

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Instruções de utilização

IVD CE

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], o logótipo da Cepheid, GeneXpert[®], e Xpert[®] são marcas comerciais da Cepheid, registadas nos EUA e noutros países.

Todas as restantes marcas comerciais pertencem aos respetivos proprietários.

A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO ATRIBUI AO COMPRADOR O DIREITO NÃO TRANSFERÍVEL DE O UTILIZAR DE ACORDO COM ESTAS INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO. NENHUNS OUTROS DIREITOS SÃO ATRIBUÍDOS EXPRESSAMENTE, POR IMPLICAÇÃO OU POR PRECLUSÃO. ALÉM DISSO, NÃO SE CONFEREM NENHUNS DIREITOS DE REVENDA COM A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO.

© 2016-2023 Cepheid.

Consultar Histórico de revisões para obter uma lista detalhada das alterações.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

1 Nome proprietário

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Nome comum ou usual

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Utilização prevista

O Xpert Bladder Cancer Detection, realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert[®] da Cepheid, é um teste de diagnóstico *in vitro* qualitativo destinado a monitorizar a recidiva de cancro da bexiga em pacientes adultos com diagnóstico prévio de cancro da bexiga. O teste utiliza uma amostra de urina mictada e mede o nível de cinco mARN-alvo (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B e ANXA10) através de transcrição reversa/reacção em cadeia da polimerase (RT-PCR) em tempo real. O Xpert Bladder Cancer Detection é indicado como adjuvante à avaliação clínica padrão para monitorizar a recidiva de cancro da bexiga em pacientes adultos com diagnóstico prévio deste tipo de cancro e deve ser utilizado juntamente com outras medidas clínicas para avaliar a recidiva de doença.

4 Resumo e explicação

O cancro urotelial da bexiga (CUB) é o 7.º cancro com maior prevalência nos homens e o 17.º cancro com maior prevalência as mulheres a nível mundial.¹ O CUB apresenta maior prevalência em países desenvolvidos, sendo o 4.º e 9.º cancro com maior prevalência em homens e mulheres, respetivamente, no mundo ocidental. Setenta e cinco por cento (75%) dos CUB recém-diagnosticados são cancros invasivos que não comprometem o tecido muscular, enquanto 25% dos diagnósticos restantes são cancros com invasão muscular, exigindo intervenções radicais.¹ A frequência dos CUB combinada com a taxa de recidivas mais elevada de todos os cancros acrescenta uma enorme carga de custos aos sistemas de cuidados de saúde. A incidência de CUB diminuiu em países específicos, o que se pensa estar associado à diminuição do consumo de tabaco e à melhoria da higiene industrial em profissões de alto risco. Contudo, pensa-se que a carga global está a aumentar em países em desenvolvimento, especialmente na China, onde fumar é comum e a população é elevada. A taxa de prevalência de CUB é a mais elevada de todos os cancros urológicos.¹ Nos Estados Unidos, a incidência de cancro da bexiga continua a aumentar na população em envelhecimento, correspondendo a estimativa mais recente a mais de 74 000 casos em 2015. Além disso, há mais de 500 000 pacientes que vivem com cancro da bexiga nos Estados Unidos.² Na União Europeia (UE), a taxa de incidência padronizada para a idade é de 27 por 100 000 para os homens e seis por 100 000 para as mulheres. A incidência, a prevalência e a mortalidade variam entre regiões e países.¹ O cancro da bexiga afeta sobretudo pessoas com idade superior a 60 anos nos Estados Unidos e na Europa.² As taxas de incidência são quase quatro vezes mais elevadas nos homens, em relação às mulheres, sendo mais elevadas entre os caucasianos.²

O cancro da bexiga manifesta-se mais frequentemente através de hematúria microscópica ou macroscópica indolor, sendo evidente em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com diagnóstico de cancro da bexiga. As pessoas com doença avançada na observação inicial apresentarão mais provavelmente sintomas, como dor lombar ou pélvica, para além da hematúria. A maioria dos pacientes apresenta um estado clínico pouco notável e são necessários testes mais invasivos para o diagnóstico.

O cancro da bexiga tem a taxa de recidivas mais elevada de qualquer malignidade, atingindo frequentemente os 70% nos cinco anos posteriores ao tratamento bem-sucedido. Embora a maioria dos pacientes com cancro da bexiga possa ser tratada com sucesso através de uma terapêutica preservadora de órgãos, a maioria irá apresentar uma recidiva ou progressão. Esta taxa de recidiva/progressão elevada exige uma monitorização diligente e exata que permita o diagnóstico e o tratamento precoces; uma monitorização dessa natureza melhora dramaticamente a sobrevivência.³

São atualmente necessárias soluções de teste com sensibilidade melhorada e tempo de retorno dos resultados melhorado para os pacientes sintomáticos. O Xpert Bladder Cancer Detection utiliza os sistemas do instrumento GeneXpert da Cepheid para medir a expressão de cinco mARN-alvo numa amostra de urina mictada num cartucho autónomo. Esta solução rápida e fácil de utilizar requer menos de dois minutos de tempo de intervenção e proporciona um tempo de retorno dos resultados total de aproximadamente 90 minutos.

5 Princípio do procedimento

Os sistemas do instrumento GeneXpert automatizam e integram o processamento de amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a deteção das sequências-alvo em amostras simples ou complexas utilizando ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) e transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-carregado para a execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorre esse processo. Os cartuchos são autónomos e as amostras nunca entram em contacto com as peças em funcionamento dos módulos do instrumento, minimizando-se assim a contaminação cruzada entre amostras. Para uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

O Xpert Bladder Cancer Detection inclui reagentes para a deteção de cinco mARN-alvo (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2). O ABL1 funciona como controlo de adequação da amostra (Sample Adequacy Control, SAC). O ABL1 assegura que a amostra contém células humanas e ARN humano. É necessário um sinal de ABL1 positivo para se obter um resultado de teste válido. Há um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC) incluído para verificar a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. Há um controlo interno da Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC), concebido para detetar a inibição da RT-PCR em tempo real associada à amostra, incluído em cada cartucho.

As amostras de urina têm de ser tratadas primeiro com o kit de reagente para transporte de urina Xpert®, transferindo 4,5 ml de urina para o tubo de reagente para transporte de urina e invertendo-o três vezes para misturar. A pipeta de transferência fornecida com o Xpert Bladder Cancer Detection é utilizada para transferir 4 ml de urina tratada para a câmara da amostra do cartucho.

Todos os reagentes necessários para a preparação da amostra e para a análise de RT-PCR encontram-se pré-carregados no cartucho. As células na amostra de urina são capturadas num filtro e lisadas por ultrassons. O ácido nucleico libertado é eluído, misturado com reagentes de RT-PCR secos e a solução é transferida para o tubo de reação para RT-PCR e deteção. O tempo para a obtenção de resultados é de aproximadamente 90 minutos.

