

COD.

A ser preenchido pelo laboratório

Nome completo:	Data de nascimento:
Motivo da consulta:	
Endereço completo com CEP e Cidade:	
E-mail do paciente:	Telefone:
Nome do médico:	E-mail:
Clínica/Hospital/Laboratório	Número do Telefone:

Os dados obtidos neste estudo são confidenciais e devem ser tratados de acordo com os mais rigorosos princípios de privacidade.

1. Recebi as informações de meu médico especialista sobre a indicação, motivo, características e riscos potenciais do estudo realizado através do sequenciamento massivo (**ReproNIM[®]**) da minha amostra. Além disso, tive oportunidade de ler as informações fornecidas sobre o teste e minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Compreendo que este exame não é um exame diagnóstico. Portanto, um resultado negativo não exclui a possibilidade de ser portador de uma mutação associada com alguma doença ou condição, já que podem haver outras mutações em genes ou regiões genômicas associadas à doença, que não estão incluídas nesse teste ou não são conhecidas até o momento.
3. Compreendo o objetivo e as limitações do exame, especialmente que poderiam não ser detectadas mutações em regiões intrônicas, mutações por inserção/deleção de 20 nucleotídeos ou mais, ou pela presença de variantes pouco frequentes na região de hibridação dos oligonucleotídeos.
4. Compreendo que podem me solicitar uma nova coleta de sangue para repetir o exame ou para realizar exames adicionais.
5. Entendo que a interpretação clínica dos resultados será feita com base nas informações científicas disponíveis atualmente, nas informações clínicas fornecidas e no tipo de estudo solicitado. À medida que o conhecimento médico for avançando e forem feitas novas descobertas a interpretação dos resultados poderá mudar.
6. Compreendo que através da realização deste exame poderão ser obtidas informações genéticas do indivíduo estudado ou dos membros de sua família que poderão causar ansiedade e estresse psicológico.

Se você **NÃO DESEJA** receber estas informações, por favor, indique sua opção colocando suas iniciais aqui: _____

Ao assinar este documento, dou meu consentimento para realizar o teste **ReproNIM[®]**.

Data:

Assinatura Paciente:

Assinatura do Médico:

AUTORIZAÇÃO PARA O USO DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos podem contribuir para aumentar a capacidade analítica do teste e o estado do conhecimento atual, com o consequente benefício para novos estudos. Por isso, dou meu consentimento para que a NIMGenetics utilize minhas informações clínicas e os resultados obtidos para publicações científicas, estudos de qualidade ou bancos de dados, no âmbito da saúde. A NimGenetics garante a confidencialidade das informações. Esta autorização poderá ser anulada enviando-se uma notificação ao e-mail: nimgeneticsbrasil@nimgenetics.com.

Se você **NÃO DESEJA** que os dados obtidos sejam utilizados desta maneira, indique sua opção colocando suas iniciais aqui: _____

ReproNIM[®] INFORMAÇÃO

O objetivo do **ReproNIM[®]** é determinar se algum dos membros do casal biológico é portador de alterações no DNA associadas com o desenvolvimento de uma doença genética autossômica recessiva ou recessiva ligada ao X. As doenças genéticas autossômicas recessivas ocorrem devido a presença de alterações no DNA (também conhecidas como variantes ou mutações) nas duas cópias de um gene. Isto indica que tanto a mãe como o pai podem transmitir variantes no mesmo gene para seu filho(a) que poderá desenvolver uma doença. Uma alteração recessiva em um gene pode ser transmitida através de diferentes gerações de uma família sem ser identificada. Os indivíduos saudáveis que apresentam a variante em seu DNA, são denominados portadores. O casal de portadores tem uma probabilidade, em cada gestação, de 1 para 4 (25%) dos filho(a)s desenvolverem uma doença genética autossômica recessiva associada à alterações em homocigose no gene afetado, ou seja, a presença dos dois alelos do gene mutados.

