

CONSENTIMENTO INFORMADO - TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL PARA ANEUPLOIDIAS (PGT-A)

INFORMAÇÕES DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: _____ CPF: _____

Nome do Cônjuge: _____

Data de nascimento: _____ CPF: _____

Endereço: _____ Nº _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Endereço de e-mail: _____ Telefone: _____

Qual o objetivo deste teste?

O Teste Genético Pré-Implantacional é uma ferramenta que pode ser associada com a fertilização in vitro (FIV) para detectar embriões com anomalias cromossômicas antes da transferência do embrião para o útero materno. As anomalias cromossômicas são observadas com frequência nos embriões e resultam em gestações anormais, abortos espontâneos e falhas de implantação. A informação obtida através do PGT-A (sigla em inglês: *Preimplantation Genetic Screening/ preimplantation genetic test aneuploidies*) auxilia médicos e pacientes na decisão de quais embriões devem ser transferidos.

Cada mulher pode produzir óvulos cromossomicamente alterados e cada homem pode produzir espermatozoides cromossomicamente alterados. Se um óvulo com 24 cromossomos (contagem alterada, o correto seriam 23 cromossomos) é fertilizado por um espermatozoide com 23 cromossomos (contagem correta), o embrião resultante possui 47 cromossomos (um cromossomo extra). Um exemplo comum de uma anomalia cromossômica é a Síndrome de Down, causada pela presença de três cópias do cromossomo 21 ao invés de duas. A origem das aneuploidias embrionárias (cromossomos adicionais ou ausentes), deve-se a um óvulo anormal, a um espermatozoide anormal ou a um erro posterior na divisão celular.

Quem pode se beneficiar do PGT-A?

Esta análise é especialmente importante em grupos de risco, como mulheres com idade superior a 38 anos, em que o risco de anomalias cromossômicas é significativamente maior. Pacientes com histórico de abortos espontâneos recorrentes, repetidas falhas de implantação, mulheres que tiveram uma gravidez anterior com uma alteração cromossômica ou ainda homens com uma concentração baixa de espermatozoides, também podem ter uma porcentagem maior de

embriões alterados. Os benefícios principais do PGT-A são, a partir da seleção de embriões cromossomicamente normais, ocorre a diminuição do risco de abortos espontâneos, o aumento da taxa de implantação e o aumento das probabilidades de ter um bebê saudável.

Decidi fazer o teste, e agora? Como ele acontece?

No centro de reprodução serão realizadas as três primeiras fases: a fertilização in vitro, a biópsia do embrião e a preparação celular, feitas por embriologista treinado. Em seguida, as células da biópsia serão transportadas para o RDO, onde a análise é realizada por sequenciamento de nova geração (NGS). Veja na figura 1 abaixo o processo produtivo no laboratório RDO para o exame PGT-A.

