

Determinación de Fibrinógeno

FECHA: 29/Ago/2024

**1. Objeto**

Determinar de forma cuantitativa la concentración de Fibrinógeno (factor I) necesario para la formación de un coágulo de fibrina en plasma (citratado) humano, por el método de Clauss, utilizando instrumentos de medición automatizados con el reactivo Q.F.A Thrombin (Bovine).

**2. Alcance**

Aplica para la realización de fibrinógeno en la sede Centro y sede Tesoro en el instrumento de medición ACL TOP.

Los bacteriólogos tienen la competencia para realizar esta prueba, y está avalada por la dirección de acuerdo a los entrenamientos proporcionados y la evaluación de competencias.

**3. Propósito del análisis**

Los ensayos de fibrinógeno se realizan en la investigación de hemorragia, seguimiento de la terapia trombolítica y en la selección de factores de riesgo para la enfermedad arterial. El ensayo de fibrinógeno de Clauss se basa en el tiempo de coagulación de la trombina. Al ser reconocido como componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una lesión vascular o tisular, el fibrinógeno es el sustrato que utiliza la trombina para producir fragmentos solubles de fibrina, principales componentes de trombo hemostático. Evaluación de la fase final de la cascada de coagulación.

Diversas anomalías congénitas del Fibrinógeno influencian la transformación del fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación. El Fibrinógeno es un marcador útil en la evaluación del estadio de diversas enfermedades, incluyendo la coagulación intravascular diseminada, las disfunciones hepáticas, cuadros inflamatorios y tumores malignos. Altos niveles de Fibrinógeno están asociados a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Tanto durante el embarazo como en el uso de contraceptivos orales, los niveles de Fibrinógeno aumentan, mientras que durante una terapia trombolítica dichos niveles disminuyen (1).

**4. Principio del procedimiento**

Se trata de un test cuantitativo para determinar la concentración de fibrinógeno usando trombina, en este proceso se mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo al añadir trombina en exceso al plasma diluido del paciente, el logaritmo del valor del tiempo de coagulación es inversamente proporcional al logaritmo de concentración de fibrinógeno. Se traza una curva de calibración de fibrinógeno a partir de los resultados del tiempo de coagulación de las diluciones del calibrador, la concentración de fibrinógeno en una muestra se determina comparando los valores de coagulación con la curva de calibración.

**Q.F.A Thrombin (Bovine):**

Ensayo: Coagulométrico

Temperatura de Reactivos (A bordo): 12 °C - 15 °C

Temperatura de Reacción: 37 °C ± 1 °C

Composición reactivo: El reactivo Q.F.A Thrombin (Bovine). contiene trombina Bovina liofilizada aproximadamente 100 UNIH/mL con tampón un agente antiheparínico y un conservante (2).

**5. Especificaciones de desempeño****Q.F.A Thrombin (Bovine):**

Intervalo dinámico comunicable: 35 mg/dL-1000 mg/dL

Intervalo de medición 56 mg/dL a 1224 mg/dL

**Precisión:**

Se realizó bajo condiciones de repetibilidad utilizando el mismo lote de reactivo y la misma calibración y precisión intermedia cambiando algunas de estas variables, se utilizaron tres niveles de controles. Como meta analítica se empleó el error total por CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)

NIVEL	REPETIBILIDAD	PRESICION INTERMEDIA
<b>Verificación Fibrinógeno QFA sede tesoro ACL TOP</b>		
NORMAL	X: 308,62 DS: 13,31 CV: 4,31	X: 280,38 DS: 15,75 CV: 5,62
BAJO	X: 88,79 DS: 3,07 CV: 3,46	X: 92,15 DS: 4,48 CV: 4,87
<b>Validación del proveedor Fibrinógeno QFA ACL TOP</b>		
NORMAL	X: 278 CV: 6,1	CV: 6,7
BAJO	X: 93 CV: 4,3	CV: 5,1

