

I. INFORMAÇÃO PRÉVIA PARA OS PACIENTES

Os nossos antecedentes pessoais ou familiares indicam que existe o risco de transmitirmos uma doença hereditária ou anomalia cromossómica grave aos nossos descendentes.

Desta forma, a nossa equipa médica deu-nos a indicação de que, no nosso caso específico, uma das alternativas médicas para reduzir significativamente estes riscos é a incorporação dos nossos pré-embriões/embriões¹ no programa de diagnóstico pré-implantacional

Fomos informados de que o risco de tal doença/alteração pode ser reduzido analisando as alterações cromossómicas/genéticas nos nossos pré-embriões produzidos por fertilização in vitro. Da mesma forma, fomos informados dos procedimentos e métodos diagnósticos que podem ser usados para analisar os pré-embriões, as hipóteses de sucesso e as limitações e riscos deste tipo de teste.

II. EM QUE CONSISTE O TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL (PGT)

O teste genético pré-implantacional (PGT) é um método de diagnóstico pré-natal, realizado no pré-embrião antes da sua implantação no útero. O PGT é realizado em casais e mulheres solteiras com risco de transmitir alterações cromossómicas ou genéticas aos seus filhos, de forma a ajudar a melhorar as opções de seleção exclusiva de pré-embriões saudáveis, para a sua transferência para o útero.

A técnica do PGT é o resultado da combinação de:

- Estudos preliminares ao PGT (Pré-PGT), nos casos em que se procede à
- fertilização in vitro,
- a biopsia de células pré-embriónicas através de micromanipulação e
- técnicas de diagnóstico genético (com métodos citogenéticos e de genética molecular)
- transferência pré-embriónica.

III. QUANDO É QUE ESTÁ INDICADO O PGT

Esta técnica é indicada para a deteção de pré-embriões portadores de doenças hereditárias graves, alterações cromossómicas estruturais ou numéricas, que podem ter um impacto significativo na qualidade de vida e/ou na esperança de vida do futuro recém-nascido, bem como na implantação do pré-embrião.

IV. PROCEDIMENTO

- Fase preliminar (Pré-PGT).** Nesta fase, aos pacientes portadores da alteração genética, são realizados testes de caracterização genética das doenças a serem diagnosticadas, a fim de obter o máximo de informações prévias à aplicação do PGT-M e do PGT-SR.
- Obtenção de pré-embriões.** O objetivo desta etapa é o de obter os pré-embriões que serão objeto da análise. Para tal, serão utilizadas técnicas in vitro de reprodução assistida. Isto é necessário, mesmo que o casal não apresente qualquer tipo de anomalia reprodutiva, porque não é permitida qualquer outra forma de pré-embrião nesta fase inicial de desenvolvimento. Em alguns casos, se houver pré-embriões criopreservados (vitrificados) não analisados num ou mais ciclos anteriores, pode ser necessário utilizá-los para análise. Nos casos referidos, os pré-embriões devem ser descongelados (desvitrificados) e a sua viabilidade deve ser confirmada antes da biopsia.
- Biopsia pré-embriónica.** A biopsia deve ser realizada no quinto ou sexto dia após a fertilização, quando o pré-embrião se encontra na fase de blastocisto. A biopsia embrionária é um procedimento pelo qual se extraem aproximadamente cinco células da trofoectoderme do pré-embrião. Conforme mencionado anteriormente, a biopsia pode ser realizada em pré-embriões gerados no ciclo atual de FIV ou em pré-embriões criopreservados de ciclos anteriores. Em qualquer caso, assim que a biopsia tenha ocorrido, os pré-embriões serão vitrificados até se obter o resultado da análise.
- Diagnóstico genético.** As células obtidas da biopsia serão submetidas a estudo genético. Dependendo da indicação clínica, podem ser seguidas diferentes estratégias de teste PGT ou mesmo uma combinação das mesmas. A seguir, explicam-se sucintamente:

Diagnóstico genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-A)

Em pacientes com indicação para analisar alterações cromossómicas numéricas, a análise utilizada será a PGT-A (Teste Genético Pré-implantacional para aneuploidia). Esta técnica permite determinar o número de cópias de cada um dos 23 pares de cromossomas presentes nas amostras de pré-embriões e identificar, tanto os pré-embriões negativos para aneuploidia cromossómica (sem alteração do número de cromossomas), como os positivos para aneuploidia (com alteração do número de cromossomas) (aneuploides). Foi demonstrado que o PGT-A deteta todas as aneuploidias cromossómicas completas e certas aneuploidias segmentares. Além disso, podem ser detetadas algumas anomalias que envolvem um conjunto completo de 23 cromossomas extra ou em falta (triploidia ou haploidia). O PGT-A será realizado através de um método denominado de NGS (Next Generation Sequencing), através da plataforma PGTseq. A biopsia embrionária será realizada na fase de blastocisto.