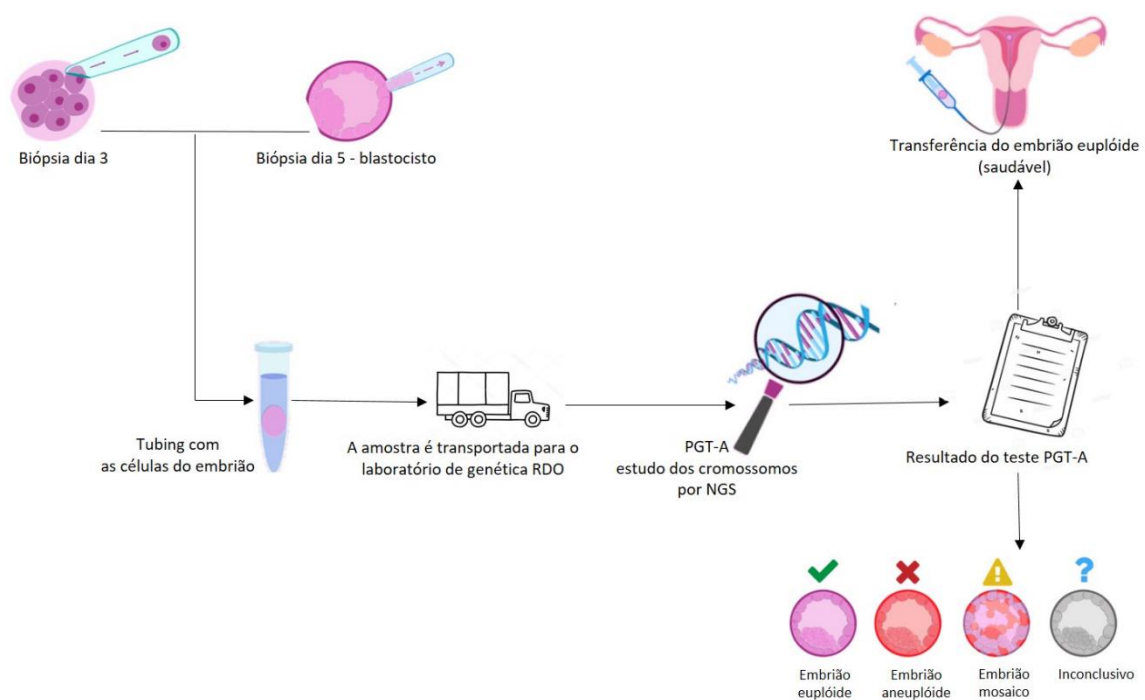


Figura 1. Processo produtivo do PGT-A no laboratório RDO. As etapas iniciais são realizadas no centro de reprodução com a retirada das células de cada embrião, estas células são armazenadas e enviadas ao laboratório para processamento e liberação do resultado, que irá auxiliar o médico na decisão de qual embrião transferir.

Fertilização in vitro (FIV): quais as recomendações para aumentar o sucesso do teste PGT-A?

É recomendada a utilização da ICSI (injeção intracitoplasmática dos espermatozoides) para evitar o erro do diagnóstico pela amplificação do DNA de possíveis espermatozoides aderidos ao embrião.

Biópsia dos embriões: da preparação celular ao transporte para o RDO

1. A biópsia embrionária pode ser feita no 3º dia do desenvolvimento embrionário, chamada de biópsia de blastômero ou, nos dias 5/6/7 do desenvolvimento embrionário, quando o embrião é um blastocisto, chamada de biópsia de trofotoderma, a decisão

de quando realizar a biópsia fica a critério médico e você será informada pela equipe do centro de reprodução.

2. Para a biópsia de blastômero, é retirada uma célula do embrião para analisar e na biópsia de trofotoderma, há mais células presentes no embrião; conseqüentemente, são retiradas várias células de cada blastocisto, sendo que os embriões permanecerão no centro de reprodução, podendo ser congelados após a biópsia antes de receber os resultados, este processo é chamado de vitrificação dos embriões, um procedimento validado e mundialmente utilizado e que não causará danos aos embriões.
3. Após a realização da biópsia, as células obtidas são lavadas para eliminar possível contaminação e são transferidas a um tubo pequeno (*tubing*). Todo material para coleta da biópsia e envio ao laboratório de genética são fornecidos pelo RDO.
4. Os tubos com as células serão enviados ao laboratório, seguindo rigorosamente as instruções de envio, respeitando-se sobretudo a temperatura requerida pelo RDO. Dependendo da localização do centro de reprodução, o RDO oferece suporte para retirar a biópsia e transportar da forma mais rápida e segura possível, se o centro de reprodução não estiver localizado na grande São Paulo, as amostras devem ser enviadas, congeladas, para que cheguem ao laboratório no dia seguinte. Se todas as instruções de armazenamento e transportes forem seguidas, nenhum dano será causado às biópsias.