NIVEL	REPETIBILIDAD	PRESICION INTERMEDIA
<b>verificación Fib QFA ACL TOP sede centro</b>		
NORMAL	X: 283,95 DS:11,57 CV: 4,07	X: 274,51 DS: 15,23 CV: 5,55
C LOW	X: 91,85 DS:3,37 CV: 3,67	X: 93,41 DS: 5,41 CV: 5,79
<b>Verificación del proveedor Fib QFA ACL TOP centro</b>		
NORMAL	X: 288,1 DS:14,33 CV: 4,97	X: 276,9 DS: 12,6 CV: 4,55
C LOW	X: 91,8 DS:3,91 CV: 4,26	X: 92,2 DS: 4,73 CV: 5,13

## 6. Muestras recomendadas

La toma de muestra no requiere ayuno, debe ser obtenida por punción venosa, nunca de línea intravenosa. Se recomienda ser el primer tubo a tomar (cuando el paciente tiene hemocultivos, se deben tomar primero los hemocultivos), se debe realizar la extracción sin torniquete. La proporción en el tubo (tapa azul de polipropileno) de sangre-anticoagulante debe ser 9:1 y el anticoagulante debe ser citrato sódico al 3,8 %.

La aguja utilizada debe ser calibre 19-21 para obtener sangre de una vena cubital.

En caso de recibir una muestra congelada, la descongelación de las muestras de plasma deben ser por medio de choque térmico es decir el plasma congelado debe descongelarse por inmersión total de la muestra en un baño de agua a 37 °C durante 5 min , para evitar la formación de crioprecipitados, al descongelarse totalmente debe mezclarse.

Transportar las muestras cuando se requiera entre sedes en el tubo sin centrifugar a temperatura ambiente y no exceder de 4 horas para la centrifugación, dicho proceso de centrifugación se llevara a cabo en la sede donde se procese la muestra. Cuando el transporte de las muestras es por tubo neumático, éstas deben ser protegidas de vibraciones y golpes para evitar la desnaturalización de las proteínas y la activación de las plaquetas a través de la formación de espuma en la muestra.

Muestra recomendada cuando el paciente tiene un hematocrito superior a 55 %: Ajuste de la concentración de citrato de sodio:

Para los pacientes con un hematocrito superior al 55 % la concentración de citrato de sodio en el tubo de recogida debe ser ajustada mediante la eliminación de una parte de citrato; para calcular la cantidad requerida se utiliza la siguiente formula:

$$C = (1.85 \times 10^{-3})(100 - \text{hematocrito})V$$

Donde C es la cantidad de volumen requerido de citrato de sodio dentro del tubo.

$1.85 \times 10^{-3}$  es una constante teniendo en cuenta el volumen de citrato, el volumen de sangre y la concentración del citrato.

Hematocrito es el valor del hematocrito del paciente.

V es el volumen de sangre requerido (si es un tubo de 5 mL el volumen es de 4.5 mL, si es un tubo de 2 el volumen es 1,8 mL, si es de 2,7

mL el volumen es de 2,44 mL)

Ejemplo: para un paciente con un hematocrito de 60 % ¿cuál es la cantidad de citrato de sodio que se necesita dentro del tubo para realizar la prueba de TP en un tubo de 2,0 mL?

Reemplazamos en la formula:

$$C = (1,85 \times 10^{-3})(100-60)(1,8)$$

$$C = 0,00185 \times 40 \times 1,8$$

$$C = 0,13$$

Donde 0,13 es la cantidad de anticoagulante que se requiere dentro del tubo y como este viene con 0,2 mL de citrato de sodio debemos retirar 0,07 mL y ajustar el volumen con sangre a 1,8 mL.

La muestra se mezcla y se procesa de la misma manera que las demás muestras. Es importante aclarar que la muestra no se debe tomar con jeringa, se debe tomar con aguja para que la muestra sea por goteo.

Al pasar el resultado se debe realizar una nota en la que se deja la observación de que se ajustó la concentración de citrato.

## 7. Tubos utilizados para la toma de la muestra

Recoja la muestra utilizando los procedimientos estándar:

. **Plasma Cítratado:** mezclar el anticoagulante con la muestra suavemente por inversión de 3 a 5 veces, antes de centrifugar se debe revisar la muestra para observar la presencia de coágulos. Centrifugar en centrífuga controlada (para garantizar un plasma pobre en plaquetas) a 3000 RPM durante 15 min a temperatura ambiente en la sede tesoro, en la sede centro el tiempo requerido es de 20 minutos. Según la referencia bibliográfica (Norma CLSI H21 A5 quinta edición, capítulo 6.2) el recuento adecuado debe ser menor de 10000 plaquetas/ $\mu$ L (2).