As doenças recessivas ligadas ao X são causadas pela presença de mutações em uma das duas cópias de um gene localizado no cromossomo X. Como o gene só produz doença se ambos os alelos forem afetados, a mulher que possui dois cromossomos X será apenas portadora. Quando esta alteração no cromossomo X é transmitida para o filho homem que só tem um cromossomo X, será suficiente para manifestar a doença. As mulheres portadoras têm uma probabilidade de 1 para 2 (50%) de que seus filhos do sexo masculino manifestarem a doença genética recessiva ligada ao X. As filhas mulheres podem receber a mutação em um dos cromossomos X e se tornarem portadoras também, podendo transmitir o gene para futuras gerações.

ReproNIM[®] é realizado para identificação da expansão de trincas no gene *FMR1* associadas a síndrome do X-Frágil e 4159 mutações responsáveis por 129 doenças monogênicas (causadas por alteração em um único gene) com padrão de herança autossômico recessivo ou ligado ao X (Anexo I). As doenças monogênicas são pouco frequentes, mas globalmente todas elas apresentam uma alta prevalência. Estas doenças se caracterizam habitualmente por quadros clínicos graves e irreversíveis. A seleção das doenças genéticas incluídas neste teste foi realizada com base na incidência, utilidade clínica e recomendações do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) e do Comitê Genético do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG).

O sequenciamento massivo **ReproNIM[®]** é realizado a partir do ácido desoxirribonucléico (ADN) extraído e purificado da amostra de sangue coletada. **ReproNIM[®]** utiliza uma plataforma de sequenciamento massivo baseada na captura de regiões exônicas. A análise bioinformática informará a presença de alterações patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes selecionados, associados às síndromes genéticas listadas no Anexo I. Adicionalmente outras técnicas moleculares especiais são aplicadas para 6 genes: Gap-PCR para detectar deleções nos genes *HBA1/HBA2*, long-PCR para detectar inversões nos introns 1 e 22 do gene *F8*, qPCR para identificar alterações no número de cópias do éxon 7 do gene *SMN1*, sequenciamento pelo método Sanger para as mutações c.1226A>G, c.115+- 1G>A, c84dupG e c.1448T>C do gene *GBS* e TP-PCR para quantificar a expansão de trincas CGG no gene *FMR1* (somente portadoras do sexo feminino).

A interpretação clínica dos resultados se baseia na informação científica disponível atualmente, informação clínica detalhada e o tipo de estudo solicitado. Os resultados serão encaminhados ao médico solicitante que realizará sua interpretação. Se necessário, o médico lhe dará a informação sobre o significado clínico dos resultados, seguimento e aconselhamento genético. Se em qualquer um dos membros do casal for identificada uma situação de portador de uma mutação associada a uma doença monogênica incluída neste exame, o médico solicitante deverá ser consultado para informar sobre a condição genética e as implicações do resultado, com base no conhecimento atual sobre o gene e/ou variante identificada.

Se forem identificadas mutações cuja associação com a doença está caracterizada, o resultado obtido será conclusivo. É importante entender que este teste NÃO é um exame diagnóstico. Um resultado negativo, portanto, não descarta a possibilidade de que você seja portador de uma mutação associada com alguma das doenças ou condições que foram testadas, considerando que podem haver outras mutações em genes ou regiões genômicas associadas à doença, que não estão incluídas nesse teste ou não são conhecidas até o momento.

Mediante a realização do exame pode-se obter informações genéticas que tenham implicações tanto para você como para outros membros de sua família. No entanto, esta informação poderá causar ansiedade e estresse psicológico. Portanto, deve-se verificar com seu médico se este exame é adequado a você.

Um resultado positivo implica que foi identificada uma mutação em um gene associado a uma das doenças recessivas monogênicas incluídas nesse teste. O informe com um resultado positivo incluirá uma breve descrição clínica da condição médica associada.

Um resultado negativo implica que não foi identificada nenhuma mutação nas regiões genéticas analisadas. Este resultado significa uma redução significativa na probabilidade de ter uma alteração genética associada com uma das doenças monogênicas incluídas no teste, contudo não exclui a chance. Podem haver outras mutações em genes ou regiões genômicas associadas à doença, que não estão incluídas nesse teste ou não são conhecidas até o momento. Será solicitada uma nova amostra se a amostra obtida não resultar em ótima qualidade ou quantidade e, se for necessário complementar o diagnóstico realizando outros testes genéticos.

