



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**  
**BACHARELADO EM ENFERMAGEM**  
**NÚCLEO DE ENFERMAGEM**

**JOSEFA NAYARA DOS SANTOS NASCIMENTO**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR *GeneXpert***  
***MTB/RIF Ultra* NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM**  
**AMOSTRAS DE SANGUE E URINA**

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO - PE**

**2024**

**JOSEFA NAYARA DOS SANTOS NASCIMENTO**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR *GeneXpert*  
*MTB/RIF Ultra* NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM  
AMOSTRAS DE SANGUE E URINA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharelado em Enfermagem.

**Orientadora:** Dra. Maria Carolina Accioly  
Brelaz de Castro

**Coorientadora:** Dra. Haiana Charifker  
Schindler

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO - PE**

**2024**

JOSEFA NAYARA DOS SANTOS NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR *GeneXpert*  
*MTB/RIF Ultra* NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM  
AMOSTRAS DE SANGUE E URINA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharelado em Enfermagem.

Aprovado em: 14/09/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra. Haiana Charifker Schindler (Coorientadora)  
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ-PE)

---

Profa. Dra. Isabella Macário Ferro Cavalcanti (Examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dra. Maria Conceição Cavalcanti de Lira (Examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Ma. Rayssa Maria Pastick Jares da Costa (Examinador externo)  
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ-PE)

## RESUMO

A tuberculose pode atingir outros tecidos, denominando-se tuberculose extrapulmonar (TBE), onde a sua detecção precoce e início do tratamento são essenciais para um bom prognóstico. No entanto, o diagnóstico da TBE é dificultoso e depende de exames de baixa sensibilidade. Dessa forma, dispositivos rápidos e precisos, como o *GeneXpert Ultra*, vem sendo avaliado na perspectiva diagnóstica da TBE. Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar o desempenho do *GeneXpert* em detectar a TBE em amostras de sangue e urina. Foram colhidas amostras de sangue ou urina de pacientes com TBE (n=30) e sem TBE (n=40). As amostras de urina foram parte para cultura e parte para o teste automatizado. O plasma e leucócitos das amostras de sangue foram separados. Ambas as amostras biológicas foram submetidas ao teste *Xpert* avaliado. O limite de detecção foi avaliado através de curvas de diluição utilizando DNA genômico da cepa de *M. tuberculosis* (H37Rv). O limite de detecção do *Xpert Ultra* foi de 10 ag/μL em ambas as amostras. A sensibilidade e especificidade do teste em relação ao CRS foram de 66,67% e 100%, respectivamente. De acordo com os resultados avaliados, esse método pode auxiliar no diagnóstico e agilidade no início do tratamento da TBE.

**Palavras-chave:** tuberculose extrapulmonar; teste diagnóstico; reação em cadeia de polimerase.

## ABSTRACT

Tuberculosis can affect other tissues, called extrapulmonary tuberculosis (TBE), where early detection and initiation of treatment are essential for a good prognosis. However, the diagnosis of TBE is difficult and depends on low sensitivity tests. Therefore, fast and accurate devices, such as *GeneXpert Ultra*, have been evaluated from a TBE diagnostic perspective. Therefore, the present study sought to evaluate the performance of *GeneXpert* in detecting TBE in blood and urine samples. Blood or urine samples were collected from patients with TBE (n=30) and without TBE (n=40). The urine samples were partly for culture and partly for automated testing. Plasma and leukocytes from blood samples were separated. Both biological samples were subjected to the evaluated *Xpert* test. The limit of detection was evaluated through dilution curves using genomic DNA from the *M. tuberculosis* strain (H37Rv). The *Xpert Ultra* detection limit was 10 ag/μL in both samples. The sensitivity and specificity of the test in relation to CRS were 66.67% and 100%, respectively. According to the results evaluated, this method can help in diagnosing and speeding up the initiation of TBE treatment.