Análise do material recebido e emissão de resultados:

Uma vez que o laboratório recebe as amostras, o material genético das células (DNA) é amplificado para aumentar a quantidade de DNA presente. Já nesta primeira amplificação é possível saber se existem amostras com DNA insuficiente ou se existe contaminação do tubo CONTROLE (tubo contendo apenas meio de cultivo do centro de reprodução, que também passa pelo protocolo de amplificação, onde espera-se não encontrar DNA, comprovando a ausência de contaminação). Caso alguma amostra não possua DNA suficiente para análise ou caso seja detectada contaminação, o centro de reprodução será avisado imediatamente. As amostras então são preparadas para análise através do sequenciamento de nova geração (das siglas em inglês *Next Generation Sequencing* - NGS). Cada embrião é analisado em software por programas específicos e algoritmos validados para detecção de alterações. Os resultados são emitidos diretamente ao centro de reprodução e com base nestas informações o médico que está tratando você irá lhe explicar as condições de cada embrião e decidirá qual deles transferir.

Quais são os riscos e as limitações deste teste?

O PGT-A não pode garantir uma gravidez saudável, assim como não é capaz de eliminar por completo o risco do aborto espontâneo, morte ao nascimento ou ainda o nascimento de uma criança com anomalias genéticas.

1. Riscos na biópsia:

Existem estudos relatando a possibilidade de que um embrião euplóide/normal biopsiado diminua ligeiramente sua capacidade de implantação em comparação com um embrião euplóide/normal que não tenha sido biopsiado. Porém, centenas de estudos evidenciam que a

seleção de embriões saudável por PGT-A compensa amplamente todo o efeito adverso potencial da biópsia.

É possível que um embrião seja danificado durante a biópsia e deixe de se desenvolver ou não seja apto para a transferência. Porém, este risco de danos ao embrião é muito baixo, diferentes estudos realizados em recém-nascidos indicam que, após ter feito a biópsia embrionária, o risco de defeitos congênitos é similar à taxa da população geral.

O RDO não se responsabiliza por qualquer dano potencial ao embrião.

2. Preparação das células:

Uma vez que a(s) célula(s) são retiradas do embrião, são transferidas para um pequeno tubo. É possível que as células não sejam transferidas ao tubo de forma adequada, assim não haveria um material celular para fazer a análise genética. Também é possível que o material celular esteja deteriorado (má qualidade), razão pela qual não seria amplificado com sucesso. Em qualquer caso, os resultados do PGS para esse embrião específico não serão obtidos. O RDO não se responsabiliza se uma célula não estiver presente em um tubo ou se o DNA for de má qualidade.

3. Transporte:

Possíveis imprevistos durante o transporte podem atrasar a recepção da amostra ou raramente resultar em danos da mesma. O RDO não se responsabiliza por danos a uma amostra relacionados ao transporte.

4. Limite na detecção:

O PGT-A é um teste projetado para detectar aneuploidias (perdas ou ganhos de CROMOSSOMOS completos). Lembrando que alterações embrionárias podem ser originadas de problemas gênicos e ainda diversas outras causas, um embrião euplóide/normal não exclui por completo as chances de alterações genéticas possíveis.

5. Mosaicismo:

Mosaicismo significa que há mais de um tipo celular presente na amostra da biópsia usada para os testes genéticos. É possível apontar que um embrião com um resultado de mosaico está em maior risco de ser aneuploide. O mosaicismo acontece por acaso durante o desenvolvimento embrionário e pode ser a origem de defeitos congênitos ou do comprometimento cognitivo nos indivíduos.

O PGT-A é feito em uma biópsia do embrião pois o embrião ao todo não pode ser analisado. Desta maneira, a possibilidade de mosaicismo não pode totalmente ser excluída, portanto é possível que um embrião diagnosticado como normal possa apresentar algum grau de mosaicismo. Devido a esta incerteza, o RDO NÃO recomenda a transferência dos embriões diagnosticados como mosaico. Você deve discutir com o seu médico e/ou um assessor genético se deseja transferir um embrião diagnosticado como mosaico. Entenda melhor o que isso significa na figura 2.