O Xpert Bladder Cancer Detection fornece os resultados de teste **POSITIVO (POSITIVE)** ou **NEGATIVO (NEGATIVE)** com base nos resultados de um algoritmo de análise discriminante linear (Linear Discriminant Analysis, LDA) que utiliza os resultados de limite de ciclo (Cycle threshold, Ct) dos cinco mARN-alvo. Não é necessário detetar todos os mARN-alvo para obter um resultado de teste **POSITIVO (POSITIVE)**.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos

O kit do Xpert Bladder Cancer Detection contém reagentes suficientes para processar 10 amostras de controlo de qualidade e/ou amostras de urina tratadas com o kit de reagente para transporte de urina Xpert (n.º de catálogo GXUTR-CE-30). O kit do Xpert Bladder Cancer Detection contém o seguinte:

Cartuchos do Xpert Bladder Cancer Detection com tubos de reação integrados	10
<ul style="list-style-type: none"> • Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas) • Reagente de eluição 	<p>1 de cada por cartucho 1,5 ml por cartucho</p>
Pipetas de transferência descartáveis	1 embalagem de dez por kit
CD	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Ficheiro de definição do ensaio • Instruções de utilização (folheto informativo) 	

Nota As Fichas de Dados de Segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheidinternational.com no <https://www.cepheidinternational.comseparador> **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

Nota A seroalbumina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA) presente nas esferas deste produto foi produzida e fabricada a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos EUA. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

7 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos e reagentes do Xpert Bladder Cancer Detection entre 2 °C e 28 °C.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Utilize o cartucho no período de 30 minutos depois de abrir a tampa.
- Não utilize um cartucho com fuga.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Kit de reagente para transporte de urina Xpert (n.º de catálogo GXUTR-CE-30) para tratar amostras de urina primárias. O kit consiste num tubo de reagente para transporte de urina Xpert e numa pipeta de transferência.
- Sistemas do instrumento GeneXpert Dx ou sistemas GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras, manual do utilizador.
 - Para o sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versão 4.7b ou posterior
 - Para sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versão 6.4b ou posterior
- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.

9 Advertências e precauções

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Todas as amostras biológicas devem ser tratadas como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. Todas as amostras humanas devem ser tratadas com precauções padrão. São disponibilizadas linhas de orientação para manuseamento de amostras pela Organização Mundial da Saúde ou pelos Centros para Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- As características do desempenho deste teste só foram estabelecidas com o tipo de amostra indicado na secção Utilização prevista. Não se avaliou o desempenho deste ensaio com outros tipos de amostras.
- As amostras de urina têm de ser tratadas com o kit de reagente para transporte de urina Xpert (n.º de catálogo GXUTR-CE-30).
- Não abra um cartucho do Xpert Bladder Cancer Detection exceto quando estiver a adicionar uma amostra tratada com o reagente para transporte de urina Xpert.
- Não utilize um cartucho que tenha caído ou sido agitado.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.

- Cada cartucho de utilização única do Xpert Bladder Cancer Detection é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos gastos.
- A pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir apenas uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis usadas.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de amostras de pacientes diferentes para evitar a contaminação de amostras ou de reagentes.
- Consultar os técnicos responsáveis pelos resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não utilizados. Verificar as regulamentações estaduais, territoriais ou locais, uma vez que estas poderão diferir das regulamentações nacionais de eliminação de resíduos. Este material pode apresentar características de resíduos perigosos, sendo necessário cumprir requisitos de eliminação específicos. As instituições devem verificar os respetivos requisitos de eliminação de resíduos perigosos.

10 Riscos químicos

Este material não é considerado perigoso de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP).

11 Colheita, transporte e conservação de amostras

- Só utilizar com amostras de urina tratadas com o kit de reagente para transporte de urina Xpert (n.º de catálogo GXUTR-CE-30). Siga as instruções do fabricante para a colheita e o manuseamento de amostras de urina.
- As amostras de urina devem ser transferidas para os tubos de reagente para transporte de urina Xpert dentro de uma hora após a colheita primária. Antes da transferência da urina para o tubo de reagente para transporte de urina Xpert, assegure-se de que o recipiente de colheita de amostra foi invertido três vezes para misturar.
- As amostras de urina conservadas em tubos de reagente para transporte de urina Xpert devem ser transportadas para o laboratório a 2 °C–28 °C.
- As amostras de urina em tubos de reagente para transporte de urina Xpert permanecem estáveis durante até sete dias a 2 °C–28 °C antes da realização de testes com o Xpert Bladder Cancer Detection.

12 Procedimento

12.1 Preparação do cartucho

Importante Iniciar o teste dentro de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

1. Remova o cartucho da embalagem.
2. Inverta o tubo de reagente para transporte de urina Xpert três vezes para misturar.
3. Abra a tampa do cartucho.
4. Abra a tampa do tubo para transporte.
5. Encha a amostra até à marca de 4 ml.
 - a) Comprima o bolbo da pipeta de transferência.
 - b) Introduza a pipeta no tubo para transporte.
 - c) Liberte o bolbo para encher a pipeta de transferência até à marca de 4 ml.
 - d) Guarde a amostra restante a 2 °C–28 °C, caso seja necessário repetir o teste.

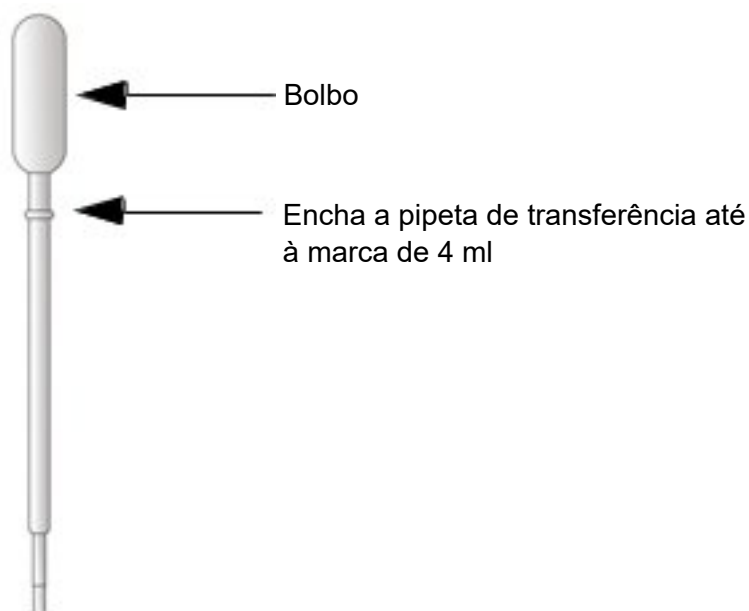


Figura 1. Pipeta de transferência do Xpert Bladder Cancer Detection

6. Esvazie o conteúdo da pipeta para dentro da câmara da amostra do cartucho.



Figura 2. Cartucho do Xpert Bladder Cancer Detection (vista de cima)

7. Feche a tampa do cartucho.

12.2 Iniciar o teste

Importante

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio (Assay Definition File, ADF) do Xpert Bladder Cancer Detection foi importado para o software.

Esta secção enumera os passos predefinidos para utilizar o sistema do instrumento GeneXpert. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*, dependendo do modelo que estiver a utilizar.

