, existe a possibilidade de um "falso negativo", que significa que os embriões anormais são diagnosticados como normais. Isto pode ser devido à presença do mosaicismo, com a biópsia analisada nem sempre sendo representativa de todo o embrião.

A biópsia do embrião e todos os procedimentos laboratoriais são realizados sob condições estéreis para evitar a presença de material genético que não são provenientes do embrião e que pode levar a resultados incorretos.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. ICSI:

A técnica laboratorial recomendada para a fertilização de óvulos é a ICSI, mas isso não é exigido por algumas clínicas de FIV. Se a ICSI não for realizada, o risco de um resultado incorreto aumenta devido à contaminação da amostra pelo DNA do espermatozoide ou de células granulosas aderidas à superfície externa do embrião.

12. 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.

Rubrica:

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 4/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

Informações adicionais sobre o PGT-SR 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, descubrem 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 os 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 anormalidades.

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 eles 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 anormalidades físicas. Se as crianças herdarem o rearranjo estrutural balanceado, elas não terão 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.

PROCEDIMENTOS, RISCOS E LIMITAÇÕES

O processo PGT-SR será realizado de maneira semelhante ao PGT-A (ver seções anteriores), usando a mesma amostra biológica. Para a detecção destes desequilíbrios cromossômicos, uma plataforma de NGS otimizada é utilizada para detectar desequilíbrios superiores a 6 Mb, ou tecnologia de FISH (Hibridação fluorescente in situ, no dia 3, biópsia de embrião com núcleo fixado em uma lâmina) para desequilíbrios inferiores a 6 Mb, sempre que possível (previamente consultar geneticista/equipe Igenomix para saber da disponibilidade da análise). Se a tecnologia de FISH for utilizada, será necessário realizar previamente um novo estudo de cariótipo para a validação da análise no portador do rearranjo estrutural. O rearranjo estrutural não-balanceado é identificado como ganhos e/ou perdas de segmentos das extremidades dos cromossomos envolvidos no rearranjo estrutural.

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 então informará em qual dia é melhor realizar a biópsia do embrião (dias 5/6/7) e/ou solicitar exames adicionais, como por exemplo um novo cariótipo de alta resolução, se necessário.

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:

- O teste PGT-SR não pode detectar desequilíbrios muito pequenos: esta tecnologia foi desenvolvida para verificar a aneuploidia (cromossomos completos). Ele também pode detectar aneuploidias parciais, incluindo deleções, duplicações, rearranjos e desequilíbrios herdados de um pai com uma translocação ou inversão, dependendo do tamanho do segmento cromossômico em questão. Se os rearranjos desequilibrados tiverem segmentos de cromossomos abaixo de 6 Mb, eles não poderão ser detectados.
- O teste PGT-SR não consegue identificar anomalias estruturais equilibradas: anomalias estruturais não podem ser detectadas se não houver desequilíbrio no material genético. Existem várias anormalidades cromossômicas, incluindo translocações e inversões balanceadas, que não podem ser detectadas. 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 liberação do laudo para PGT-SR é de 15 dias úteis.

Rubrica:

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 5/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

POLÍTICA DE CANCELAMENTO DO TESTE

Quando o paciente desejar o cancelamento do teste durante a fase analítica, ou seja, amostra já em processamento interno, não exime o pagamento do valor do teste pelo Paciente ou não sendo possível o reembolso do valor efetuado. Nestes casos, recomendamos que o Paciente assine uma declaração de responsabilidade para descarte de amostra biológica e cancelamento do teste.

POLÍTICA DE PRIVACIDADE E ARMAZENAMENTO DE DADOS E USO DAS AMOSTRAS EM PESQUISAS

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 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, que entrou em vigor em 18/09/2020 ("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.

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

Das indicações, do procedimento, da taxa de sucesso, dos riscos e das complicações do tratamento proposto, bem como do custo

Title: PGT-A+MitoScore & PGT-SR; Test Requisition and Consent Form		Code/Version: BR_L_PGS_001_PT_V3.0		Page 6/7
Author (Name): P. Motta, T. Ali, C. Carvalho, I. Ceschin.	Authorized by (Name): Marcia Riboldi, PhD	Date of issue: 26/novembro/2020	Date of next review: 26/novembro/2022	

Rubrica:

financeiro do(s) referido(s) teste(s).

De que a equipe médica estará à minha disposição para explicar novamente qualquer informação que não esteja suficientemente clara para mim.

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.

Estou satisfeito com a informação recebida e concordo livremente com a realização de uma biópsia de embrião (PGT-A e PGT-SR) e com uma amostra de sangue sendo recolhida, se necessário (PGT-SR), para enviar essas amostras para a Igenomix para que o diagnóstico possa ser realizado.

Aceito não obter, agora ou no futuro, qualquer vantagem econômica da pesquisa realizada e dos produtos desenvolvidos pela pesquisa acima mencionada.

Também aceito que os resultados do(s) teste(s) possam ser enviados ao meu médico, para que ele ou ela possa aconselhar-me sobre o tratamento adequado.

***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 próximas páginas. Declaro que fui suficientemente informado(a), acerca dos riscos, benefícios e limitações do teste.

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

*** Nome completo do paciente:** _____

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

***Assinatura do cônjuge:** _____ **Data:** ____/____/____

*** Nome completo do cônjuge:** _____