**Keywords:** extrapulmonary tuberculosis; diagnostic test; polymerase chain reaction.

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....                                                                                                                                 | 7  |
| 2 MÉTODOS.....                                                                                                                                    | 9  |
| 2.1 Caracterização da área de estudo e população.....                                                                                             | 9  |
| 2.2 Coleta e processamento das amostras.....                                                                                                      | 10 |
| 2.3 Diagnóstico laboratorial convencional.....                                                                                                    | 11 |
| 2.3.1 Cultura e Identificação de micobactérias em meio Löwenstein-Jensen (LJ).....                                                                | 11 |
| 2.4 Diagnóstico molecular.....                                                                                                                    | 11 |
| 2.4.1 Curva de diluição com cepa de referência do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (H37Rv).....                                                  | 11 |
| 2.4.2 <i>GeneXpert MTB/RIF</i> .....                                                                                                              | 12 |
| 2.4.3 Análise dos Resultados.....                                                                                                                 | 13 |
| 2.5 Análise estatística.....                                                                                                                      | 13 |
| 3 ÉTICA.....                                                                                                                                      | 14 |
| 4 RESULTADOS.....                                                                                                                                 | 15 |
| 4.1 Frequência de aspectos clínicos, epidemiológicos e fatores de risco envolvidos na elucidação do diagnóstico da tuberculose extrapulmonar..... | 15 |
| 4.2 Detecção de limite genômico de DNA de <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) no ensaio <i>GeneXpert MTB/RIF</i> .....                                 | 16 |
| 4.3 Desempenho do teste <i>GeneXpert MTB/RIF</i> utilizando como referência o Padrão de Referência Composto.....                                  | 17 |
| 4.4 Desempenho da cultura microbiológica com base no Padrão de Referência Composto.....                                                           | 18 |
| 5 DISCUSSÃO.....                                                                                                                                  | 18 |
| 6 CONCLUSÃO.....                                                                                                                                  | 23 |
| 7 AGRADECIMENTOS.....                                                                                                                             | 23 |
| 8 CONFLITOS DE INTERESSE.....                                                                                                                     | 23 |

**9 CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR.....23**

**REFERÊNCIAS.....24**

**ANEXO A.....31**

**ANEXO B.....40**

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM NO ANEXO A.

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa milenar, de notório caráter socioeconômico, causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* <sup>(1)</sup>.

A doença ativa normalmente se manifesta nos pulmões, mas a infecção após disseminação linfohematogênica, pode ocorrer em diferentes tecidos e órgãos do corpo, causando a tuberculose extrapulmonar (TBE). <sup>(2)</sup>

A TB é um evidente problema de saúde pública, responsável por grande morbidade e mortalidade no mundo. A nível mundial, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose em 2021 acometeu cerca de 10,6 milhões de pessoas, sendo 17% destes casos definidos como TBE. <sup>(3)</sup>

No Brasil, em 2022 foram notificados mais de 78 mil novos casos, apresentando uma incidência de 36,3 casos a cada 100 mil habitantes e 5.072 óbitos no ano de 2021.

<sup>(4)</sup> A TBE, por sua vez, segundo o DATASUS, foi responsável, em 2022, por 10.962 casos extrapulmonares e 3.317 casos onde a doença se manifesta nos pulmões e em outras partes do corpo, sendo chamada de tuberculose pulmonar e extrapulmonar. <sup>(5)</sup>

O bacilo causador da TB é caracterizado por ser aeróbico, resistente a ácidos e imóvel. A estrutura da parede celular das micobactérias é distinta de outras bactérias, manifestando um estilo de vida intracelular optativo e aeróbico. Além disso, exibe resistência a diversas condições químicas, como ácidos e bases, antibióticos e agentes desinfetantes. Essa resistência é atribuída aos ácidos micólicos presentes na parede celular do bacilo. <sup>(6)</sup>

Nas formas extrapulmonares da TB, o ambiente normalmente não propicia o crescimento bacteriano, ocasionando a evolução lenta e discreta da doença com sintomatologia específica de acordo com o sítio da infecção. Embora a TBE possa acometer todos os indivíduos, a doença extrapulmonar se associa com alguns fatores de risco como idade, gênero feminino, diabetes mellitus, presença de doença renal crônica ou imunossupressão. Além disso, os grupos mais acometidos pela doença fora do parênquima pulmonar são as crianças e pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV).<sup>(7)</sup>