Nota Os passos a seguir poderão ser diferentes se o administrador do sistema tiver alterado o fluxo de trabalho predefinido do sistema.

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:
 - Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento e, de seguida, o computador. O software GeneXpert iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
 - ou
 - Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Infinity, ative o instrumento. O software Xpertise iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows.
 2. Inicie sessão no software do sistema do instrumento GeneXpert utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create test)** (GeneXpert Dx) ou clique em **Pedidos (Orders)** e em **Pedir teste (Order Test)** (Infinity). A janela **Criar teste (Create Test)** abre-se.
 3. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra correta. A ID da amostra (Sample ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results) e em todos os relatórios. Aparece a caixa de diálogo Ler cartucho (Scan Cartridge).
 4. Leia o código de barras no cartucho do Xpert Bladder Cancer Detection. Aparece a janela Criar teste (Create Test). Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Selecionar ensaio (Select Assay), ID de lote de reagente (Reagent Lot ID), Número de série do cartucho (Cartridge SN).
 5. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Enviar (Submit)** (Infinity). Introduza a sua palavra-passe se lhe for solicitada.
 6. Para o sistema GeneXpert Infinity, coloque o cartucho no tapete rolante. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.
- ou
- No caso do instrumento GeneXpert Dx:
- a) Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
 - b) Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz desliga-se.
 - c) Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo. Retire o cartucho.
 - d) Elimine os cartuchos usados nos recipientes para resíduos de amostras apropriados, de acordo com as práticas padrão da sua instituição. Ver Secção 9. Advertências e precauções.

13 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções mais detalhadas sobre como visualizar e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*, dependendo do instrumento utilizado.

1. Clique no ícone **Ver resultados (View Results)** para visualizar os resultados.
2. Após a conclusão do teste, clique no botão **Relatório (Report)** da janela Ver resultados (View Results) para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

14 Controlo de qualidade

Controlos de qualidade integrados

Cada teste inclui um controlo interno (CIC), um controlo de verificação da sonda (PCC) e um controlo ABL1.

- **Controlo interno da Cepheid (CIC):** O CIC é um controlo de Armored RNA® sob a forma de uma esfera seca, sendo incluído em cada cartucho para detetar a inibição da RT-PCR associada à amostra. O CIC é aprovado se cumprir os critérios de aceitação validados.
- **Controlo de verificação da sonda (PCC):** Antes do início da PCR, o sistema do instrumento GeneXpert mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados.
- **Controlo ABL1:** este controlo de adequação da amostra (SAC) assegura que a amostra contém células humanas e ARN humano. O sinal de ABL1 é necessário para se obter um resultado de teste válido. Um ABL1 negativo indica que a amostra não contém células humanas suficientes ou que a amostra se degradou.
- **Controlos externos (não fornecidos):** Devem ser utilizados controlos externos de acordo com as exigências de organizações de acreditação locais, estaduais e federais, conforme aplicável.

15 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados pelo sistema do instrumento GeneXpert utilizando os sinais fluorescentes medidos e algoritmos de cálculo integrados e são apresentados na janela **Ver resultados (View Results)** nos separadores Resultados de teste (Test Results), Totais LDA (LDA Totals) e Resultado do analito (Analyte Result). O resultado, os totais LDA e os resultados do analito também são mostrados no relatório de teste.

Tabela 1. Resultados representativos e interpretação do Xpert Bladder Cancer Detection

Resultado	Interpretação
POSITIVO (POSITIVE) Consulte Figura 3 e Figura 4.	<ul style="list-style-type: none"> • O total LDA (resultado de um algoritmo que utiliza os valores de Ct de ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) é igual ou superior ao cutoff. • O total LDA tem de estar no intervalo válido de -20 a 20. • ABL1: O Ct de ABL1 está dentro do intervalo válido. • CIC: Não aplicável. Os resultados do CIC são ignorados porque os alvos do ensaio em amostras positivas podem interferir com este controlo. • PCC – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
NEGATIVO (NEGATIVE) Consulte Figura 5 e Figura 6.	<ul style="list-style-type: none"> • O total LDA é inferior ao cutoff. • ABL1: O Ct de ABL1 está dentro do intervalo válido. • CIC: O Ct de CIC está dentro do intervalo válido. • PCC – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Consulte Figura 7 e Figura 8.	A presença ou ausência dos mARN-alvo não pode ser determinada. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 e CIC: O Ct de ABL1 e/ou o Ct de CIC não cumprem os critérios de aceitação ou uma ou mais das curvas de crescimento não cumprem os critérios de aceitação. • PCC – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. • O conteúdo celular na amostra é demasiado baixo, a PCR foi inibida ou a amostra não foi adequadamente colhida.
ERRO (ERROR)	A presença ou ausência dos mARN-alvo não pode ser determinada. <ul style="list-style-type: none"> • PCC – FALHO (FAIL); um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. • Os possíveis motivos para o erro incluem o enchimento inadequado do tubo de reação, a de um problema de integridade da sonda de reagentes, a ultrapassagem dos limites de pressão ou a deteção de um erro de posicionamento da válvula.

Resultado	Interpretação
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>A presença ou ausência dos mARN-alvo não pode ser determinada.</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram colhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer. PCC – NA (não aplicável)