Em algumas ocasiões será necessária a análise combinada de uma doença monogénica e aneuploidias, nestes casos, será realizada a biopsia

¹ Em países como a Espanha, a legislação refere-se aos embriões in vitro com menos de 14 dias de desenvolvimento como "pré-embriões", enquanto noutros países a legislação os define como "embriões" a partir do momento da fecundação, sem fazer esta distinção. Para efeitos do teste de diagnóstico genético pré-implantação, não há diferença, uma vez que a biópsia para obtenção da amostra é efectuada entre os dias 5 e 7 após a fecundação.

do blastocisto e os dois tipos de análise podem ser realizados na mesma biopsia.

Diagnóstico genético pré-implantacional para alterações cromossómicas estruturais (PGT-SR)

Nos pacientes em que a indicação é uma alteração cromossómica estrutural, como translocações ou inversões cromossómicas, o PGT-SR (Teste Genético Pré-implantacional para reorganizações estruturais) é usado para ajudar a identificar pré-embriões normais/equilibrados no que diz respeito aos fragmentos de cromossomas envolvidos na reorganização. A biopsia embrionária será realizada na fase de blastocisto. Como no caso do PGT-A, o PGT-SR será realizado utilizando a NGS, com a plataforma PGTseq.

O número de cópias dos restantes cromossomas não afetados pelo rearranjo também é analisado, ou seja, para além dos cromossomas afetados pela alteração estrutural, o resto do conjunto cromossómico também é analisado para a deteção de aneuploidia.

Diagnóstico genético pré-implantacional para doenças monogénicas (PGT-M)

Nos pacientes em que a indicação é uma doença monogénica, o PGT-M (Teste Genético Pré-implantacional para doenças monogénicas) é uma técnica de diagnóstico molecular que tenta ajudar a identificar pré-embriões que são geneticamente normais em relação à doença específica que se está a analisar, permitindo distingui-los dos que estão afetados. O PGT-M deve ser efetuado pelo método *PGTseq-M* ou, em alternativa, pelo *Karyomapping*, juntamente com o estudo da(s) mutação(ões) familiar(es), sempre que possível. A biopsia embrionária será realizada na fase de blastocisto. A análise cromossómica PGT-A, que é realizada como complemento da PGT-M, destina-se a revelar embriões que têm um número incorreto de cromossomas nas suas células.

E. Transferência pré-embriónica. A equipa médica do centro decidirá que pré-embriões serão transferidos para a paciente, após considerar a constituição cromossómica e/ou genética e a viabilidade dos pré-embriões.

V. RESULTADOS

Os resultados dos testes e os ensaios genéticos devem ser interpretados no contexto dos resultados de outros testes laboratoriais, do historial familiar e de outros dados clínicos. Recomenda-se o aconselhamento genético para discutir as implicações dos resultados destes testes.

Apesar da elevada fiabilidade do PGT, a técnica tem limitações inerentes. Por conseguinte, em qualquer gravidez obtida após PGT, há indicação para efetuar um estudo pré-natal de confirmação, uma vez que o teste PGT não deve ser considerado um substituto do teste pré-natal. Recomenda-se que este ponto seja discutido com a sua equipa de medicina materno-fetal no caso de uma gravidez em curso.

A eficiência global do PGT depende, por um lado, do número de pré-embriões disponíveis, do seu grau de desenvolvimento e da eficácia do método de diagnóstico citogenético ou molecular utilizado. Além disso, quando o PGT é usado com a finalidade de detetar uma doença monogénica, o resultado final estará condicionado pelo tipo de herança do gene (recessiva ou dominante) e o número de pré-embriões saudáveis disponíveis no fim do processo.

Em geral, a média de gravidez por transferência no PGT encontra-se entre os 50% e 60%. Estas taxas dependem, em grande medida, da idade da paciente, da qualidade do embrião e das causas concomitantes que determinaram a indicação para o tratamento. As diferentes técnicas de PGT têm sido utilizadas há mais de 25 anos e não foram descritas anomalias associadas ao uso em artigos, sugerindo que o procedimento é seguro.

