

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **ANÁLISE E ARMAZENAMENTO DE CÉLULAS EMBRIONÁRIAS HUMANAS**

TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL **(PGT-A / PGT-SR / PGT-M / PGT-HLA)**

Toda a informação necessária para o crescimento, desenvolvimento e funcionamento do ser humano está presente no nosso DNA (ácido desoxirribonucléico). Na espécie humana, o DNA fica organizado em 23 pares de cromossomos, sendo 22 pares autossômicos e os cromossomos sexuais X e Y. Alterações no número de cromossomos, na sua estrutura ou ainda alterações na sequência do DNA (mutações gênicas), como a troca de uma letra, podem levar ao abortamento ou ao nascimento de bebês com doenças genéticas. Diferentemente de uma análise em sangue periférico, o **Teste Genético Pré-implantacional (PGT)** é realizado em células embrionárias, com o propósito de selecionar embriões livres de alterações genéticas visando-se obter maiores chances de uma gestação após a transferência do embrião para o útero. As células embrionárias são obtidas do embrião em estágio de clivagem (uma célula em D3 - terceiro dia de desenvolvimento do embrião) ou blastocisto (*pool* de células em D5/D6/D7 – quinto a sétimo dia de desenvolvimento do embrião), exclusivamente em clínicas de reprodução humana onde os embriões serão mantidos. Após a biópsia feita por um embriologista essas células são enviadas para o laboratório Chromosome Medicina Genômica / GeneOne Medicina de Precisão para a realização do teste genético, onde o DNA das células é extraído, amplificado e analisado. As indicações para realização de teste genético pré-implantacional incluem, principalmente, doença monogênica (com mutação familiar conhecida), genitor com rearranjo cromossômica estrutural (cariótipo alterado), idade materna avançada, aborto de repetição, falha de implantação, fator masculino severo e gestação anterior com alterações cromossômicas.

PGT-A - Teste Genético Pré-Implantacional para Aneuploidias

Alterações no número de cromossomos são denominadas aneuploidias, que incluem os ganhos (trissomias), ou perdas (monossomias), causados por erros na divisão celular durante a formação do espermatozoide, óvulo ou embrião. No PGT-A, as células embrionárias são analisadas quanto ao número de cromossomos, com o objetivo de se excluir anormalidades cromossômicas. A trissomia do 21, também conhecida como síndrome de Down, é causada pela presença de uma cópia extra, total ou parcial, do cromossomo 21. A trissomia do 18, também conhecida como síndrome de Edwards, é causada pela presença de uma cópia extra cromossomo 18. Já a trissomia do 13, conhecida como síndrome de Patau, é causada pela presença de uma cópia extra cromossomo 13. A monossomia do X, ou síndrome de Turner, é causada pela falta de uma cópia do cromossomo X.

PGT-SR - Teste Genético Pré-Implantacional para Rearranjos Estruturais

Existem diferentes tipos de rearranjos cromossômicos estruturais: translocações recíprocas e robertsonianas, deleções, duplicações e inversões, que podem ser herdadas ou ocorrer de forma esporádica (*de novo*). Translocações familiares recíprocas e robertsonianas constituem as indicações mais comuns para PGT-SR. No caso de rearranjos familiares, o PGT-SR oferece uma oportunidade para identificar desequilíbrios cromossômicos nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Os métodos mais utilizados são a hibridação genômica em *microarray* (SNP Array) e o sequenciamento de nova geração (NGS).

PGT-M - Teste Genético Pré-Implantacional para Doença Monogênica

Doenças monogênicas são um grupo de doenças genéticas causadas por uma mutação ou alteração na sequência de DNA de um gene específico e transmitida de forma hereditária. Para casais com risco aumentado de gerarem filhos com doenças genéticas o PGT-M pode ser realizado para selecionar embriões que não tenham a doença. Para isso, o primeiro passo é realizar um estudo genético prévio da família, chamado de Padronização para Doença Monogênica. Após a conclusão da padronização com sucesso o casal estará apto a realizar o PGT-M em seus embriões.

PGT-HLA - Teste Genético Pré-Implantacional para Compatibilidade de HLA

O objetivo do PGT-HLA é gerar uma gravidez a partir da seleção de um embrião com HLA compatível ao de uma criança afetada por um distúrbio genético que necessite de transplante de células-tronco hematopoiéticas, para que tenha chance de cura ou expectativa de vida prolongada. As células-tronco hematopoiéticas são coletadas do sangue do cordão umbilical ou da medula óssea do irmão doador compatível ou de uma combinação de ambas as fontes e utilizadas para transplante do irmão afetado. O PGT-HLA consiste na determinação indireta do HLA, que envolve a análise de ligação de marcadores polimórficos que flanqueiam os loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR e HLA-DQ da região do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) para identificar haplótipos compatíveis entre os embriões testados e a criança afetada.