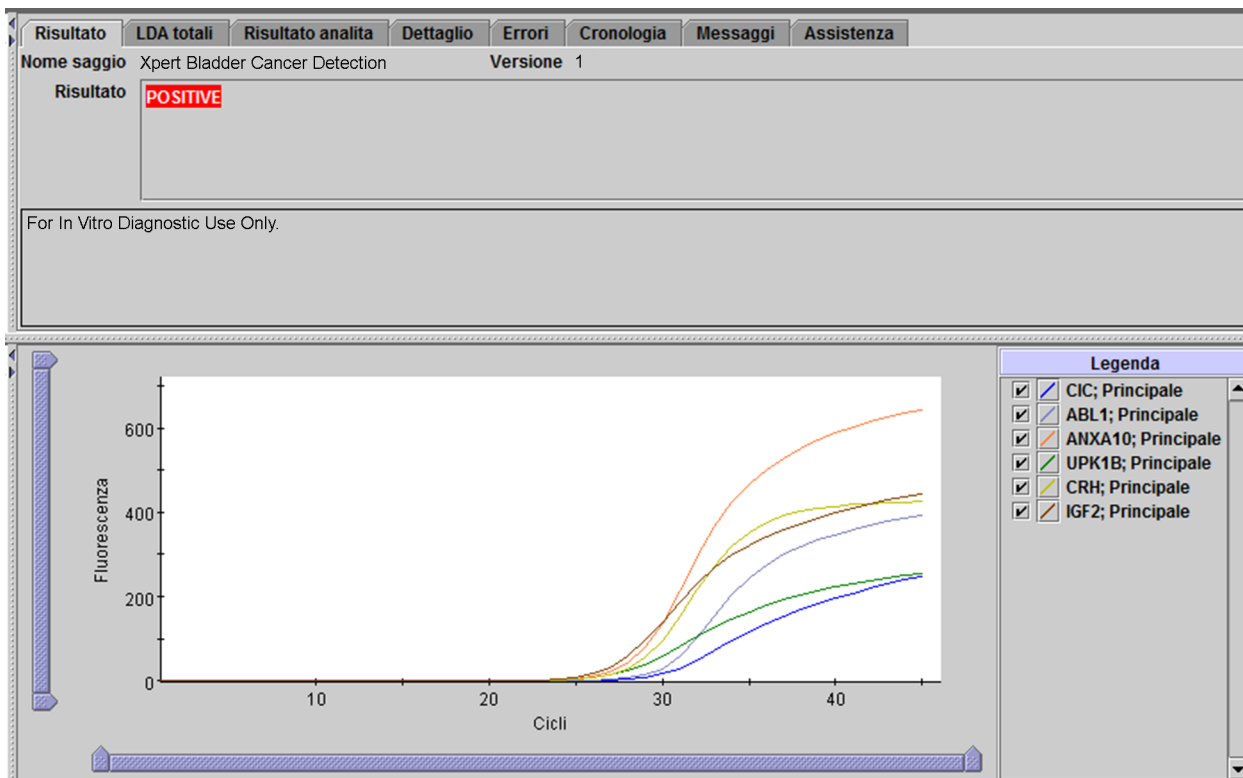


Figura 3. RESULTADO POSITIVO

Resultado	LDA totali	Resultado analita	Dettaglio	Errori	Cronologia	Messaggi	Assistenza
Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale			
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	1,1976			