Os resultados possíveis nos casos PGT-A incluem:

- **Negativo:** indica que nenhuma aneuploidia cromossómica envolvendo perdas completas ou ganhos de cromossomas totais ou fragmentos de cromossomas (aneuploidia segmentar), foi detetada na amostra.
- **Positivo para aneuploidia cromossómica completa:** indica que pelo menos uma aneuploidia cromossómica total (perda ou ganho de um cromossomo inteiro) foi detetada na amostra. Um resultado positivo também pode indicar que foi detetada haploidia ou triploidia na amostra. Os detalhes sobre a anormalidade/anormalidades específicas identificadas estão incluídos na tabela de resultados. Tais embriões são considerados de elevado risco em termos de falha no implante, de aborto espontâneo ou de nascimento de uma criança com anomalia cromossómica.
- **Positivo para aneuploidia segmentar completa:** indica que foi detetada a perda ou ganho de um ou mais fragmentos cromossómicos na amostra. Os detalhes relativos à anormalidade(s) específicas identificadas estão incluídos na tabela de resultados. O significado de uma aneuploidia segmentar não é completamente compreendido. Os estudos indicam que quando os embriões com aneuploidia segmentar são transferidos, há uma menor probabilidade de implantação e de nascimento com vida. No entanto, alguns estudos também demonstraram que alguns embriões com aneuploidias segmentares podem resultar numa gravidez e num feto cromossomicamente normal. A probabilidade de uma aneuploidia segmentar estar presente no feto é atualmente desconhecida e não pode ser prevista a partir de uma amostra de biópsia do trofocotoderma (Girardi et al., 2020 PMID: 32220293). Num estudo interno em que foram efetuadas múltiplas biópsias a embriões, uma aneuploidia segmentar observada numa amostra de biópsia inicial também podia ser detetada em 50% das amostras de rebiópsia (Kim et al., PMID: 34980428).
- **Sem resultado:** indica que o teste não conseguiu produzir um resultado. Existem várias razões possíveis pelas quais uma amostra pode não produzir um resultado, incluindo a presença de contaminação, falha de amplificação ou qualidade abaixo do ideal de ADN na amostra sujeita a biópsia, levando a resultados de PGT-A de baixa qualidade que não podem ser interpretados de forma confiável.

O estado cromossómico de quaisquer embriões sem resultado é desconhecido. Recomenda-se uma nova biópsia, desde que a qualidade do embrião o permita, para obter informações sobre o estado cromossómico desses embriões.

Os resultados possíveis nos casos de PGT-SR incluem:

- **Negativo/Equilibrado:** os pré-embriões em que se prevê um número normal de cromossomas (46,XX ou 46,XY) ou um reordenamento cromossómico equilibrado na amostra da biópsia (uma vez que a tecnologia utilizada não permite que estes dois estados sejam diferenciados).
- **Positivo:** os pré-embriões nos quais se prevê um número anormal de cromossomas na amostra da biópsia. Trata-se de pré-embriões para os quais foi determinado um risco elevado de anomalia cromossómica.
- **Positivo/Desequilibrado:** um pré-embrião que herdou a anomalia cromossómica estrutural em desequilíbrio. Nestes pré-embriões, são identificados os ganhos e/ou perdas de fragmentos cromossómicos relacionados com a alteração estrutural de que o/a paciente é portador/a.
- **Sem resultado:** refere-se a uma falha na amplificação do ADN ou a resultados inconclusivos. Nestes casos, recomenda-se uma nova biópsia para poder enviar outra amostra para análise, desde que a qualidade pré-embriónica o permita.

Os resultados possíveis nos casos de PGT-M incluem:

- **Negativo:** pré-embriões que não se espera que tenham herdado a alteração genética associada à condição monogénica. Além disso, não foram identificadas alterações cromossómicas.
- **Positivo:** pré-embriões que se espera que tenham herdado a alteração genética associada à condição monogénica. Os embriões com anomalias cromossómicas também são incluídos nesta categoria.
- **Portador:** pré-embriões que se espera que sejam portadores saudáveis da doença monogénica em estudo. Aplicar-se-ia a doenças autossómicas recessivas e a doenças recessivas ligadas ao cromossoma X. Além disso, não foram identificadas alterações cromossómicas.
- **Sem resultado:** refere-se a uma falha na amplificação do ADN ou a resultados inconclusivos. Nestes casos, recomenda-se uma nova biópsia para poder enviar outra amostra para análise, desde que a qualidade pré-embriónica o permita.
- **Não informativo:** indica que o genótipo do embrião testado foi inconclusivo. A ocorrência de um evento de recombinação entre o gene mutante e os polimorfismos associados pode levar a um resultado PGT-M inconclusivo, comprometendo a exatidão do teste. O estatuto genético de um embrião com um resultado não informativo permanece desconhecido. Nestes casos, não é aconselhável efetuar uma nova biópsia.