Os resultados estarão disponíveis em 45 dias úteis desde a confirmação da qualidade do DNA. Em casos excepcionais, este período poderá se prolongar devido a diferentes causas metodológicas. O relatório relativo ao exame será enviado, de forma criptografada ao médico solicitante, para que seja explicado em uma consulta. Em alguns casos, seu médico poderá lhe recomendar que consulte um geneticista clínico em função dos resultados.

Os excedentes da amostra (DNA) serão armazenados durante um período máximo de 5 anos, para que possam ser utilizados caso seja necessário repetir o estudo para confirmação do diagnóstico. O material gerado com o DNA obtido das amostras, denominado biblioteca genômica, será destruído depois de um ano (lei 14/2007).

Limitações dos testes

ReproNIM[®] permite a detecção de troca de um único nucleotídeo e inserções/deleções inferiores a 20 pares de bases nos éxons ou regiões de *splicing*. Algumas mutações em íntrons e regiões promotoras também estão incluídas.

Esta tecnologia não permite a identificação de alguns tipos de mutações denominadas grandes deleções ou duplicações, translocações, inversões, alterações em ploidia, dissomias uniparentais, alterações epigenéticas, mosaicismos ou mutações **de novo** no tecido germinativo. Também não serão detectadas variantes no DNA não codificante, DNA mitocondrial, pseudogenes, expansões repetitivas de trinucleótidos (exceto no gene *FMR1*, associado com a síndrome do X-frágil).

A fidelidade do teste pode ser comprometida por qualquer procedimento que implique na entrada de DNA exógeno no sangue do paciente como, transfusões sanguíneas ou transplante de medula óssea.

Existem regiões do exoma, cujas características não permitem determinar com exatidão as alterações na sequência. Sendo assim, em casos excepcionais, a presença de variantes pouco frequentes na sequência de DNA poderão dificultar ou impedir a obtenção de um número suficiente de sequências amplificadas, dificultando a obtenção de um resultado confiável para essa região do genoma (alelo *drop-out* seletivo). Adicionalmente, as regiões homopoliméricas de 9 ou mais nucleotídeos ou as regiões de elevada complexidade não podem ser sequenciadas com precisão, mediante a metodologia aplicada.

A presença de mosaicismos germinativo ou tecido específico podem determinar que este estudo não seja conclusivo.

Quando o número de cópias do gene *SMN1* é normal, ou seja, duas, o teste não poderá identificar se as cópias estão em *cis* ou *trans*, podendo mascarar um estado de portador de deleções no éxon 7 do *SMN1* em casos excepcionais.