Figura 4. Total LDA – RESULTADO POSITIVO

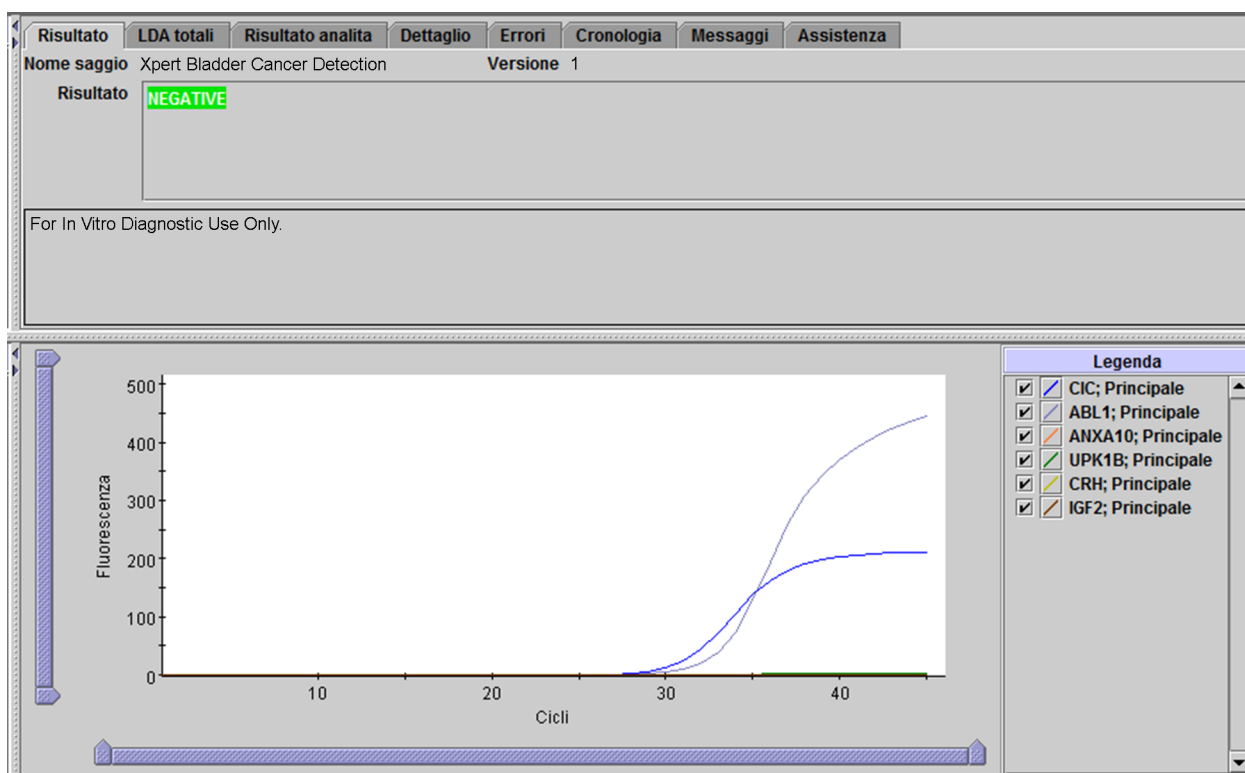


Figura 5. RESULTADO NEGATIVO

Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	0,0360

Figura 6. Total LDA – RESULTADO NEGATIVO

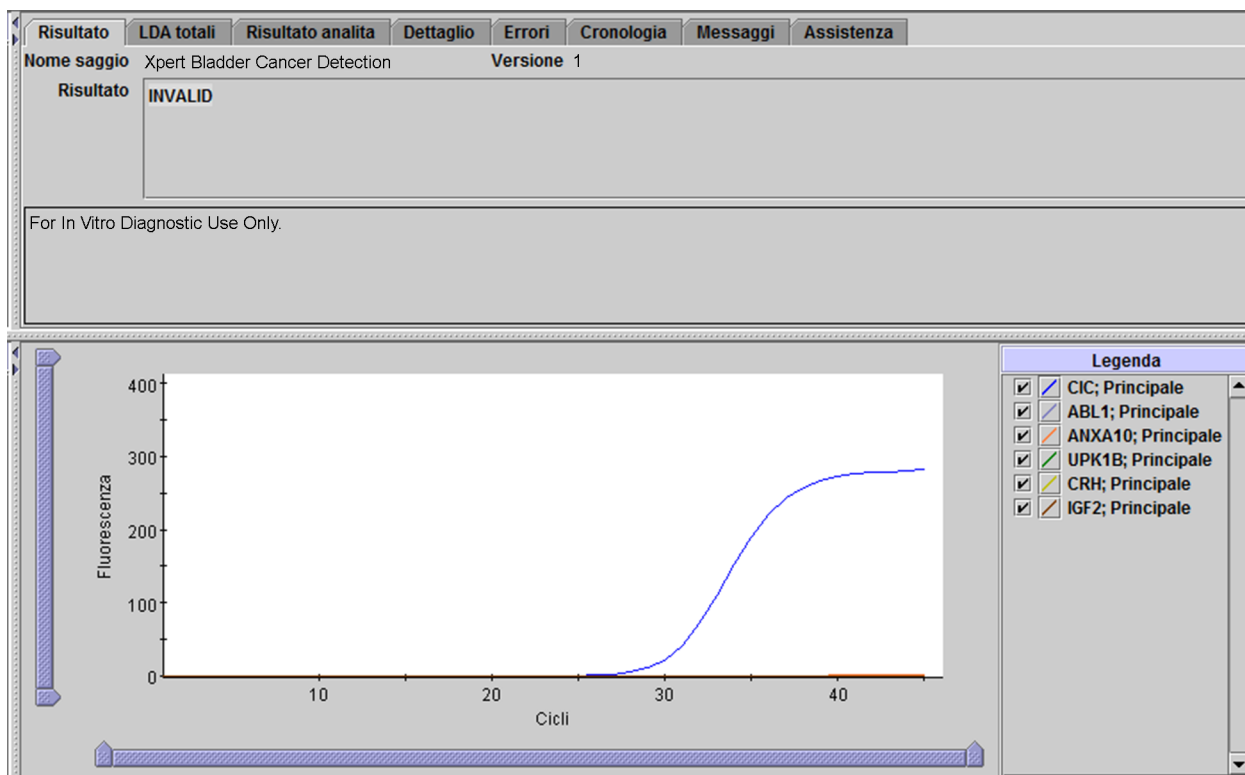


Figura 7. INVÁLIDO (INVALID)

Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	

Figura 8. Total LDA – INVÁLIDO

16 Repetição de um teste

16.1 Procedimento de repetição do teste

Para repetir um teste com resultado **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, **INVÁLIDO (INVALID)** ou **ERRO (ERROR)**, utilize um cartucho novo (não reutilize o cartucho).

1. Retire um novo cartucho do kit.
2. Consulte Secção 12.1. Preparação do cartucho e Secção 12.2. Iniciar o teste.

17 Limitações

- Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste. Os resultados do Xpert Bladder Cancer Detection devem ser interpretados em conjunto com outros dados laboratoriais e clínicos à disposição do médico.
- O desempenho do Xpert Bladder Cancer Detection foi validado utilizando os procedimentos indicados neste folheto informativo e utilizando apenas amostras de urina colhidas de sujeitos com idade entre 19 e 95 anos.
- O Xpert Bladder Cancer Detection deteta mARN de ABL1, CRH, IGF2, UPK1B e ANXA10 em amostras de urina mictada. As doenças e os medicamentos que provoquem o aumento dos níveis destes mARN na urina poderão originar um resultado de teste positivo.
- Podem ocorrer resultados de teste erróneos devido a incorreções na colheita, no manuseamento ou na conservação das amostras ou devido a troca de amostras. É necessário cumprir cuidadosamente as instruções deste folheto informativo para evitar resultados erróneos.
- Poderá observar-se interferência no ensaio na presença de albumina, bilirrubina, hemoglobina, sangue total, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoína e fenazopiridina-HCl. Os níveis máximos tolerados destas substâncias, conforme indicados na Tabela 7, são de 1,92 g/dl para a albumina, 11,25 mg/dl para a bilirrubina, 0,153 g/dl para a hemoglobina, 1% para o sangue total, 6e6 ufc/ml para a *Candida albicans*, 6e5 ufc/ml para a *Escherichia coli*, 6e7 ufc/ml para a *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 ufc/ml para o BCG, 60 mg/dl para a nitrofurantoína e de 25,32 mg/dl para a fenazopiridina-HCl.
- Mutações ou polimorfismos em regiões de ligação de iniciadores ou sondas podem resultar em resultados erróneos mas credíveis.

18 Valores esperados

18.1 Valores em voluntários saudáveis e sujeitos encaminhados por urologia

O Xpert Bladder Cancer Detection foi realizado com amostras de urina de voluntários saudáveis e indivíduos encaminhados para urologia sem sintomas ou historial de cancro da bexiga, como parte de um estudo de especificidade do ensaio (consultar também Especificidade em Desempenho clínico a seguir). A distribuição dos totais LDA é mostrada na Figura 9. O cutoff do ensaio é indicado por uma linha azul ponteadada.

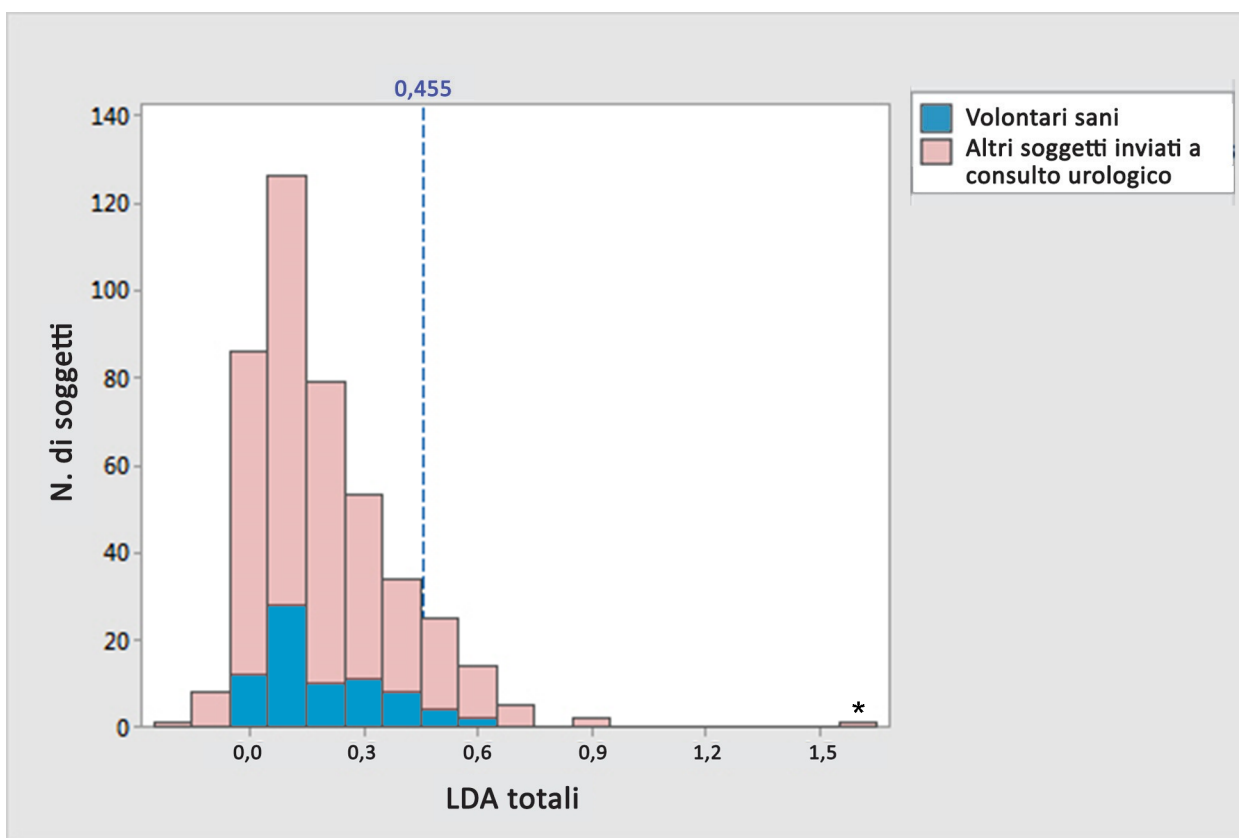


Figura 9. Histograma dos totais LDA do Bladder Cancer Detection em voluntários saudáveis e outros encaminhados por urologia

* Um sujeito com diagnóstico de cancro da bexiga apresentou um total LDA máximo (valor atípico mais à direita)

18.2 Valores em pacientes com sintomas de cancro da bexiga

A distribuição dos resultados de total LDA em amostras colhidas num estudo prospetivo de indivíduos que apresentavam sintomas de cancro da bexiga é mostrada na Figura 10. (Consultar também a Secção 19.1. Desempenho vs. padrão de cuidados). A distribuição é mostrada para sujeitos que tinham (POSIT.) e não tinham (NEGAT.) cancro da bexiga, baseando-se em resultados de cistoscopia e histologia. O cutoff do ensaio é indicado por uma linha azul pontilhada.