VI. LIMITAÇÕES DO PGT. OS DENOMINADOS PRÉ-EMBRIÕES “NÃO INFORMATIVOS”. DESCOBERTAS ACIDENTAIS

Limitações comuns a todos os testes PGT (PGT-A, PGT-SR, PGT-M)

É fundamental evitar relações sexuais desprotegidas desde 15 dias antes da recolha dos óvulos até ao teste de gravidez, que é efetuado cerca de duas semanas após a transferência dos embriões para o útero. As relações sexuais durante este período podem levar a que um embrião não testado produza uma gravidez natural, invalidando qualquer resultado do PGT.

O PGT minimiza a possibilidade de transferir pré-embriões portadores da alteração cromossómica em estudo. Como qualquer técnica de diagnóstico médico, existe uma margem de erro do teste, que, no PGT, ronda os 1-2% de possibilidade teórica de erro diagnóstico no estado genético do pré-embrião. Por conseguinte, em qualquer gravidez obtida após PGT, há indicação para efetuar um estudo pré-natal de confirmação, uma vez que o teste PGT não deve ser considerado um substituto do teste pré-natal. Recomenda-se que este ponto seja discutido com a sua equipa de Medicina Materno-Fetal no caso de uma gestação em evolução.

Embora seja altamente improvável, existe a possibilidade de uma amostra de biópsia se perder ou ficar danificada em algum momento na clínica, no transporte ou no laboratório. Nestes casos, não pode ser emitido qualquer relatório de resultados e é necessária uma nova biópsia do embrião, desde que a qualidade do pré-embrião o permita.

Como qualquer outra técnica laboratorial, o PGT pode ser afetado por erros que podem comprometer o resultado obtido. As fontes habituais destes erros estão associadas a: erro humano durante a recolha e o processamento das amostras, erros nos equipamentos e materiais de laboratório, contaminação das amostras por outras células ou material genético externo, ou incumprimento das condições pré-analíticas estabelecidas para garantir a validade dos resultados obtidos.

O PGT não garante a ocorrência de uma gravidez ou a produção de uma criança saudável (livre de todos os defeitos genéticos ou não genéticos).

Uma vez que o PGT não testa todos os tipos de anomalias cromossómicas ou genéticas, não pode excluir a possibilidade de um embrião poder ter outros tipos de anomalias genéticas e/ou defeitos congénitos. Na população em geral, existe um risco de 3-5% de uma criança nascer com uma malformação congénita ou deficiência intelectual devido a causas genéticas e/ou não genéticas. A utilização do PGT não reduz este risco.

Existe a possibilidade de não ser possível obter um resultado de uma amostra de biópsia, que será classificada como “sem resultado”. Isto

pode acontecer se as células retiradas do embrião contiverem ADN degradado, bem como devido a outras limitações técnicas. Esta situação afeta normalmente menos de 5% das amostras. Se o resultado final for “não informativo” ou “falha de amplificação”, a equipa médica irá aconselhá-lo a não transferir os pré-embriões para o útero. Nestes casos, será indicada uma nova biopsia do pré-embrião, se a sua qualidade assim o permitir.

Os resultados do PGT podem indicar um número intermédio de cromossomas, um resultado também conhecido como “embriões em mosaico”. O mosaicismo refere-se a uma combinação de células cromossomicamente normais e anormais numa única amostra de biópsia do pré-embrião. As biópsias de embriões nesta categoria têm pelo menos um cromossoma completo ou um segmento de um cromossoma que se enquadra na gama do mosaico. A Juno Genetics não comunica por rotina a presença de mosaicismo numa biópsia. De acordo com os dados científicos atuais, estes embriões têm a mesma capacidade de implantação e gerar um recém-nascido vivo que um embrião sem mosaicismo, pelo que é considerado uma descoberta secundária de significado incerto. Em qualquer caso, a decisão de comunicar o mosaicismo será tomada pela equipa médica, solicitando à Juno Genetics a comunicação de pré-embriões em mosaico.

No entanto, a recomendação clínica final quanto à seleção dos pré-embriões a serem transferidos para o útero será da responsabilidade da equipa médica.

Limitações comuns dos testes PGT-A e PGT-SR

Este teste não procura quaisquer condições hereditárias/genéticas ou não genéticas na história familiar de uma pessoa.

No PGTseq-A e no PGTseq-SR, são analisados todos os 23 pares de cromossomas e é detetada a maioria das anomalias do número de cópias ou a perda de um conjunto completo de cromossomas (haploidia completa), embora não seja possível detetar certos tipos de anomalias, como algumas formas de poliploidia (por exemplo, tetraploidia, como 92,XXXX).

Outra classe de anomalias que podem não ser detetadas está relacionada com perdas ou duplicações de pequenos fragmentos de cromossomas, denominados de anomalias segmentares. Em geral, as aneuploidias segmentares inferiores a 3 Mb não são detetadas; no entanto, os limites de deteção das aneuploidias segmentares variam consoante o cromossoma e a qualidade da amostra embrionária. A probabilidade de aneuploidia segmentar estar presente no feto não pode ser prevista.