Por se tratar de uma doença complexa, a detecção dessa forma de TB é difícil e muitas vezes inacessível, especialmente em países subdesenvolvidos, por necessitar de uma gama de exames laboratoriais e de imagem, além de associá-los com a clínica e epidemiologia do doente.<sup>(7,8,9)</sup> Dessa forma, apesar da detecção do *M. tuberculosis* na fase inicial da doença ser de suma importância para o bom prognóstico do paciente<sup>8</sup>, o estabelecimento do diagnóstico apresenta inúmeras dificuldades, levando a muitos casos suspeitos de TBE com tardia identificação ou ausência de confirmação laboratorial.<sup>(8)</sup> Assim, por apresentar carga paucibacilar e sintomatologia inespecífica, a doença extrapulmonar é difícil de ser detectada, ocasionando frequentemente um diagnóstico meramente clínico-epidemiológico, resultando em muitos tratamentos desnecessários ou ineficazes.<sup>(10)</sup> Além disso, a obtenção de amostras biológicas requer, na maioria das vezes, procedimentos invasivos e internação, tornando difícil a coleta de amostras adicionais (DYE, 2006). Dessa forma, é necessário ampliar o estudo de formas de utilização de testes de diagnóstico otimizadas para uma maior eficácia e sensibilidade de detecção do bacilo em diferentes tipos de amostra, sobretudo as extrapulmonares de fácil coleta.

O teste de biologia molecular *GeneXpert MTB/RIF Ultra* é uma inovação recente no campo da amplificação de ácido nucleico automatizado, apresentando um formato baseado em cartucho. Reconhecido pelo Ministério da Saúde desde 2013 como uma ferramenta de diagnóstico molecular ágil e eficaz, destaca-se pela sua sensibilidade, especificidade e facilidade de utilização. Esse procedimento emprega uma técnica avançada de PCR multiplex com nested em tempo real, permitindo a identificação do complexo *M. tuberculosis*, além de possibilitar a detecção de resistência à rifampicina no bacilo, tudo isso em um intervalo de apenas duas horas a partir do início da análise. (7,11,12,13) O ensaio *Xpert Ultra* tem se mostrado atrativo como um método de diagnóstico a ser utilizado com protocolos qualificados para elucidação do diagnóstico de TBE, podendo gerar uma economia significativa de recursos para o país e promover de maneira rápida e acessível o diagnóstico precoce das formas extrapulmonares da tuberculose. Além do exposto, sua utilização dispensa procedimentos altamente invasivos para coleta de biópsias e ambientes que necessitam de ampla infraestrutura e insumos, oferecendo execução facilitada e possuindo resultados facilmente interpretáveis com indicação sobre a utilização de drogas de primeira escolha.

Portanto, neste projeto, avaliamos o desempenho do teste diagnóstico *GeneXpert MTB/RIF* versão Ultra no diagnóstico rápido e eficiente da tuberculose extrapulmonar em amostras de sangue e urina de indivíduos provenientes de serviços públicos de saúde vinculados ao SUS de Pernambuco.

## **2 MÉTODOS**

### **2.1 Caracterização da área de estudo e população**

Foram selecionadas 70 amostras biológicas de sangue e urina de pacientes com caso suspeito de tuberculose extrapulmonar (TBE) que buscaram atendimento nos principais serviços de referência para tuberculose do SUS de Pernambuco. Os participantes da pesquisa foram indivíduos de ambos os sexos, com idades variadas, provenientes de ambulatórios e enfermarias do Hospital das Clínicas (HC/UFPE), Hospital Otávio de Freitas (HOF/PE) Hospital Barão de Lucena (HBL/PE), Hospital Oswaldo Cruz (HUOC/PE) e o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). O diagnóstico final e tratamento dos participantes foram definidos pelo médico assistente do serviço de saúde. As realizações do teste molecular nas amostras coletadas dos participantes da pesquisa foram analisadas no Laboratório de Imunoepidemiologia (LIE), localizado no departamento de Imunologia do Instituto Aggeu Magalhães. Os pacientes foram alocados em 2 grupos de acordo com os critérios clínico-epidemiológicos e laboratoriais:

**Grupo com TBE:** Pacientes com evidência clínica, epidemiológica ou histopatológica, com diagnóstico fechado para Tuberculose extrapulmonar pelo médico acompanhante.

**Grupo não TB/TBE:** Pacientes sem TB/TBE que procuraram o serviço de saúde por outra doença, com quadro clínico e laboratorial não compatível com a doença extrapulmonar ou pulmonar e sem risco epidemiológico de ter contraído a tuberculose.