ANEXO 1

DOENÇAS	OMIM	GENE	OMIM GENE
Acidemia glutárica I	231670	GCDH	608801
Acidúria metilmalônica causada por deficiência de metilmanoil-CoA mutase	251000	MUT	609058
Acidúria metilmalônica e homocistinúria tipo Cb1C	277400	MMACHC	609831
Acidúria metilmalônica e homocistinúria tipo Cb1D	277410	MMACHD	611935
Acidúria metilmalônica tipo cblA	251100	MMAA	607481
Acidúria metilmalônica tipo cblB	251110	MMAB	607568
Albinismo ocular tipo I	300500	GPR143	300808
Albinismo oculocutâneo tipo IA	203100	TYR	606933
Albinismo oculocutâneo tipo II	203200	OCA2	611409
Albinismo oculocutâneo tipo III	203290	TYRP1	115501
Albinismo oculocutâneo tipo IV	606574	SLC45A2	606202
Albinismo oculocutâneo tipo VI	113750	SLC24A5	609802
Albinismo oculocutâneo tipo VII	615179	C10orf11	614537
Alfa B manosidose	248500	MAN2B1	609458
Alfa talassemia	604131	HBA1/HBA2	141800/141850
Amaurose congênita de Leber 10	611755	CEP290	610142
Anemia de Fanconi grupo A	227650	FANCA	607139
Anemia de Fanconi grupo C	227645	FANCC	613899
Anemia falciforme	603903	HBB	141900
Aspartilglicosaminúria	208400	AGA	613228
Ataxia com deficiência seletiva de vitamina E	277460	TTPA	600415
Ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay	270550	SACS	604490
Atrofia muscular espinal	253300	SMN1	600354
Beta talassemia	613985	HBB	141900
Cistinose nefropática	219800	CTNS	606272
Colestase intra-hepática progressiva familiar, tipo 2	601847	ABCB11	603201
Deficiência combinada do hormônio pituitário 2	262600	PROP1	601538
Deficiência congênita de protrombina	613679	F2	176930
Deficiência da 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase III	264300	HSD17B3	605573
Deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase 1	210200	MCCC1	609010
Deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase 2	210210	MCCC2	609014
Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de cadeia curta	201470	ACADS	606885
Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de cadeia média	201450	ACADM	607008
Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa	201475	ACADVL	609575
Deficiência de alfa1-antitripsina	613490	SERPINA1	107400
Deficiência de antritrombina III	613118	SERPINC1	107300
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	300908	G6PD	305900
Deficiência de metilmalonil-CoA epimerase	251120	MCEE	608419
Deficiência de MTHFR	236250	MTHFR	607093
Deficiência do complexo mitocondrial III, tipo 1 nuclear	124000	BCS1L	603647
Deficiência do fator XI	612416	F11	264900
Deficiência do fator V de Leiden	227400	F5	612309
Disautonomia familiar (Síndrome de Riley-Day)	223900	IKBKAP	603722
Displasia ectodérmica 10B, tipo hipodérmica, cabelo e dentes	224900	EDAR	604095
Displasia ectodérmica hipodérmica ligada ao X	305100	EDA	300451
Distrofia muscular - distroglicanopatia (membros-cintura) tipo C5	607155	FKRP	606596
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	310200/300376	DMD	300377
Doença da urina do xarope de Bordo tipo 1A	248600	BCKDHA	608348
Doença da urina do xarope de Bordo tipo 1B	248600	BCKDHB	248611
Doença da urina do xarope de Bordo tipo 3	246900	DLD	238331
Doença de Canavan	271900	ASPA	608034
Doença de depósito do glicogênio tipo IA	232200	G6PC	613742
Doença de depósito do glicogênio tipo IB/IC	232220/232240	SLC37A4	602671
Doença de depósito do glicogênio tipo II	232300	GAA	606800
Doença de Fabry	301500	GLA	300644
Doença de Gaucher tipo 1	230800	GBA	606463
Doença de Neimann-Pick tipo A	257200	SMPD1	607608
Doença de Neimann-Pick tipo B	607616	SMPD1	607608
Doença de Neimann-Pick tipo C1	257220	NPC1	607623