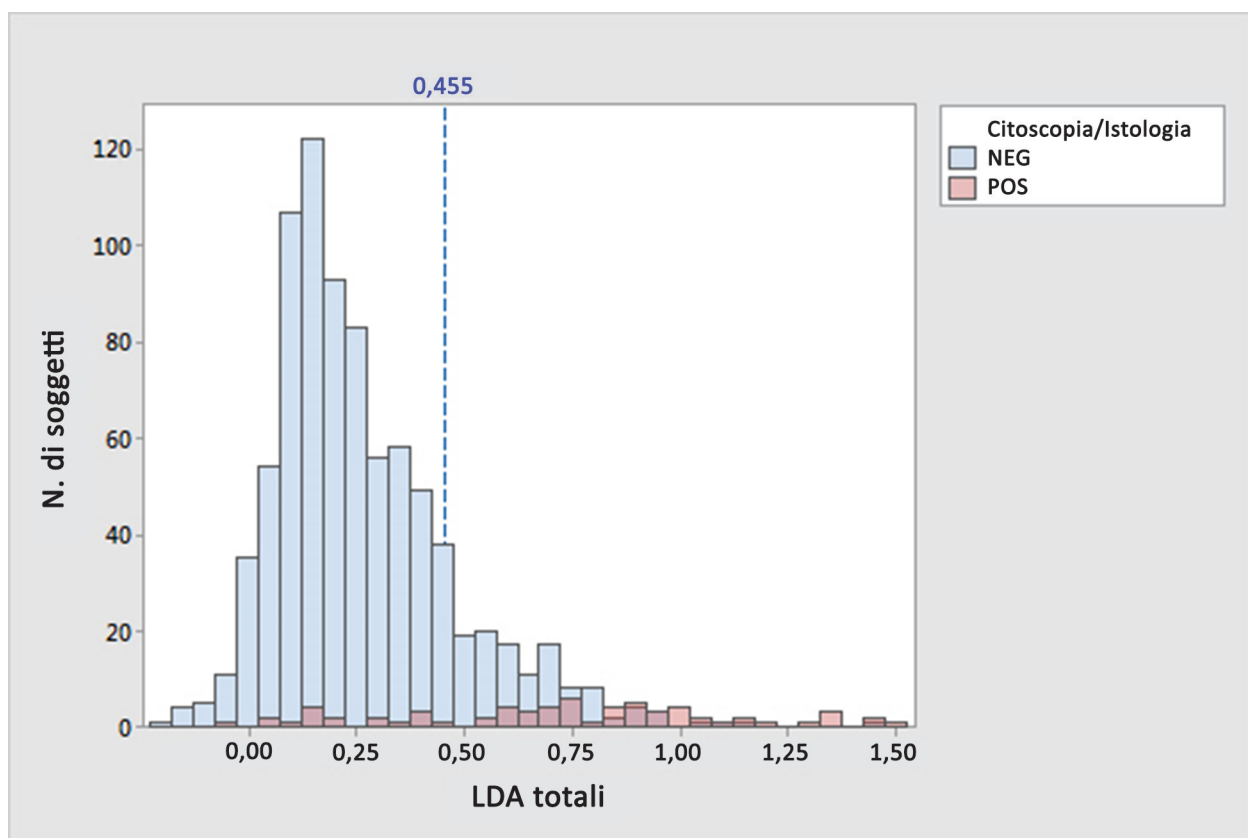


Figura 10. Histograma de totais LDA do Xpert Bladder Cancer Detection em sujeitos com sintomas de cancro da bexiga

19 Características do desempenho

19.1 Desempenho vs. padrão de cuidados

As características do desempenho do Xpert Bladder Cancer Detection foram avaliadas em centros nos EUA, no Canadá e na UE. Os sujeitos incluíram pessoas que apresentavam sintomas de cancro da bexiga. Para fins de estudo, os pacientes sintomáticos definiram-se como os que apresentavam hematória macroscópica ou microhematória assintomática comunicada pelos pacientes no prazo de 12 semanas em relação à inclusão no estudo. No caso dos sujeitos elegíveis, as amostras de urina mictada eram colhidas para testes com o Xpert Bladder Cancer Detection. Os resultados do Xpert Bladder Cancer Detection eram comparados com cistoscopia, confirmando-se através de histologia as cistoscopias positivas e duvidosas. Os pacientes com cistoscopias positivas ou duvidosas mas resultados de histologia negativos foram considerados negativos para cancro da bexiga. Os sujeitos com resultados de cistoscopias positivos e/ou duvidosos e com ausência de histologia foram excluídos das análises. Recrutou-se inicialmente um total de 1124 participantes para este estudo, dos quais 895 foram elegíveis para inclusão e tinham resultados válidos no Xpert Bladder Cancer Detection.

Os dados demográficos para os 895 participantes são resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo demográfico — Estudo de deteção de cancro da bexiga

Categoria		N (%)
Sexo	Masculino	511 (57,1%)
	Feminino	384 (42,9%)
Raça	Caucasiana	756 (84,5%)

Categoria		N (%)	
	Hispânica	37	(4,1%)
	Negra ou afro-americana	81	(9,0%)
	Asiática	9	(1,0%)
	Outra	6	(0,7%)
	Desconhecido	6	(0,7%)
Historial tabágico	Fumador atual	145	(16,2%)
	Ex-fumador	316	(35,3%)
	Nunca fumou	434	(48,5%)
Historial de hematúria	Hematúria macroscópica	487	(54,4%)
	Microhematúria assintomática	408	(45,6%)
Idade (anos)			Média ± DP (Intervalo)
	Global	895	62,3 ± 13,6 (19-95)
	Masculino	511 (57,1%)	64,8 ± 13,0 (20-95)
	Feminino	384 (42,9%)	59,0 ± 13,8 (19-88)

Globalmente, o Xpert Bladder Cancer Detection demonstrou ter uma sensibilidade de 75,8% e uma especificidade de 84,6% em relação a cistoscopia/histologia (Tabela 3). A sensibilidade em tumores de alto grau foi de 88,4% ([38/43] IC de 95%: 75,5-94,9]. A sensibilidade em tumores de baixo grau foi de 52,2% ([12/23] IC de 95%: 33,0-70,8].