1. Qual o propósito/finalidade desses exames?

O teste genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-A) têm como objetivo indicar embriões que sejam normais em relação número dos 23 pares cromossômicos (autossomos e os cromossomos sexuais X e Y). O teste genético pré-implantacional para rearranjos estruturais (PGT-SR) têm como objetivo indicar embriões com desequilíbrios cromossômicos decorrentes da presença de um rearranjo cromossômico estrutural em um dos genitores. O teste genético pré-implantacional para doença monogênica (PGT-M) têm como objetivo indicar embriões normais em relação a uma doença monogênica previamente padronizada. O teste genético pré-implantacional para compatibilidade de HLA (PGT-HLA) tem como objetivo indicar embriões com HLA compatíveis ao de um indivíduo afetado que necessite de transplante de células-tronco hematopoiéticas

2- A Chromosome Medicina Genômica receberá meus embriões?

Não, a análise genética será feita em células biopsiadas do embrião. O embrião ficará armazenado na clínica de reprodução humana onde ocorreu o tratamento reprodutivo.

3- O fato de o embrião ser normal exclui que tenha qualquer tipo de doença, sendo ela genética ou não?

Não, pois esses exames têm limitações (vide item 4 deste termo). O PGT não detecta todos os defeitos congênitos em potencial. Existe um risco de 3-5% na população geral de defeitos congênitos, que pode ocorrer por razões genéticas e/ou não genéticas. O PGT-A, PGT-SR e PGT-HLA não excluem alterações gênicas de herança monogênica (como fibrose cística ou anemia falciforme). O PGT-M não exclui ganhos ou perdas de cromossomos (aneuploidias, como a síndrome de Down) e outras alterações gênicas além da pesquisada.

4- Quais são as principais limitações dos testes genéticos pré-implantacionais?

Os testes genéticos pré-implantacionais não detectam rearranjos cromossômicos equilibrados, alterações mitocondriais, conjuntos inteiros extras de cromossomos (poliploidias) e dissomia uniparental. A taxa de acerto é de 97 a 99%, dependendo da técnica utilizada. Resultados falso positivos ou falso negativos podem ocorrer por fatores que incluem, mas não estão limitados a: identificação incorreta da amostra; fatores técnicos como perda de material nuclear, DNA degenerado ou fragmentado e falha de amplificação; substâncias interferentes; contaminação da amostra; o uso de procedimentos de coleta não validados; e fatores biológicos como formação de embrião caótico e mosaicismo (se as células analisadas não forem representativas da massa celular interna do embrião, ou se houver ganho ou perda de material cromossômico que não está presente em todas as células da amostra de biopsiada). No PGT-M e PGT-HLA a análise da região é indireta e a presença de consanguinidade e/ou as possibilidades de recombinação genética e de *allele drop out* (ADO) podem adicionar complexidade à análise dos resultados e diminuir a eficiência do teste. Embora esse teste seja altamente preciso, os resultados podem ser impactados por artefatos originados durante biópsia e manipulação.

5- O teste pode ser realizado em células embrionárias originadas de embriões onde um dos parceiros possui uma translocação cromossômica?

Esta é uma das principais indicações para realizar o PGT-SR. Dessa forma o teste pode ser realizado em embriões de casais em que um dos genitores tem uma translocação cromossômica.

Um dos genitores possui translocação? Anexar o cariótipo ao termo.

6- Esse exame pode revelar o sexo do embrião?

O objetivo primário desse exame não é revelar o sexo do embrião, porém essa informação é obtida no PGT-A e no PGT-SR, uma vez que os cromossomos sexuais são analisados. O PGT-M e PGT-HLA só avaliam pequenas regiões no genoma e se essa região não está ligada a um cromossomo sexual não há possibilidade de saber o sexo do embrião.

7- Quem será comunicado do resultado do meu exame?

Os resultados do exame serão enviados para o médico que solicitou o teste. O profissional em questão será informado sobre o teste e qualquer limitação. O médico irá explicar os resultados do exame e realizar o acompanhamento necessário, que pode incluir o encaminhamento para um geneticista, além da indicação para realização do teste de diagnóstico pré-natal.

8- Os dados resultantes da análise da(s) minha(s) amostra(s) serão mantidos em confidencialidade?

A amostra biológica será utilizada apenas para o teste solicitado ou testes confirmatórios. As únicas pessoas que terão acesso aos resultados deste teste serão aquelas envolvidas na realização e interpretação do mesmo e o médico solicitante indicado por você. Os dados obtidos a partir da análise do seu DNA serão armazenados em servidor próprio do laboratório, por um período de 5 anos, sendo garantida a confidencialidade e segurança destas informações. Dados anonimizados, extraídos do seu material, poderão ser colocados em bases de dados públicas ou utilizados como amostra-controle/pesquisa, desde que não haja qualquer característica que permita a sua identificação.

9- Amostras obtidas dos embriões podem ficar armazenadas sem análise?

Em muitos casos mais de um embrião está apto para a biópsia embrionária na clínica de reprodução humana. Comprometidos com o paciente, indicamos a biópsia de todos os embriões possíveis para diminuir o impacto posterior. Com o envio de mais de uma amostra biopsiada há a possibilidade de guarda do material excedente por um período máximo de 12 meses, desde que pelo menos uma das amostras seja analisada pelo teste genético pré-implantacional. Após 12 meses, as amostras não analisadas serão descartadas.