DOENÇAS	OMIM	GENE	OMIM GENE
Doença de Neimann-Pick tipo C2	607625	<i>NPC2</i>	601015
Doença de Tay-Sachs	272800	<i>HEXA</i>	606869
Doença de Wilson	277900	<i>ATP7B</i>	606882
Doença granulomatosa crônica ligada ao X	306400	<i>CYBB</i>	300481
Doença policística renal autossômica recessiva	263200	<i>PKHD1</i>	606702
Encefalopatia neonatal grave	300673	<i>MECP2</i>	300005
Febre do mediterrâneo familiar	249100	<i>MEFV</i>	608107
Fenilcetonúria	261600	<i>PAH</i>	612349
Fibrose cística	219700	<i>CFTR</i>	602421
Galactosemia	230400	<i>GALT</i>	606999
Hemofilia A	306700	<i>F8</i>	300841
Hemofilia B	306900	<i>F9</i>	300746
Hiperfenilalaninemia deficiente em tetraidrobiopterina (BH4)	261640	<i>PTS</i>	612719
Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11-beta-hidroxilase	202010	<i>CYP11B1</i>	610613
Hipoplasia adrenal congênita ligada ao X	300200	<i>NR0B1</i>	300473
Hipospádia perineo escrotal pseudovaginal	264600	<i>SRD5A2</i>	607306
Imunodeficiência combinada grave ligada ao X	300400	<i>IL2RG</i>	308380
Intolerância à frutose hereditária	229600	<i>ALDOB</i>	612724
Leucodistrofia metacromática	250100	<i>ARSA</i>	607574
Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar 2	603553	<i>PRF1</i>	170280
Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar 3	608898	<i>UNC13D</i>	608897
Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar 4	603552	<i>STX11</i>	605014
Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar 5	613101	<i>STXBP2</i>	601717
Lipofuscinose ceróide neuronal 1	256730	<i>PPT1</i>	600722
Lipofuscinose ceróide neuronal 2	204500	<i>TPP1</i>	607998
Lipofuscinose ceróide neuronal 3	204200	<i>CLN3</i>	607042
Lipofuscinose ceróide neuronal 4A	204300	<i>CLN6</i>	606725
Lipofuscinose ceróide neuronal 5	256731	<i>CLN5</i>	608102
Lipofuscinose ceróide neuronal 6	601780	<i>CLN6</i>	606725
Lipofuscinose ceróide neuronal 7	610951	<i>MFSD8</i>	611124
Miopatia centronuclear ligada ao X	310400	<i>MTM1</i>	300415
Miopatia nemalínica 2	256030	<i>NEB</i>	161650
Mucopolidose IV	252650	<i>MCOLN1</i>	605248
Mucopolissacaridose tipo IIIA	252900	<i>SGSH</i>	605270
Mucopolissacaridose tipo IIIB	252920	<i>NAGLU</i>	609701
Nefronofise 11	613550	<i>TMEM67</i>	609884
Neuropatia hereditária motora e sensorial com agenesia do corpo caloso	218000	<i>SLC12A6</i>	604878
Retinite pigmentosa 61	614180	<i>CLRN1</i>	606397
Reversão sexual 46, XY tipo 3	612965	<i>NR5A1</i>	184757
Síndrome COACH	216360	<i>CC2D2A</i>	612013
Síndrome COACH	216360	<i>TMEM67</i>	609884
Síndrome de Bjornstad	262000	<i>BCS1L</i>	603647
Síndrome de Bloom	210900	<i>BLM</i>	604610
Síndrome de Ellis-van Creveld	225500	<i>EVC2</i>	607261
Síndrome de Gitelman	263800	<i>SLC12A3</i>	600968
Síndrome de Hermansky-Pudlak 1	203300	<i>HPS1</i>	604982
Síndrome de Hermansky-Pudlak 3	614072	<i>HPS3</i>	606118
Síndrome de insensibilidade a andrógenos	300068	<i>AR</i>	313700
Síndrome de Joubert 2	608091	<i>TMEM216</i>	613277
Síndrome de Joubert 3	608629	<i>AHI1</i>	608894
Síndrome de Joubert 5	610188	<i>CEP290</i>	610142
Síndrome de Joubert 6	610688	<i>TMEM67</i>	609884
Síndrome de Joubert 9	612285	<i>CC2D2A</i>	612013
Síndrome de Leigh, tipo Franco-Canadense	220111	<i>LRPPRC</i>	607544
Síndrome de Meckel 2	603194	<i>TMEM216</i>	613277
Síndrome de Meckel 3	607361	<i>TMEM67</i>	609884
Síndrome de Meckel 4	611134	<i>CEP290</i>	610142

DOENÇAS	OMIM	GENE	OMIM GENE
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel tipo 2	312870	<i>OFD1</i>	300170
Síndrome de Sjogren-Larsson	270200	<i>ALDH3A2</i>	609523
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	270400	<i>DHCR7</i>	602858
Síndrome de Usher tipo 1F	602083	<i>PCDH15</i>	605514
Síndrome de Usher tipo 3A	276902	<i>CLRN1</i>	606397
Síndrome GRACILE	603358	<i>BCS1L</i>	603647
Síndrome HHH (Hiperomitinemia, hiperamonemia, homocitrulinúria)	238970	<i>SLC25A15</i>	603861
Síndrome nefrótica tipo 1	256300	<i>NPHS1</i>	602716
Surdez autossômica recessiva 23	609533	<i>PCDH15</i>	603647
Surdez autossômica recessiva 4	600791	<i>SLC26A4</i>	605646
Surdez neurosensorial não sindrômica autossômica dominante tipo 2B	612644	<i>GJB3</i>	603324
Surdez neurosensorial não sindrômica autossômica recessiva tipo 1A	220290	<i>GJB2</i>	121011
Tirosinemia tipo I	276700	<i>FAH</i>	613871
Trombofilia por deficiência de proteína C autossômica recessiva	612304	<i>PROC</i>	612283
Trombofilia por deficiência de proteína S autossômica recessiva	614514	<i>PROS1</i>	176880