Também não é possível garantir a deteção de desordens monoparentais, que consistem no facto de ambos os conjuntos de cromossomas virem do mesmo progenitor em vez de vir um do pai e outro da mãe.

A plataforma utilizada nos PGTs (PGTseq) foi validada utilizando amostras de embriões gerados por Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). A utilização da inseminação convencional pode aumentar o risco de contaminação por fontes maternas ou paternas. Se houver contaminação não detetada, pode dar origem a um falso negativo ou a um falso positivo.

A plataforma PGTseq não consegue detetar todas as aneuploidias segmentares ou variantes do número de cópias (CNV). Um resultado “Negativo” não elimina o risco de aneuploidia segmentar. Recomenda-se que os pacientes se reúnam com um conselheiro genético e discutam a possibilidade de um diagnóstico pré-natal confirmatório. A maioria das variantes do número de cópias (CNV) identificadas no período pré-natal e pós-natal não serão detetadas pelo PGT-A, uma vez que se encontram abaixo do limite de deteção.

Os pontos de rutura (*breakpoints*) das aneuploidias segmentares não são exatos utilizando PGTseq. É possível que o segmento do cromossoma apagado/duplicado seja mais pequeno ou maior do que o indicado no relatório PGT-A e PGT-SR. Dada esta limitação, a Juno Genetics não efetua uma classificação do significado clínico da aneuploidia segmentar.

Ocasionalmente, os resultados do PGT-A e do SR podem ser indicativos de uma anomalia cromossómica de origem hereditária num dos parceiros, como um rearranjo cromossómico parental ou material cromossómico extra/ausente. Este tipo de resultado é considerado uma descoberta accidental. Se os resultados sugerirem uma anomalia cromossómica parental, este resultado será comunicado aos pacientes. Com estes resultados, podem ser necessários testes genéticos adicionais.

Limitações específicas do teste PGT-SR

Embora as perdas e duplicações de fragmentos cromossómicos possam normalmente ser detetadas nos pré-embriões, não é possível distinguir os pré-embriões que têm uma forma equilibrada de rearranjo (a mesma situação do progenitor portador do rearranjo) daqueles que têm um conjunto de cromossomas completamente normal. Isto porque, nestas duas situações, a quantidade de material cromossómico é a mesma.

A exatidão do PGT-SR depende da informação genética fornecida à Juno Genetics nos registos médicos e relatórios de testes genéticos realizados anteriormente. As informações fornecidas à Juno Genetics serão avaliadas para determinar se o método PGTseq-SR pode detetar os produtos desequilibrados derivados do rearranjo. A definição incorreta dos pontos de rutura (*breakpoints*) cromossómicos e/ou erros na informação do historial familiar fornecida à Juno Genetics podem afetar a capacidade do teste PGT-SR para detetar os produtos de rearranjos desequilibrados.

O PGTseq-SR só poderá detetar os produtos desequilibrados do rearranjo cromossómico específico nos registos fornecidos à Juno Genetics. A exatidão na deteção de produtos de rearranjos desequilibrados é >98%, assumindo que a informação do cariótipo fornecida à Juno Genetics é exata.

Este teste reduz, mas não elimina, o risco de rearranjos desequilibrados em embriões identificados como “negativos/equilibrados”.

Limitações específicas do teste PGT-M

Os procedimentos efetuados para o PGT-M centram-se na identificação de doenças genéticas hereditárias específicas, dependendo da razão para a indicação do teste. De qualquer forma, em alguns casos, a técnica usada para o PGT-M permite detetar informações relacionadas com o estado cromossómico do pré-embrião. Esta informação será fornecida aos pacientes, desde que esteja disponível. Anomalias cromossómicas ocorrem com frequência no pré-embrião humano e têm o potencial de provocar uma falha de implantação ou um aborto. No entanto, a recomendação clínica final quanto à seleção dos pré-embriões a serem transferidos para o útero será da responsabilidade da equipa médica.

Este teste não exclui a possibilidade de outras variantes no gene em estudo, incluindo variantes *de novo*.

O teste PGT-M utilizado foi especificamente concebido para analisar a região/gene de interesse indicado no pedido de teste. Não serão estudados outros genes/regiões.