## **2.2 Coleta e processamento das amostras**

**Urina:** Foram coletadas 3 amostras de urina, cerca de 10 ml cada, em tubo estéril. As amostras coletadas sucederam higienização e descarte do primeiro jato. As amostras de urina foram armazenadas de acordo com os procedimentos operacionais padrão

do laboratório e práticas de armazenamento dentro das normas de biossegurança para posterior utilização no *GeneXpert*, isoladamente.

**Sangue:** Uma amostra de 4,5 ml de sangue periférico total foi extraída por meio de punção venosa em tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) de cada participante e enviada ao Laboratório de Imunoepidemiologia do Instituto Aggeu Magalhães, onde foi processado para o isolamento do plasma e leucócitos. A obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foi feita através do Ficoll-Paque. O procedimento inicial envolve a aplicação do sangue sobre o Ficoll em um tubo Falcon, em seguida, o sangue é submetido a uma centrifugação a 3.000 rpm por um período de 30 minutos, à temperatura ambiente. O plasma e o anel de leucócitos foram retirados cuidadosamente, utilizando uma pipeta de *Pasteur* e separados em eppendorfs para investigação diagnóstica através do ensaio *Xpert Ultra*.

## **2.3 Diagnóstico laboratorial convencional**

### **2.3.1 Cultura e Identificação de micobactérias em meio Löwenstein-Jensen (LJ)**

A técnica de cultura e identificação de micobactérias foi realizada segundo o Manual Nacional de Vigilância da Tuberculose e outras Micobactérias (2022). A cultura em meio LJ foi realizada para identificação do *M. tuberculosis* apenas nas amostras de urina que, antes de serem inoculadas, foram submetidas a descontaminação pelo método Petroff modificado. <sup>(14)</sup>

## **2.4 Diagnóstico molecular**

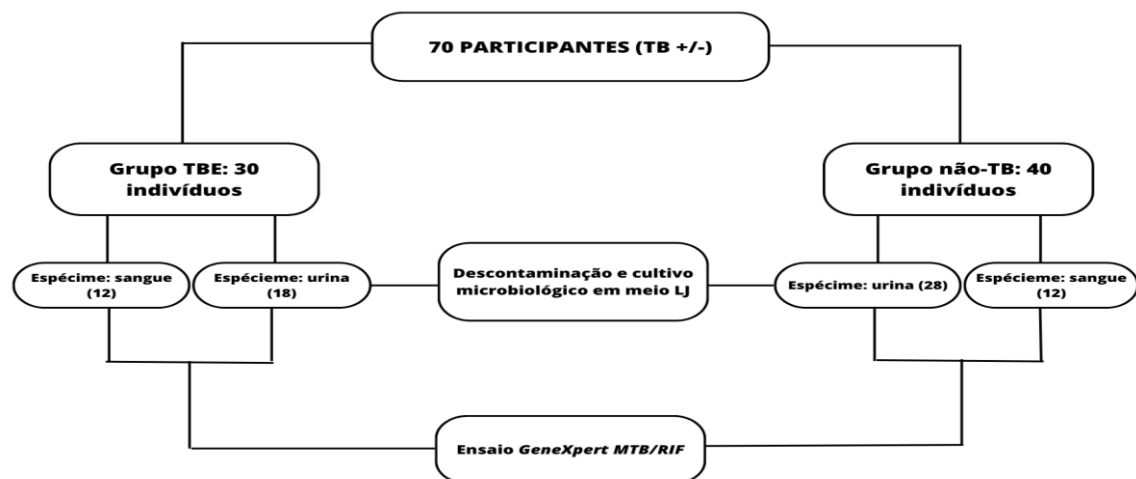
### **2.4.1 Curva de diluição com cepa de referência do *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv)**

Foi realizada uma curva de diluição seriada com quantidades conhecidas de cepa de referência de *M. tuberculosis* (H37Rv) em uma amostra de sangue e urina de indivíduo clinicamente sadio, com confirmação clínica, laboratorial e epidemiológica negativa para a tuberculose. Assim, uma alíquota das amostras citadas foi contaminada com quantidade conhecida de DNA da cepa de referência H37Rv e foram realizadas diluições consecutivas, de fator 10, variando de 10pg/μL a 1ag/μL, para avaliar a menor quantidade de DNA genômico detectado em amostras biológicas pela técnica do *GeneXpert Ultra*, com o intuito de observar se existem componentes nas amostras que possam interferir no desempenho do teste.