10- Caso desista do recebimento do resultado do exame, deverei arcar com os custos?

Você tem o direito de rejeitar o recebimento do resultado desse exame, no entanto isso não implicará em estorno do valor pago.

Identificação do casal:

Nome completo do paciente:

CPF:

RG:

Data de nascimento:

Telefone para contato: ()

E-mail:

Nome do cônjuge:

CPF:

RG:

Data de nascimento:

Telefone para contato: ()

E-mail:

Clínica:

Nome do Médico:

Telefone: ()

Por todo o exposto, nós, Paciente e Cônjuge, declaramos que:

- Lemos e concordamos com as informações acima referentes ao Teste Genético Pré-Implantacional. Entendemos que o objetivo deste documento é informar a respeito dos processos envolvidos na seleção embrionária, a fim de obtermos maiores chances de uma gestação após a transferência do embrião selecionado para o útero.
- Autorizamos os profissionais da Chromosome Medicina Genômica / GeneOne Medicina de Precisão a realizar o Teste Genético Pré-Implantacional nos embriões provenientes do processo de reprodução assistida e autorizamos o envio dos laudos/resultados ao médico solicitante.
- Consentimos expressamente com o armazenamento das amostras de células embrionárias pelo prazo máximo de 12 meses e com o descarte deste material após o prazo de 12 meses;
- Fomos esclarecidos sobre a garantia de sigilo e confidencialidade dos dados dos titulares das amostras.
- Comprometemo-nos a manter nossas informações cadastrais atualizadas junto à empresa, bem como nos responsabilizamos pela veracidade de tais informações. Declaramos que concordamos com as condições que foram apresentadas a nós, e que foram esclarecidas todas as nossas dúvidas antes de qualquer procedimento. Diante disso, assumimos integralmente a responsabilidade e garantimos a ciência dos riscos envolvidos neste procedimento, de acordo com as assertivas acima enunciadas.
- Nos foi dada a oportunidade de indicar e sanar todas as nossas dúvidas sobre o exame.

Juntos e esclarecidos, datamos e assinamos o presente Termo de Autorização e Consentimento Informado para análise genética dos embriões obtidos através do processo de reprodução assistida, obrigando-nos a cumpri-lo em todos os seus termos.

Declaramos, para todos os fins, que o presente Termo de Consentimento é firmado sem qualquer vício, sendo manifesta expressão de nossa vontade.

_____, _____ de _____ de _____.

(Local e Data)

(Assinatura paciente)

(Assinatura cônjuge)

QUESTIONÁRIO PARA TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL (PGT)

(PREENCHIDO PELO EMBRIOLOGISTA ANTES DE INICIAR A BIÓPSIA)

DADOS DA PACIENTE	
Nome:	Idade:
Data de nascimento:	CPF:
Telefone:	E-mail
DADOS DO CÔNJUGE	
Nome:	Idade:
Data de nascimento:	CPF:
DADOS DA CLÍNICA	
Clínica:	
Médico solicitante:	CRM:
Embriologista responsável pela biópsia:	
DADOS PARA ANÁLISE	
Indicação: <input type="checkbox"/> Doença monogênica/hereditária (previamente padronizada): _____ <input type="checkbox"/> Idade materna avançada <input type="checkbox"/> Aborto de repetição <input type="checkbox"/> Falha de implantação <input type="checkbox"/> Fator masculino severo <input type="checkbox"/> Gestação anterior com alterações cromossômicas <input type="checkbox"/> Exclusão de aneuploidias <input type="checkbox"/> Alteração no cariótipo do genitor (anexar resultado) <input type="checkbox"/> Outra:	
Genitores já realizaram análise de cariótipo?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (resultados normais) <input type="checkbox"/> Sim (pelo menos um com alteração - anexar) <input type="checkbox"/> Não informado	
Ovulação? (item não constará no laudo final) <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim /Idade doadora _____	
Biópsia em: <input type="checkbox"/> D3 clivagem (blastômero) <input type="checkbox"/> D5/D6/D7 (Blastocisto)	
TIPO DE ANÁLISE	
<input type="checkbox"/> PGT-A ou PGT-SR por NGS <input type="checkbox"/> PGT-A por NGS 24 horas (<i>Overnight</i>) <input type="checkbox"/> PGT-SR ou SNP Array <input type="checkbox"/> PGT-M <input type="checkbox"/> PGT-HLA <input type="checkbox"/> PGT-M+HLA	
Data da biópsia: ____/____/____	Número de embriões biopsiados:
Número de embriões para análise:	*Em casos de estoque indicar no campo observações gerais, quais embriões devem ser analisados.
Data e hora da transferência (para casos de D3 ou PGT-A overnight)	
OBSERVAÇÕES GERAIS	

Preenchido por (nome legível): _____

Assinatura: _____

EMBRIÕES:			
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia
Campo Chromosome	Embrião:	Controle:	
	Classificação em D3:	; D5:	; D6: ; D7:
	Campo Chromosome		Observações da biópsia