## 8. Equipos y reactivos requeridos

**Instrumento de medición:** ACL TOP en ambas sedes.

**Reactivos:** Q.F.A Thrombin (Bovine)

\*Ver composición en el numeral 4

Preparación del reactivo: Temperar 10 min a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C), pasado este tiempo, disolver el contenido de cada vial con 2 mL de agua destilada tipo CLR de acuerdo a CLSI (de ampolla de presentación 5 mL), cerrar el vial e invertir suavemente para asegurar la completa disolución del producto. Mantener el reactivo en reposo a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) durante 30 min. Mezclar por inversión del vial antes de su uso. No agitar.

**Conservación y Estabilidad del reactivo:**

**Q.F.A thrombin (Bovine):**

Estabilidad antes de ser reconstituidos: el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial, si se mantienen entre 2 °C-8 °C.

. Estabilidad después de la reconstitución:

\* 7 días a 2 °C-8 °C al igual que a bordo del instrumento ACL TOP

\* 1 mes a -20 °C en el vial original

Por esta razón si se deja a bordo del instrumento no es necesario el proceso de descongelación del reactivo para su uso.

En el área de coagulación se estableció un código de colores para la identificación de algunos reactivos que tienen colores similares en sus tapas y de esta manera evitar errores en la reconstitución de los mismos



### Calibración de la prueba

**Reactivos:** Calibration Plasma

**Principio:** El plasma de calibración se prepara a partir de plasma humano citratado de donantes sanos, obtenido por plasmaféresis, proceso que permite mantener las características de un pool de plasma normal. Se utiliza para calibrar los sistemas de coagulación de IL para el cálculo del fibrinógeno. Se usa con el fin de trazar la curva de calibración, calibrar el equipo y chequear constantemente la precisión y exactitud del sistema (reactivos- instrumento) (4).

**Límitaciones del Calibrador:** Este producto está diseñado para la calibración de los ensayos de coagulación y está sujeto a las limitaciones del sistema de ensayo, las desviaciones pueden indicar la presencia de problemas en uno o más componentes del sistema (4).

**Preparación del calibrador:** Temperar 10 min a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C), reconstituir con 1mL de agua destilada agua destilada tipo CLR de acuerdo a CLSI (de ampolla de presentación 5 mL), cerrar el vial e invertir suavemente para asegurar la completa disolución del producto. Dejar en reposo 30 min a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C), mezclar suavemente antes de usar, no agitar; evitar la formación de espuma (4).

El valor del plasma de calibración está indicado en el inserto de cada lote.

#### **Conservación y Estabilidad del Calibrador:**

- . **Estabilidad antes de ser reconstituidos:** el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial, si se mantienen entre 2 °C-8 °C.
- . **Estabilidad después de la reconstitución:** 24 horas a 2 °C-8 °C en el vial original (4).

#### **Cuando calibrar:**

- . Cuando cambia el lote de reactivo.
- . Cuando se sustituyen piezas esenciales del analizador durante el procedimiento de mantenimiento o reparación: Agujas, mangueras, dilutoras y electro válvulas.
- . Cuando el desempeño del control de calidad amerite realizar una nueva calibración.

#### **Programación de la calibración en el instrumento ACL TOP:**

1. Colocar en el analizador el plasma calibrador recién reconstituido y el reactivo nuevo.
2. Dar click en el ícono de calibración.
3. Seleccionar la prueba a calibrar.
4. Dar click en el ícono del muñequito corriendo y comenzar la calibración.