Estima-se que a exatidão do PGT-M para a deteção de uma doença causada por uma mutação num único gene seja de, pelo menos, 95%, dependendo da metodologia utilizada. No entanto, é importante notar que o risco de uma criança/gravidez afetada após a transferência de um pré-embrião previsivelmente “normal” ou “portador” não é zero. A intenção do teste não é garantir uma gravidez ou um nascimento não afetado, mas sim reduzir o risco de um pré-embrião afetado ser transferido para o útero. Apesar da elevada fiabilidade do teste PGT-M, existem limitações inerentes a esta técnica. Por conseguinte, há indicação para efetuar um estudo pré-natal de confirmação, uma vez que o teste PGT não deve ser considerado um substituto do teste pré-natal. Recomenda-se que este ponto seja discutido com a sua equipa de Medicina Materno-Fetal no caso de uma gestação em evolução.

O uso da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) como método de fecundação é muito recomendável nos casos de PGT-M, já que auxilia a reduzir o risco de contaminação do ADN causada por espermatozoides. Se a contaminação estiver presente mas não for detetada, pode ocorrer um erro de diagnóstico.

VII. ALTERNATIVAS À TÉCNICA DE PGT

- Gravidez natural seguida de diagnóstico pré-natal, desde que o casal considere a possibilidade de interrupção voluntária da gravidez se forem detetadas anomalias no feto.
- Uso de gametas (ovócitos ou sémen) de um doador, dependendo do portador da doença.
- Adoção legal

VIII. INFORMAÇÃO ECONÓMICA

Os preços e as condições aplicáveis no centro para estes testes, se for caso disso, serão indicados no centro onde está a ser tratado.

O laboratório da JUNO não trata diretamente os casos de PGT para os pacientes, pelo que não pode, em caso algum, fornecer-lhe uma estimativa ou um custo aproximado para este serviço.

IX. ASPETOS LEGAIS GERAIS RELACIONADOS COM A REPRODUÇÃO ASSISTIDA E ASPETOS INDIVIDUAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRÉ-IMPLANTACIONAL

A amostra biológica, juntamente com os dados pessoais necessários para a prestação do serviço, será enviada para análise para as instalações da Juno Genetics España, S. L., no Parque tecnológico de Paterna (46980), Valência, Espanha, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edifício A, segundo piso, espaços A-1-2 e A-2-2. A análise genética da amostra será realizada de acordo com o estabelecido na legislação espanhola de aplicação, principalmente a Lei 14/2006, sobre técnicas de Reprodução Humana Assistida e a Lei 14/2007, de Investigação Biomédica.

Não obstante o acima exposto, informamos que no caso de ocorrer qualquer impedimento temporário, ou incidente neste laboratório que possa atrasar o resultado do seu teste (por exemplo: avaria no equipamento de análise genética, paragens técnicas de manutenção, interrupções no fornecimento de meios, etc.), a fim de prestar o serviço comprometido e obter o resultado da análise no menor tempo possível, a sua amostra e os seus dados pessoais, necessários para a prestação do serviço serão enviados para o Laboratório da Juno Genetics Ltd., Winchester House, Oxford Science Park, Oxford, OX4 4GB, Reino Unido, sem qualquer custo adicional. Se for este o caso, o resultado da análise da sua amostra emitido por este laboratório, que terá realizado o teste em conformidade com as disposições da *Human Tissue Act* de 2004, constará no relatório que lhe for fornecido.

No caso de alguns ou todos os testes não poderem ser efetuados em nenhum dos laboratórios acima referidos, a Juno Genetics reserva-se o direito de efetuar as análises através de um laboratório de referência, tornando anónimos os dados pessoais e as amostras se o laboratório de referência não estiver localizado na UE ou noutro país com um nível equivalente de segurança de proteção de dados. Este facto será indicado no relatório final a ser emitido.

De qualquer forma, será aplicado o Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina de 1997 (Convenção de Oviedo sobre Direitos Humanos e Biomedicina de 1997), relevante na medida em que limita o diagnóstico médico e a investigação de condições genéticas, apenas quando o indivíduo recebe o aconselhamento genético apropriado.

No caso de a realização deste teste ter sido indicada a partir de um país diferente de Espanha, o profissional ou a clínica que solicitar o teste será responsável por se certificar de que tanto o teste em si como a sua aplicação no caso concreto estão de acordo com o estipulado na sua

regulamentação nacional ou regional, bem como por informar o sujeito do teste de qualquer questão particularmente relevante que essa legislação contemple.

X. PRIVACIDADE DE DADOS, ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO PARA O ESTUDO DE AMOSTRAS

A privacidade dos pacientes e dos doadores é prioritária para a Juno Genetics. Todas as informações pessoais e os resultados genéticos são estritamente confidenciais. As únicas pessoas que podem aceder a esta informação são o pessoal da clínica de reprodução, do laboratório da Juno Genetics que analisa a amostra e as autoridades competentes, se as leis da jurisdição aplicável assim o exigirem.