Tabela 3. Xpert Bladder Cancer Detection vs. cistoscopia/histologia

		Cistoscopia/histologia		
		Pos	Neg.	Total
Xpert Bladder	Pos	50	128	178
	Neg.	16	701	717
	Total	66	829	895
	Sensibilidade		75,8% (IC de 95%: 64,2-84,5)	
Especificidade		84,6% (IC de 95%: 81,9-86,9)		
VPP		28,1% (IC de 95%: 22,0-35,1)		
VPN		97,8% (IC de 95%: 96,4-98,6)		
Exatidão		83,9% (IC de 95%: 81,4-86,2)		
Prevalência		7,4% (IC de 95%: 5,8-9,3)		

Os testes do Xpert Bladder Cancer Detection foram bem-sucedidos em 95,4% (868/910) das amostras do estudo à primeira tentativa, apresentando uma taxa global de indeterminados de 4,6%. Os casos indeterminados incluíram 19 resultados **INVÁLIDO (INVALID)**, 19 resultados **ERRO (ERROR)** e quatro resultados **SEM RESULTADO (NO RESULT)**. Repetiu-se o teste para 37 dos 42 casos indeterminados, dos quais 27 apresentaram resultados válidos após a repetição do ensaio. A taxa global de sucesso do ensaio foi de 98,4% (895/910).

19.2 Especificidade

Para além da especificidade clínica de 84,6% estabelecida no estudo de deteção de cancro da bexiga, realizou-se um estudo prospetivo multicêntrico para estabelecer a especificidade do Xpert Bladder Cancer Detection em voluntários saudáveis e pacientes de urologia sem historial ou evidências clínicas de cancro da bexiga. Recrutou-se inicialmente um total de 537 participantes para este estudo, dos quais 508 foram elegíveis para inclusão e tinham resultados válidos no Xpert Bladder Cancer Detection. A população de pacientes está resumida na Tabela 4.

Tabela 4. Resumo demográfico — Estudo de especificidade do Xpert Bladder Cancer Detection

Categoria		N (%)	
Sexo	Masculino	341 (67,1%)	
	Feminino	167 (32,9%)	
Historial tabágico	Fumador atual	52 (10,2%)	
	Ex-fumador	196 (38,6%)	
	Nunca fumou	260 (51,2%)	
Historial de cancro	Historial de cancro GU ^a	73 (14,4%)	
	Historial de cancro não GU	32 (6,3%)	
	Sem historial de cancro	403 (79,3%)	
Idade (anos)			Média ± DP (Intervalo)
	Global	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Masculino	341 (67,1%)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Feminino	167 (32,9%)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU = geniturinário

A especificidade global do Xpert Bladder Cancer Detection em voluntários saudáveis e indivíduos submetidos a uma avaliação de urologia sem historial nem evidências clínicas de cancro da bexiga foi de 89,8% (456/508). As amostras de 91,9% (68/74) dos voluntários saudáveis foram negativas no Xpert Bladder Cancer Detection. Um resumo da especificidade global e da especificidade por grupo é mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Xpert Bladder Cancer Detection vs. estado clínico

Grupo	N	VP	FP	VN	FN	Especificidade (%) (IC de 95%)
Voluntários saudáveis	74	NA	6	68	NA	91,9% (83,4-96,2)
Outra	434	NA	46	388	NA	89,4% (86,2-92,0)
Combinado	508	NA	52	456	NA	89,8% (86,8-92,1)

VP = verdadeiro positivo, FP = falso positivo, VN = verdadeiro negativo, FN = falso negativo. Outro = sujeitos encaminhados para uma consulta de urologia sem historial de cancro da bexiga ou evidências clínicas de cancro da bexiga.

20 Desempenho analítico

20.1 Entrada mínima para o ensaio

As concentrações de células e mRNA de ABL1, que estão altamente correlacionadas, variam muito entre amostras de urina. A RT-PCR de ABL1 apresenta resultados robustos para um limite de ciclo de 36,0. O ABL1 funciona como controlo de adequação da amostra (SAC) e o Ct máximo permitido para um resultado de teste válido está estabelecido como 36,0,

definindo a entrada mínima para o ensaio. Utilizando este cutoff de adequação da amostra com 895 amostras de urina mictada, a taxa de indeterminados foi de 4,6%, a sensibilidade foi de 75,8% e a especificidade foi de 84,6% (consultar a Secção 19).

O desempenho do ensaio foi testado próximo do cutoff de adequação da amostra e a concentração celular mínima necessária para cumprir o requisito de adequação da amostra foi estimada com duas linhas celulares (SW780, ATCC® CRL-2169 e BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Primeiro, foram preparadas amostras em branco (n = 30) adicionando amostras de urina individuais a volumes iguais de reagente para transporte de urina Xpert e filtrando-as para remover células endógenas. Foram testadas duas réplicas com cada um de dois lotes de reagente para cada amostra de urina. Todos os resultados de teste foram **INVÁLIDO (INVALID)** porque não foi detetado ABL1 ou o Ct era superior a 36,0. Os volumes restantes das amostras em branco foram então agrupados e utilizados como diluente para diluições das linhas celulares.

A concentração celular mínima necessária para alcançar 19 de 20 réplicas com Ct de ABL1 igual ou inferior a 36,0 foi estimada utilizando regressão logística e testando réplicas de 20 a um mínimo de cinco concentrações ao longo de três dias de teste. O estudo foi realizado com dois lotes diferentes do Xpert Bladder Cancer Detection e os resultados são resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Entrada mínima para o ensaio no Xpert Bladder Cancer Detection

Linha celular	Estimativas (logit) de entrada mínima para o ensaio (em células/ml de amostra sem conservante) (intervalos de confiança de 95% inferior e superior)	
	Lote 1	Lote 2
SW780	13,4 (11,4-18,7)	12,4 (10,6-16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0-61,9)	22,5 (19,1-30,3)

20.2 Especificidade analítica

Os primers e as sondas do Xpert Bladder Cancer Detection foram concebidos para amplificar o mRNA e evitar a amplificação de ADN genómico humano. Para determinar se o Xpert Bladder Cancer Detection amplifica e deteta ADN genómico humano, introduziu-se ADN genómico humano (Promega G304A) diretamente no ensaio de RT-PCR a 40 ng/ml, 400 ng/ml e 4 µg/ml. Testaram-se oito réplicas por concentração de ADN genómico humano e oito controlos sem ADN adicionado. Os resultados de Ct para todos os alvos (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) foram zero (alvos não detetados) em todas as réplicas. Estes resultados demonstram que não se detetou reatividade cruzada com ADN genómico humano no Xpert Bladder Cancer Detection. O ADN genómico humano também não interferiu com a reação de CIC nas concentrações testadas.

20.3 Substâncias que interferem

Num estudo não clínico, avaliaram-se com o Xpert Bladder Cancer Detection 26 substâncias potencialmente interferentes, incluindo três microrganismos que podem estar presentes em amostras de urina mictada.