#### **Validez de la calibración:**

Al finalizar la calibración, se muestra en la pantalla (5):

- . Fecha y hora
- . Reactivos usados con la fecha de caducidad y lote respectivos
- . Valor medio de los replicados: para el fibrinógeno, el instrumento realiza 4 replicados para cada una de los tres niveles: aproximadamente 500, 340 y 170 (un total de 12 pruebas). Para visualizar el valor de todos los replicados seleccionar el ícono "lupa", en esta se visualizan las curvas de polimerización de todos los replicados
- . CV de cada punto (en rojo si esta por fuera del rango aceptable) Los parámetros de calibración son evaluados automáticamente por el analizador en comparación con unos estándares de calidad que se detallan en la pantalla de coeficientes y límites:  
CV Fibrinógeno 500 ≤ 8.0 %  
CV Fibrinógeno 340 ≤ 12,0 %  
CV Fibrinógeno 170 ≤ 12,0 %
- . La gráfica de la curva de calibración
- . El R2 (en rojo si esta fuera del rango aceptable): Valor de aceptación: r2=0,980 a 1.00

La calibración del Fibrinógeno puede ser aceptada si los coeficientes de variación (CV) están en los valores aceptados y el R2 se encuentra dentro de unos límites aceptables

El fracaso para satisfacer cualquiera de los parámetros de calidad predefinidos, da lugar a una calibración fallida.

Si se desea aceptar la calibración dar clic en el ícono aceptar y confirmar la nueva calibración

Después de toda calibración se debe realizar el control de calidad para determinar su validez.

Para validar la calibración en el instrumento ACL TOP, se debe revisar que se cumpla con todos los parámetros antes mencionados y que no tenga ningún error, de igual manera se deben validar todas las curvas de calibración.

**Trazabilidad de la calibración:** los valores de referencia indicados en la ficha técnica fueron obtenidos a través de múltiples determinaciones en los sistemas de coagulación de IL, usando lotes específicos de reactivos y un estándar interno de plasma calibrador. Dicho estándar está valorado respecto a los estándares internacionales actuales indicados en la ficha técnica.

Los estándares de calibración de IL son trazables al Material de Referencia Biológica de la OMS.

El número de identificación del estándar aparece en el inserto específica del lote en la tabla de valores de referencia.

#### **Control de Calidad:**

Para la prueba de fibrinógeno se procesan 2 niveles de control: Control Normal y control Fibrinógeno Low, La frecuencia de procesamiento del control es cada 24 horas en la sede tesoro y para la sede centro cada que se procese un paciente debido a la baja rotación de la prueba.

Debido a que el nivel de decisión clínica es una concentración baja de este analito, y al ser una proteína de fase reactante puede verse alterada por situaciones diferentes a coagulopatías.

Para la prueba de fibrinógeno no se usa un nivel de control alto debido a que el nivel de decisión clínica es una concentración baja de este analito, y al ser una proteína de fase reactante puede verse alterada por situaciones diferentes a coagulopatías, sin embargo, para dar cumplimiento a la solicitud realizada por el ente acreditador se implementa un control de calidad alto mensual que se basa en el procesamiento de crioprecipitado para cubrir así los resultados cercanos al límite de linealidad de la prueba.

## Preparación del control:

Para preparar el control de calidad, se deben retirar de la nevera los viales, se dejan a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C) por 10 minutos antes de reconstituir; reconstituir con 1mL de agua destilada agua destilada tipo CLR de acuerdo a CLSI (de ampolla de presentación 5 mL), cerrar el vial e invertir suavemente para asegurar la completa disolución del producto. Dejar en reposo 30 min a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C), invertir los viales 2 veces y dejar en reposo a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C) 15 minutos antes de su uso.

## Instrumento ACL TOP:

Para procesar el control de calidad se debe mezclar los frascos por inversión y cargar en el instrumento ACL TOP en la gradilla D; el control de fibrinógeno bajo debe procesarse en la mañana y guardarla en la nevera de 2 a 8 grados centígrados hasta el montaje del segundo día, después de eso se debe descartar y al día siguiente reconstituir un nuevo control.

## Programación del control en el instrumento de medición ACL TOP:

Ver instructivo Manejo del instrumento de medición de Coagulación ACL TOP IT-CO-13 numeral 5.1 programar el QC en la Lista de estado de test QC.



**Revisión de resultados:** los resultados de control de calidad se revisan por el Icono QC, en la opción gráfico y estadísticas se visualiza el gráfico Levey-Jennings, se puede visualizar también el listado de resultados.