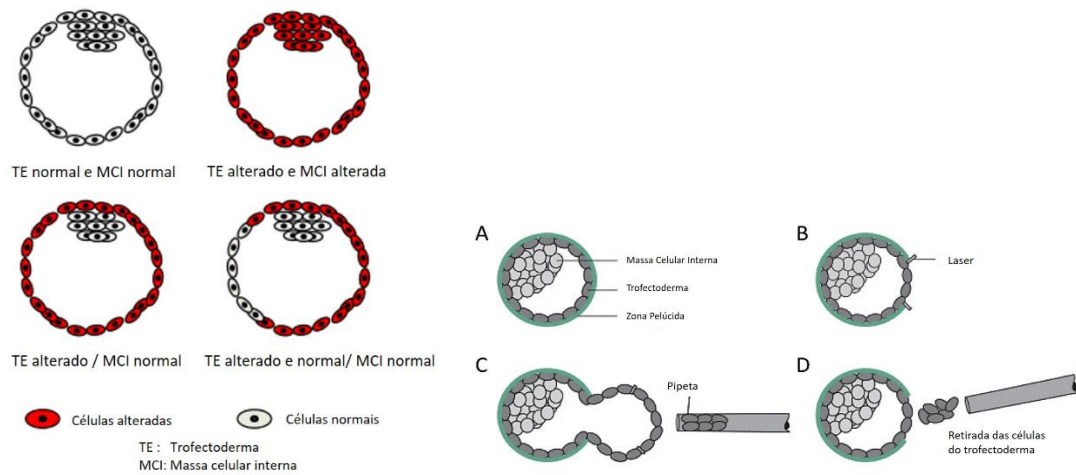


Figura 2. Representação esquemática das células que compõe um embrião no estágio de blastocisto e o que significa um embrião mosaico, onde parte das células são normais e parte são anormais. Como a biópsia é feita de uma pequena amostra de células, é possível que o resultado não represente o embrião como um todo.

6. Alterações não testadas no PGT-A

O risco de defeitos no nascimento é de 3-5% na população geral e pode ter causas genéticas ou não genéticas, mas que não são necessariamente causadas pelas alterações no número dos cromossomos. Também, as malformações congênitas, como as malformações cardíacas, acontecem frequentemente na presença de cromossomos normais. Consequentemente, uma avaliação padrão de ultrassom é recomendada durante a gravidez. Algumas doenças são multifatoriais, ou seja, acontecem devido a uma combinação de influências genéticas e ambientais. No momento, os estudos nos embriões ou durante a gravidez não são possíveis para a maioria destas circunstâncias já que a causa exata não é conhecida. Alguns exemplos destas circunstâncias são o autismo, a esquizofrenia e o diabetes.

Para detectar a presença de transtornos de genes individuais, tais como a fibrose cística, a anemia falciforme ou a hemofilia, devem ser realizados os testes para detectar a mudança específica no gene familiar (mutação). Toda alteração genética familiar conhecida deve ser comentada com seu médico.

Disomia Uniparental (UPD): é a presença de duas cópias de um cromossomo do mesmo membro do casal e é associado a síndromes genéticas médicas, cognitivas ou deficiências genéticas em determinados cromossomos. O PGT-A realizado no RDO não pode detectar UPD por PGS.

7. Precisão no diagnóstico:

A precisão deste teste é superior a 98%, portanto, a taxa de diagnóstico errôneo para as anomalias cromossômicas analisadas é menor de 2%. O diagnóstico errôneo pode estar relacionado com a ausência de células no tubo de ensaio ou no material genético de má qualidade (comum em células danificadas ou mortas). Porém, vale ressaltar que a taxa de diagnóstico errôneo ou ausência de diagnóstico atribuído a estas questões é de cerca de 2%.

8. Meu teste só tem embriões alterados, e agora?

Em algumas pacientes todos os embriões são anormais/alterados, portanto, não há transferência de embrião algum. O risco específico é influenciado pelo histórico reprodutivo do casal, além da idade da mulher e de outros fatores.

Resultados

No RDO diagnósticos médicos, você pode ter o resultado do seu teste PGT-A de duas formas:

- 1) Casos com transferência no mesmo ciclo da biópsia: pode ocorrer quando a biópsia é realizada em dia 5 o resultado é disponibilizado no 6º dia do desenvolvimento embrionário. Disponível somente para São Paulo, pois nestes casos temos apenas 24hs para a realização do diagnóstico e as amostras devem ser recebidas no laboratório até as 14h do mesmo dia em que foi feita a biópsia embrionária.
- 2) Análises para as biópsias com transferência no próximo ciclo, com embriões criopreservados (vitrificados). Disponível para quase todas as regiões do Brasil, com resultado liberado em 10 dias corridos.