Para determinar se a presença de substâncias potencialmente interferentes provocava interferência no ensaio, foram testadas oito amostras negativas de réplicas e oito amostras positivas de réplicas por substância. As soluções das substâncias potencialmente interferentes foram preparadas e testadas a concentrações iguais ou superiores às especificadas na Tabela 7, a qual indica a concentração máxima tolerada para cada substância. Todas as amostras individuais foram conservadas adicionando-lhes um volume igual de reagente para transporte de urina Xpert e depois combinadas para criar grupos negativos e positivos. As substâncias e os microrganismos foram depois diluídos em grupos negativos e positivos para a realização de testes.

O efeito de cada substância potencialmente interferente em réplicas positivas e negativas foi avaliado comparando o total LDA gerado na presença da substância com o total LDA de controlos sem a substância.

Das 26 substâncias potencialmente interferentes, as substâncias ou os microrganismos que provocaram resultados de teste **INVÁLIDO (INVALID)** foram *Pseudomonas aeruginosa* com uma concentração de 6e8 ufc/ml e *Candida albicans* com uma concentração de 6e7 ufc/ml de urina. Três substâncias provocaram resultados de teste **ERRO (ERROR)**: nitrofurantoína (a 75 mg/dl), fenazopiridina-HCl (a 33,75 mg/dl) e hemoglobina (a 0,77 g/dl), embora a hemoglobina não apresentasse erros a concentrações mais elevadas (até 2 g/dl). Seis substâncias causaram efeitos inibitórios estatisticamente significativos no resultado do total LDA, superiores a dois desvios padrão em relação à média do controlo: albumina (a

2,4 g/dl), hemoglobina (a 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (a 6e6 ufc/ml), bilirrubina (a 15 mg/dl), Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) (a 5,5e6 ufc/ml) e sangue total (a 1,5%). No caso destas substâncias, efetuaram-se titulações e determinaram-se as concentrações máximas toleradas, que estão listadas na Tabela 7.

Tabela 7. Substâncias testadas e concentrações máximas toleradas

Analito	Concentração de teste ^a	
	(Unidades do SI)	(Unidades convencionais)
Possíveis constituintes da urina		
Albumina	30 g/l	1,92 g/dl
Ácido ascórbico (vitamina C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirrubina (não conjugada)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Cafeína	308 µmol/l	598 µg/l
Etanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glicose	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobina	12 g/l	0,153 g/dl
Leucócitos	n. a.	1e5/ml
Ácido úrico	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Cloreto de sódio	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nicotina	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Sangue total	n. a.	1% v/v
Possíveis contaminantes microbianos		
<i>Candida albicans</i>	n. a.	6e6 ufc/ml
<i>Escherichia coli</i>	n. a.	6e5 ufc/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n. a.	6e7 ufc/ml
Agentes terapêuticos		
Paracetamol	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	n. a.	1e6 ufc/ml
Doxiciclina	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomomicina C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Ácido acetilsalicílico	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicilina	152 µmol/l	1,72 mg/dl
Doxorrubicina-HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoína	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Fenazopiridina-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl

^a Concentrações para urina sem conservantes (pura)

20.4 Contaminação por transferência (carry-over)

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert autônomos, de utilização única, minimizam a contaminação por transferência de amostras muito positivas para amostras negativas subsequentemente executadas no mesmo módulo GeneXpert. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra muito positiva para cancro da bexiga. A amostra muito positiva consistiu nas linhas celulares SW780 (ATCC® CRL-2169) a $1,5 \times 10^5$ células/ml e BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) a $2,5 \times 10^4$ células/ml, num meio com 50% de reagente para transporte de urina Xpert e 50% de urina sintética. O esquema de testes foi repetido 43 vezes utilizando um único módulo GeneXpert, correspondendo a um total de 21 amostras muito positivas e 22 negativas. Todas as 21 amostras muito positivas foram corretamente indicadas como **POSITIVO (POSITIVE)**. Vinte e uma das amostras negativas foram corretamente indicadas como **NEGATIVO (NEGATIVE)** e uma amostra negativa foi indicada como **INVÁLIDO (INVALID)** porque o valor do Ct de CIC estava fora do intervalo válido.

20.5 Reprodutibilidade do ensaio

Avaliou-se a reprodutibilidade do Xpert Bladder Cancer Detection utilizando um painel de cinco amostras preparadas num meio de matriz constituída por 50% de reagente para transporte de urina Xpert e 50% de urina, abrangendo o intervalo que pode ser indicado por LDA. Dois operadores em cada um dos três centros de estudo testaram um painel de cinco amostras em nove dias de teste (cinco amostras x nove dias x dois operadores x duas réplicas x três centros). Foram utilizados três lotes de cartuchos do Xpert Bladder Cancer Detection em cada um dos três centros de teste. O Xpert Bladder Cancer Detection foi realizado em conformidade com o procedimento do Xpert Bladder Cancer Detection.

A reprodutibilidade do Xpert Bladder Cancer Detection foi avaliada em termos dos totais LDA para cada amostra, em relação aos valores esperados. A média, o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre centros, entre lotes, entre dias, entre operadores e intra-ensaio para cada membro do painel são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resumo dos dados de reprodutibilidade

Total LDA esperado	Real (IC de 95%)	N	Centro/inst.		Lote		Dia		Operador/ execução		Intraexecução		Total	
			DP	(%) ^a	DP	(%) ^a	DP	(%) ^a	DP	(%) ^a	DP	(%) ^a	DP	CV
0,02	0,02 (-0,02; 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14; 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43; 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43; 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08; 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) é a contribuição do componente de variância para o CV total.

21 Referências

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

22 Locais das sedes da Cepheid

Sede empresarial

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Sede europeia

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefone: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

23 Assistência técnica

Antes de contactar a Assistência Técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- Nome do produto
- Número de lote
- Número de série do instrumento
- Mensagens de erro (se houver alguma)
- Versão do software e, caso se aplique, número da etiqueta de serviço do computador

Comunicar incidentes graves associados ao teste à Cepheid e à autoridade competente do Estado-Membro em que ocorreu o incidente grave.

Informações de contacto

Estados Unidos da América

Telefone: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com

França





Telefone: + 33 563 825 319















E-mail: support@cepheideurope.com

As informações de contacto de todos os escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em www.cepheid.com/en/support/support/order-management.

24 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marcação CE — Conformidade Europeia
	Não reutilizar

Símbolo	Significado
	Cuidado
	Prazo de validade
	Código de lote
	Consultar as instruções de utilização
	Atenção
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para n testes
	Controlo
	Limites de temperatura
	Mandatário na Comunidade Europeia
	Riscos biológicos
	Mandatário na Suíça
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Histórico de revisões

Secção	Descrição da alteração
Tabela de símbolos	Adição do símbolo do CH REP e do importador, bem como definições na tabela de símbolos. Adição da informação do CH REP e do importador, incluindo o endereço na Suíça.
Histórico de revisões	Atualização da tabela relativa ao histórico de revisões.