Los resultados del control se deben analizar del mismo modo que las muestras de los pacientes. Si los resultados del control de calidad están fuera del intervalo aceptable, investigar las causas antes de decidir si informar o no los resultados de los pacientes.

Digital los datos obtenidos en el programa Unity Real time, en este sistema se debe verificar el desempeño en las gráficas integradas de control de calidad (Levey-Jennings y Error total) tomar medidas si es necesario. Para la valoración de la dispersión se emplea el método más clásico (Levey Jennings), se establece una media y una desviación estándar y coeficiente de variación. En coagulación se admiten  $\pm 2$  desviaciones estándar de la media. El coeficiente de variación para el Fibrinógeno  $\leq 20\%$ , se establecen límites de desempeño de acuerdo al estándar de CLIA (6).

**Cuando el control de calidad no tiene el desempeño esperado se debe analizar primero si es necesario suspender la prueba para analizar y corregir la causa, se debe repetir el control de calidad para determinar si es por un error aleatorio. En caso de que el comportamiento del control persista se debe suspender la prueba, identificar la causa, corregirla y pasar nuevamente el control, hasta no obtener un resultado dentro de los parámetros establecidos no se debe procesar ninguna muestra**

## Para verificar desempeño analítico del sistema, analizar los materiales de control:

- . Despues de una calibración
- . De acuerdo con las normativas locales y al menos una vez cada día que se realice el ensayo
- . Luego de realizar los procedimientos de reparación especificados.

## Conservación y Estabilidad del Control:

. Estabilidad antes de ser reconstituidos: el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial, si se mantienen entre 2 °C-8 °C.

. Estabilidad después de la reconstitución: 24 horas de 2 °C-8 °C en el vial original

## 9. Interferencias

No existe interferencia en los resultados de Q.F.A Thrombin (Bovine) en los sistemas ACL TOP por niveles de heparina hasta 2 U/mL, hemoglobina hasta 375 mg/dL, triglicéridos hasta 880 mg/dL o bilirrubina hasta 23 mg/dL.

Los resultados del test de Q.F.A Thrombin (Bovine) pueden verse afectados por productos de degradación (fibrina o fibrinógeno) en el plasma analizado.

Los resultados del Fibrinógeno pueden ser alterados por: lipemia, hemólisis, bilirrubinas y calidad de la muestra.

## Criterios de rechazo de muestras:

- . Calidad de la punción venosa: el Fibrinógeno se acorta si la técnica es relativamente traumática
- . Presencia de partículas como fibrina
- . Presencia de hemólisis

## 10. Cálculos

El fibrinógeno de Clauss es una medida directa con reactivo

## 11. Intervalos biológicos de referencia

Estos intervalos se establecen de acuerdo a los estudios presentados por el proveedor y a la revisión con los médicos tratantes. Los intervalos biológicos de referencia se deben revisar cada que se encuentren incongruencias entre los resultados y el diagnóstico del paciente de forma repetitiva y el o los médicos tratantes informen o soliciten revisión, igualmente si el profesional del laboratorio identifica estas incongruencias. La revisión del intervalo biológico de referencia se realiza de acuerdo a la guía EP28-A3C (ver instructivo IT-LG-24). El intervalo biológico de referencia del laboratorio está dado para El Fibrinógeno 238-498 mg/dL.

## 12. Valores críticos

Menor o igual a 70 mg/dL y Mayor o igual a 1000 mg/dL.

## 13. Interpretación por el laboratorio

- . El Fibrinógeno es un marcador útil en la evaluación del estadio de diversas enfermedades, incluyendo la coagulación intravascular diseminada, las disfunciones hepáticas, cuadros inflamatorios y tumores malignos
- . Screening cuando se sospechan desórdenes de los factores I, V, VII y X
- . Screening pre quirúrgico para detectar un posible desorden hemostático.

