

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA DE ANEUPLOIDIAS EM RESÍDUOS OVULARES

Abortamento espontâneo é a causa mais comum de aborto, que ocorre de 50 a 60% dos casos. Já o aborto recorrente, a perda consecutiva de três ou mais gravidezes, ocorre em cerca de 0,5 a 3% das mulheres que tentam ter um filho. Em geral a causa é multifatorial, porém fatores genéticos, principalmente anomalias cromossômicas, numéricas e estruturais são as causas mais frequentes. A investigação da causa da perda gestacional tem grande relevância na clínica médica atual, pois na maioria das vezes o casal pretende tentar uma nova gravidez. A determinação da causa do aborto pode permitir intervenções clínicas importantes para o sucesso da próxima tentativa, além de fazer com que o casal possa lidar emocionalmente com a perda. 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 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.

Em muitos laboratórios a investigação genética de amostras de aborto é realizada por meio de técnicas convencionais de citogenética, através da cultura de células. Atualmente, utilizam-se também as técnicas moleculares, tais como o MLPA (*Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification*), a hibridação genômica em *microarray* (SNP Array) e o sequenciamento de nova geração (NGS), que têm a vantagem de avaliar a constituição cromossômica do material mesmo em tecidos em que o processo de cultura celular esteja comprometido. Enquanto o MLPA é a técnica com melhor custo-benefício, o NGS e o *microarray* permitem investigar simultaneamente milhares de sequências genômicas para a detecção de ganhos (duplicações) e perdas (deleções) de segmentos cromossômicos que não são visualizados no exame de cariótipo (menores do que 5 Mb), sendo métodos pioneiros na detecção de alterações genômicas.

Uma proporção significativa dos abortos do sexo feminino com constituição cromossômica normal (46,XX) é resultado de contaminação com material materno. Um teste molecular adicional, por análise de microssatélites, permite confirmar a origem do material de aborto quando o resultado é feminino normal, por meio de comparação com amostra de DNA materno. Essa confirmação não tem custo adicional e traz informação complementar importante, pois reduz o índice de resultados falso negativos que possam comprometer o aconselhamento genético, tornando o teste mais preciso. Diante disso, o envio de amostra materna (sangue periférico ou células bucais) é obrigatória para a realização do exame.

1. Qual o propósito/finalidade desses exames?

A pesquisa de aneuploidias em restos ovulares é realizada com o propósito de diagnosticar a possível causa do abortamento. O exame permite determinar a constituição cromossômica do material fetal resultado de aborto por meio da análise de aneuploidias nos 23 pares cromossômicos.

2. Quais são as vantagens da análise molecular em relação ao cariótipo convencional?

As técnicas moleculares permitem avaliar a constituição cromossômica mesmo em materiais em que o processo de cultura celular esteja comprometido. Técnicas como o NGS e o *microarray* apresentam resolução muito superior ao cariótipo convencional na detecção de ganhos e perdas cromossômicas, sendo possível detectar alterações menores do que 5 Mb. Além disso, o prazo é mais curto, pois as análises moleculares não necessitam de cultura de células.

3. Por que o sangue materno deve ser coletado e enviado junto com a amostra do aborto?

Existe a possibilidade de a amostra coletada não conter material fetal ou estar contaminado com material materno. A taxa de contaminação materna é de pelo menos 20%, e está presente em mais da metade dos casos com resultado 46,XX. Quando o resultado é de sexo feminino com constituição cromossômica normal (46,XX), a confirmação da origem do material por comparação com o DNA materno é essencial, pois permitirá distinguir se o material analisado é materno ou fetal, diminuindo o risco de um resultado falso negativo. Sem essa confirmação um resultado 46,XX não necessariamente representará a constituição cromossômica real do feto. A grande preocupação que isso traz é que, quando as células maternas e não as células fetais são avaliadas, nenhuma informação é obtida quanto à constituição cromossômica do aborto, e o aconselhamento genético sobre os riscos de recorrência para gravidezes futuras é inacurado.

4. Quais são as principais limitações do teste de aneuploidias em material de aborto?

O teste 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. Portanto, um resultado negativo neste exame (ausência de alterações cromossômicas) não descarta outras alterações genéticas como causa do abortamento. Variantes na sequência do DNA, tais como substituições de base e indels (pequenas deleções e inserções), além de rearranjos cromossômicos estruturais, como inversões e translocações cromossômicas equilibradas, não são detectáveis neste teste. As variações de número de cópias de menor escala (duplicações e deleções) não são detectáveis pela técnica de MLPA, mas podem ser avaliadas por SNP Array ou NGS. Existe a possibilidade de a amostra coletada não conter material fetal ou estar contaminado com material materno.

5. Como a coleta da amostra de aborto é realizada?

A amostra pode ser coletada por meio de biópsia dirigida por histeroscopia e depositada no frasco estéril contendo 10 mL de soro fisiológico estéril, por um médico capacitado. Se o material for expelido naturalmente, a amostra deve ser depositada em um frasco estéril com soro fisiológico, evitando material de origem materna, sempre que possível.

6. Quem será comunicado do resultado de 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.

7. 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.

8. 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 Paciente:

Nome: _____

Nome Social (se aplicável): _____

Data de Nascimento: _____ Sexo: _____ Altura: _____ Peso: _____

CPF nº: _____ RG nº: _____

Município/Estado de Nascimento: _____ / _____ Nacionalidade: _____

Contatos: Tels.: _____ E-mail: _____

Médico Solicitante: _____ Contato: _____

Representante Legal (se aplicável): _____

Relação com o Representado: () Pai () Mãe () Tutor ou Curador

Por todo o exposto, eu, Paciente, () representado por meu Responsável Legal, consinto com a realização do exame e declaro que:

- Recebi informação sobre o exame, seus benefícios, riscos e possibilidade de intercorrências.
- Me comprometo a manter minhas informações cadastrais atualizadas junto à empresa, bem como me responsabilizo pela veracidade de tais informações.
- Concordo com as condições que foram apresentadas a mim, assumindo integral responsabilidade e garantindo a ciência dos riscos envolvidos neste procedimento.
- Autorizo o envio dos laudos/resultados diretamente ao médico solicitante do exame.
- Me foi dada a oportunidade de indicar e sanar todas as minhas dúvidas sobre o exame.

Esclarecido, lido e assino o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para realização de teste genético para diagnóstico pré-natal, obrigando-me a cumpri-lo em todos os seus termos.

Data: _____ / _____ / _____

Assinatura do Paciente/Responsável: _____

QUESTIONÁRIO CLÍNICO

PESQUISA DE ANEUPLOIDIAS EM MATERIAL DE ABORTO (RESTOS OVULARES)

TIPO DE ANÁLISE:

- MLPA (*Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification*)
- NGS (sequenciamento de nova geração)
- SNP ARRAY 850K

DADOS DA PACIENTE:

Nome completo:	
Data de Nascimento:	Idade:
Nome completo do cônjuge:	
CPF:	RG:
E-mail:	
Telefone:	
Endereço:	
Cidade:	Estado:
Data da perda:	
Data da coleta:	Idade Gestacional:
Gestação: () Única () Gemelar (mais de um feto)	
A gestação foi através de FIV? () Não () Sim Quanto embriões transferidos?	
Tinha alteração no ultrassom? () Não () Sim Quais?	
Já abortou antes? () Não () Sim Há quanto tempo?	
Observações:	

INFORMAÇÕES DA CLÍNICA:

Clínica:	
Médico solicitante:	CRM:
E-mail:	
Telefone:	