Importante: vale ressaltar que o PGT-A realizado em **24hs** é uma situação extraordinária dentro da rotina laboratorial, já que exige um turno de trabalho durante à noite dedicado para a análise destas células. Neste contexto, ainda que rara, há a possibilidade de ocorrer imprevistos como: mal funcionamento inesperado de equipamentos, problemas de conexão de 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.

DOAÇÃO para PESQUISA RDO R&D ou eliminação das amostras

O RDO R&D (*Research and Development*) atua fortemente na busca de soluções inovadoras e diagnósticos mais precisos, para este propósito, a doação do DNA restante utilizado no seu teste PGT-A pode ser útil, para ajudar outros casais com problemas de infertilidade. Caso você aceite doar o DNA, este será usado para estudo e desenvolvimento de novas tecnologias de diagnóstico. As amostras doadas serão usadas e destruídas durante o processo da pesquisa. Estas doações nunca serão utilizadas para a criação de novos embriões. As amostras doadas serão recodificadas e sua informação pessoal será protegida, de modo que ninguém saiba a sua identidade. Portanto, os dados científicos gerados e publicados não incluirão dados pessoais, por isso poderão ser compartilhados com outros cientistas dentro e fora do RDO.

A decisão para doar suas amostras é voluntária, caso não queira doar, suas amostras serão destruídas. Vocês têm direito de desistir do consentimento da doação em qualquer momento antes que o material doado seja entregue aos pesquisadores. Porém, uma vez que as amostras forem entregues aos pesquisadores após a sua doação, não será possível tirá-las da pesquisa. Para desistir da pesquisa, favor contatar o RDO. A não aceitação da doação não refletirá nenhuma repercussão negativa em seu tratamento ou decisões clínicas, uma vez que os pesquisadores não têm nenhuma influência em seu tratamento clínico.

Portanto, se ficou claro nosso objetivo para pesquisa, assinale a opção que julgar mais adequada para o seu caso.

Sim, desejo doar ao RDO o DNA restante das amostras da biópsia, para fins exclusivos de pesquisa.

- Sim, desejo que as amostras sejam destruídas ao finalizar os testes clínicos;
- Preencha este espaço se não tiver inconveniente em ser contactado no futuro para oferecer-lhe a possibilidade de realizar estudos de pesquisa ou completar a informação médica do seu caso. O fato de não preencher este espaço não pressupõe nenhum compromisso de aceite para participar no estudo.

CONSENTIMENTO PARA O TESTE PGT-A

Nós tivemos a oportunidade de revisar e discutir este consentimento e fazer qualquer pergunta sobre o mesmo ao laboratório RDO e ao médico responsável por nosso ciclo de FIV, a respeito dos procedimentos de PGT-A antes e durante o processamento das minhas (nossas) amostras.

Nós compreendemos que há benefícios, riscos e limitações envolvidos, compreendemos também que este teste não substitui a ecografia, a análise do sangue, a biópsia de vilos coriais ou uma amniocentese durante a gravidez e que é recomendável consultar estas opções com o nosso obstetra ou especialista em genética.

Este consentimento é um acordo entre o RDO e nós para autorizar a análise de PGT-A para a seleção embrionária de aneuploidias e nós compreendemos todas as questões envolvidas com este teste.

Eu/nós autorizamos o RDO diagnósticos médicos a executar o PGT-A para a aneuploidias e posterior seleção embrionária.

Assinatura Paciente

Assinatura Cônjuge

Assinatura Médico

Nome Paciente

Nome cônjuge

Nome do médico prescritor

Data: _____



Dra. Natalia Gonçalves, PhD
Bióloga – CRBIO 061938
Responsável pelo Departamento de Genética e Biologia Molecular
Pesquisadora *RDO Research & Development*