De acordo com o atual regulamento de proteção de dados Regulamento EU2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e às leis nacionais de proteção de dados, como a Lei Orgânica 3/2018, de 5 de dezembro, sobre Proteção de Dados Pessoais e a garantia dos direitos digitais aplicável em Espanha, e se for o caso, a *Data Protection Act* (Lei de Proteção de Dados) de 2018 do Reino Unido, tem o direito ao exercício, se desejar, de aceder, retificar, suprimir e revogar os consentimentos prestados, de exercer o seu direito à limitação do tratamento, à portabilidade e de não ser objeto de uma decisão baseada unicamente no tratamento automático dos seus dados no seguinte endereço postal:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valência, Espanha, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edifício A, segundo piso, espaços A-1-2 e A-2-2 (caso a análise seja realizada neste laboratório).
- Juno Genetics Ltd., Winchester House, Oxford Science Park, Oxford, OX4 4GB, Reino Unido (caso a sua análise seja realizada neste laboratório devido a circunstâncias excecionais indicadas no presente documento).
- E em ambos os casos para o endereço do DPO da Juno Genetics: Juno.DPO@junogenetics.com

Os dados pessoais apenas serão tratados para as seguintes finalidades: (1) cumprir as obrigações decorrentes da prestação dos serviços solicitados (legitimidade baseada no art. 6.1, alínea b, e no art. 9.2, alínea h, do RGPD); (2) rever e assegurar a qualidade dos serviços prestados (auditorias internas, controlos de qualidade, estudos de validação do laboratório cuja legitimidade se baseia no art. 6.1, alínea f, do RGPD); (3) fins educativos/formação, sujeitos em qualquer momento ao anonimato antes da utilização, tornando impossível a identificação do paciente em questão; (4) fins de investigação, publicações científicas e apresentações, sujeitos em qualquer momento ao anonimato aplicado previamente, assegurando assim que a identificação do indivíduo não seja possível. A investigação será efetuada em conformidade com o Regulamento Geral de Proteção de Dados e com as leis nacionais de proteção de dados; (5) dar uma resposta personalizada às dúvidas levantadas ou sugestões do paciente solicitante do exame e verificar se o exame foi realizado corretamente e se foram resolvidas quaisquer preocupações (legitimidade baseada no art. 6.1, alínea b, do RGPD); e (6) acompanhar os pacientes no futuro para obter opiniões sobre o serviço recebido (legitimidade baseada no art. 6.1, alínea f, do RGPD). Os dados serão armazenados durante um período mínimo de cinco anos, a menos que as leis locais da jurisdição competente indiquem o contrário. Por fim, informamos que, caso sinta que os seus direitos de proteção de dados não foram respeitados, pode apresentar uma queixa à Autoridade de Controlo competente em matéria de Proteção de Dados.

Para além do que foi mencionado anteriormente, a Juno Genetics entregará os resultados dos seus testes somente ao seu médico, a menos que nos especifique por escrito (ou uma pessoa legalmente autorizada a agir em seu nome), ou se for exigido por um tribunal de justiça.

Destinatários dos dados

A fim de melhorar a investigação e o desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida, outros centros ou entidades que integram o grupo, podem aceder aos dados pessoais e genéticos, nos casos em que a informação derivada dos testes realizados possa ser utilizada em estudos clínicos por qualquer uma destas entidades, em conformidade com as disposições do Regulamento Geral de Proteção de Dados e das legislações nacionais sobre a proteção de dados. Nesse sentido, é informado de que quaisquer dados que possam revelar a sua identidade pessoal e/ou a da sua família serão anónimos, sendo tratados de forma absolutamente confidencial e apenas para fins de investigação e de desenvolvimento relacionados com os serviços prestados pelo grupo, implementando as medidas de segurança necessárias para garantir a segurança e confidencialidade dos seus dados.

No que diz respeito à comunicação de dados para fins de investigação e de desenvolvimento:

- SIM, quero que a Juno Genetics partilhe as minhas informações para fins de investigação e de desenvolvimento
- NÃO, não quero que a Juno Genetics partilhe as minhas informações para fins de investigação e de desenvolvimento

XI. AUTORIZAÇÃO PARA USAR AMOSTRAS EXCEDENTES OU DESCARTADAS PARA A OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE NOVOS TESTES

É importante para a Juno Genetics poder utilizar as amostras que sobram ou que são descartadas para otimizar ou validar novos testes e desenvolver novas metodologias de análise, incluindo novas tecnologias baseadas no desenvolvimento de aplicações de Inteligência Artificial, para que estes desenvolvimentos e melhorias possam ajudar futuros casais, como no seu caso. Somente se estivermos autorizados a usar estas

amostras para este fim, usaremos as mesmas cega e anonimamente, de modo que não seja possível informar de quaisquer descobertas. Isso seria feito apenas no laboratório da Juno Genetics.