## 14. Precauciones de seguridad

Tome precauciones cuando manipule materiales y muestras de origen humano. Como ningún método de ensayo puede ofrecer una seguridad completa sobre la ausencia de agentes infecciosos, considere todas las muestras, controles y calibradores clínicos como potencialmente infecciosos. Manipule las muestras, los residuos sólidos y líquidos, así como los componentes del ensayo de acuerdo con las pautas de seguridad de riesgos biológicos.

## 15. Fuentes potenciales de variabilidad

- . Las dietas ricas en ácidos grasos Omega 3 y Omega 6 reducen los niveles de Fibrinógeno.
- . Las transfusiones de sangre durante el último mes pueden afectar los resultados.
- . Las fibrinolisinias pueden actuar sobre el fibrinógeno y reducir sus niveles.
- . La administración de fármacos: estrógenos, anticonceptivos orales, aspirina, corticosteroides, Eritromicina, Tetraciclina, pueden causar niveles elevados. La Administración de esteroides anabolizantes, los andrógenos, la asparaginas, el fenobarbital, la estreptoquinasa, la urocinasa, el ácido valproico ,testosterona, estrógenos conjugados, cafeína, pueden causar niveles disminuidos.
- . Algunas patologías como el infarto agudo de miocardio, síndrome nefrótico, leucemia, Lupus eritematoso sistémico, trombosis e infarto cerebral, embolia pulmonar (pueden elevar los resultados). La afibrinogenia congénita, disfibrinogenia, coagulación intravascular diseminada, neoplasias, púrpura trombocitopénico idiopático, cirrosis biliar y hepática y septicemia pueden causar niveles disminuidos.

## 16. Bibliografía

1. Instrumentation Laboratory Company. HemosILT. Inserto Q.F.A Thrombin (Bovine).
2. NCCLS Document H21-A5. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
3. Instrumentation Laboratory Company. HemosILT. Inserto Clibration Plasma
4. Límites Analíticos de Desempeño. CLIA (Clinical Laboratory Improvement Ammendmands)
5. Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio, Kathleen Deska Pagana, Timothy James Pagana, quinta edición.

**Si este documento se encuentra impreso no se garantiza su vigencia, por lo tanto es copia NO CONTROLADA, la versión actual se encuentra en Isolución**

VERSION	FECHA	RAZON DE LA ACTUALIZACION
00	11/Oct/2013	Se revisa el documento y no es necesario realizar cambios.
00	19/Ene/2015	Se revisa el instructivo y no es necesario modificarlo.
00	20/Ene/2016	Se revisa y no se modifica.
00	19/Feb/2017	Se revisa y no se modifica.
01	16/May/2017	Se retira Control anormal alto.
02	21/Ago/2017	Se modifica: se elimina frecuencia de calibración cada dos meses. Se modifica el procesamiento de los controles.
03	16/Ene/2019	Se adecua según cambio de instrumento de medición.
04	23/Mar/2020	Se adiciona ejercicio de verificación de la sede Centro, verificación de la calibración. Se adiciona manejo del control en la sede Centro.
05	04/Ene/2021	Se adiciona intervalo de medición de la sede Centro y de la sede Tesoro
06	29/Oct/2021	Se actualiza según instrumento de medición ACL TOP:En el alcance, principio del procedimiento, precisión, muestras recomendadas, conservación y estabilidad del reactivo, programación de la calibración, interferencias, bibliografía.
06	16/Ene/2023	Se revisa y no se modifica.
06	09/Ene/2024	Se revisa y no se modifica.
		Se elimina lo relacionado con el ACL Elite pro.

07

29/Ago/2024

Se adiciona el control de calidad nivel alto para la prueba.

07

21/Ene/2025

Se revisa y no se modifica.



ELABORO	REVISO	APROBO
<b>Nombre:</b> Yulime Andrea Monsalve Martinez <b>Cargo:</b> Dirección de Calidad <b>Fecha:</b> 29/Ago/2024	<b>Nombre:</b> Diana Patricia Bedoya Jaramillo <b>Cargo:</b> Bacteriólogo(a) de Hematología Centro <b>Fecha:</b> 29/Ago/2024	<b>Nombre:</b> Carlos Gonzalo Robledo Restrepo <b>Cargo:</b> Director General <b>Fecha:</b> 30/Ago/2024

COPIA CONTROLADA