Os resultados clínicos, as informações e os dados brutos podem ser revistos e/ou reanalisados para futuras publicações e apresentações científicas. Estes dados serão sempre sujeitos a uma anonimização prévia, garantindo assim que, em nenhuma circunstância, será possível identificar a pessoa em causa. Todo o tratamento e processamento será efetuado em conformidade com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados e as leis nacionais de proteção de dados.

Compreendo também que a Juno Genetics pode utilizar as informações resultantes para a publicação científica dos resultados e para a apresentação dos mesmos, depois de tornar anónimas quaisquer informações pessoais.

Compreendo e concordo que, uma vez que todas as informações terão sido previamente anonimizadas, não poderei, nem agora nem no futuro, aceder a novos resultados ou descobertas, nem poderei retirar qualquer benefício financeiro das publicações e apresentações e não serei compensado por produtos desenvolvidos em resultado das mesmas.

XII. DEPOIS DE TER LIDO E COMPREENDIDO O ANTERIORMENTE CITADO, FICAMOS INFORMADOS SOBRE:

- Fui informado de que não sou obrigado a submeter-me a esta análise genética, pelo que consinto a sua realização de forma livre e voluntária.
- A indicação, procedimento, probabilidade de sucesso, limitações, riscos e complicações do programa de diagnóstico Pré-implantacional proposto.
- Os resultados dos meus testes podem ter implicações para outros membros da minha família. Reconheço que os meus resultados podem, por vezes, ser utilizados para prestar cuidados médicos adequados a terceiros. Isto pode ser feito discutindo-o comigo, ou de forma a que eu não me identifique pessoalmente neste processo.
- Que os procedimentos podem ser cancelados a qualquer momento durante a sua execução, seja por motivos médicos, seja a pedido da parte interessada, desde que não envolva qualquer dano para os pacientes ou para os pré-embriões viáveis produzidos.
- A prática normal nos laboratórios de testes genéticos é armazenar o ADN extraído das amostras recebidas, mesmo depois de concluído o teste em curso. A minha amostra pode ser utilizada como “controlo de qualidade” para outros testes, por exemplo, os de familiares. A metodologia de extração de ADN ou os “dados brutos” gerados podem inviabilizar a sua utilização por laboratórios terceiros.
- Tanto os resultados como o relatório do meu teste farão parte do meu processo de paciente.
- A disposição do pessoal de saúde deste centro para esclarecer qualquer aspeto da informação que não tenha sido suficientemente esclarecido.

Compreendemos as explicações que nos foram dadas numa linguagem clara e simples. No caso em que o teste foi efetuado no âmbito de um tratamento de reprodução assistida, o médico que nos atendeu na clínica onde somos pacientes permitiu-nos fazer todas as observações, esclareceu todas as dúvidas que tínhamos e explicou-nos as implicações dos possíveis resultados do teste.

Compreendemos também que, a qualquer momento e sem necessidade de dar qualquer explicação, podemos revogar o consentimento que agora damos. No entanto, tenha em atenção que, consoante o momento em que o teste for revogado, poderá ter de pagar os custos associados ao teste que já tenham sido incorridos antes da revogação. Principalmente os materiais e reagentes associados ao teste, bem como os custos de transporte das amostras.

Por conseguinte, manifestamos a nossa satisfação pelas informações recebidas e compreendemos a amplitude e os riscos do tratamento.

XIII. INFORMAÇÃO DOS PACIENTES E DO PESSOAL DE SAÚDE AUTORIZADO

PACIENTE 1	PACIENTE 2 (exceto mulher solteira)
Nome do PACIENTE 1	Nome do PACIENTE 2
Data de nascimento PACIENTE 1	Data de nascimento PACIENTE 2
Endereço do PACIENTE 1	Endereço do PACIENTE 2 (<input type="checkbox"/> Mesmo endereço que o PACIENTE 1)
Número de CC PACIENTE 1	Número de CC PACIENTE 2

Autorização:

Depois de ler o documento COMPLETO, autorizamos o pessoal da Unidade de Reprodução a realizar o programa de diagnóstico pré-implantacional proposto com os nossos pré-embriões.

Assinatura PACIENTE 1	Assinatura PACIENTE 2

Nome do PESSOAL DE SAÚDE AUTORIZADO	N.º da ordem	Data e assinatura

Declaro que:

Expliquei o conteúdo destes exames e os seus riscos, e esclareci as dúvidas e perguntas feitas pelo interessado. Além disso, comprometo-me a fornecer o aconselhamento genético posterior necessário, em função dos resultados do exame