#### **2.4.2 *GeneXpert MTB/RIF***

Para a utilização de amostras no equipamento, foi acrescida à amostra um reagente que possui potentes propriedades tuberculicidas, eliminando amplamente as preocupações de biossegurança durante o procedimento. A mistura foi mixada, com o auxílio de um vórtex por 20 segundos e deixada em temperatura ambiente por 15 minutos. Após esse processo, a mistura foi transferida para a unidade de teste fechada, o cartucho *GeneXpert*, que possui todos os elementos que serão utilizados na PCR, como tampões e reagentes liofilizados. Por fim, os resultados obtidos foram enviados para um computador interligado ao equipamento.

**Figura 1** - Diagrama de fluxo dos métodos utilizados no processamento das amostras e avaliação da eficácia diagnóstica do *M. tuberculosis* pelo *GeneXpert MTB/RIF*.



**Fonte:** elaborada pela autora.

### 2.4.3 Análise dos Resultados

O resultado do *GeneXpert MTB/RIF* foi obtido em um computador vinculado ao equipamento, onde, de acordo com os sinais fluorescentes emitidos pelas sondas e algoritmos de cálculos incorporados, foram gerados gráficos com as curvas de amplificação para cada um dos alvos moleculares avaliados. Os resultados são interpretados automaticamente pelo sistema do equipamento e avaliados pelo operador.

### 2.5 Análise estatística

A avaliação das características clínicas e epidemiológicas da população envolvida no trabalho foi calculada através do *Qui Quadrado*, utilizando o software *IBM SPSS Statistics* (v. 20.0). Os valores de *p* inferiores a 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

Como método de comparação da confiabilidade do teste, foi utilizado a cultura microbiológica e o padrão de referência composto (CRS, do inglês: *composite reference standard*).

A cultura representa um padrão de referência amplamente aceito. Contudo, em doenças de baixa carga bacilar, como é o caso da TBE, a taxa de sucesso na identificação por meio da cultura pode ser limitada. Enquanto isso, os testes moleculares demonstram a capacidade de detectar material genético de organismos, mesmo que não estejam viáveis. Como resultado, esses testes têm a capacidade de identificar até mesmo amostras que não resultam em crescimento bacteriano em cultura. Para superar essas limitações, o CRS tem sido adotado como um critério de referência em estudos, embora possa apresentar desafios em termos de especificidade.<sup>(15)</sup> Assim, o CRS tem sido empregado como padrão de referência, visando alcançar níveis ótimos de sensibilidade e especificidade. O CRS utilizado no estudo consiste no diagnóstico da TBE através da análise dos critérios clínico-epidemiológicos, exames de imagem e resposta ao tratamento específico.

A acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) da técnica foram calculadas através do método de Pontos de Wilson, utilizando o sistema operacional *OpenEpi*.

### **3. Ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Aggeu Magalhães (CAAE: 60824122.4.0000.5190). Todos os indivíduos foram esclarecidos sobre a pesquisa e para participarem do estudo foi necessária sua assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os indivíduos que participaram da pesquisa e possuíam menos de 18 anos aceitaram um formulário de assentimento livre e esclarecido (TALE) para a autorização, enquanto o TCLE foi assinado por seus representantes legais.

## 4. Resultados

### 4.1 Frequência de aspectos clínicos, epidemiológicos e fatores de risco envolvidos na elucidação do diagnóstico da tuberculose extrapulmonar

No período de outubro de 2022 a julho de 2023, foram recrutados 70 participantes, entre adultos e crianças com suspeita de tuberculose extrapulmonar, os quais foram submetidos a extração de amostras de sangue total e urina. Além disso, foi identificada prevalência da doença em pessoas do gênero feminino (53,3%), com 38,3 de idade média e os fatores de risco mais expressivos encontrados no grupo TBE foram o contato epidemiológico com portadores da TB (23,3%) e a presença de outra situação clínica correlacionada, como a presença de HIV (36,6%). Do total de participantes, 25 (35.71%) foram investigados através de amostra sanguínea, enquanto 45 (64.29%) foram investigados pelo isolado de urina. Ainda, do total de participantes, 30 (42.86%) obtiveram resultado final de tuberculose extrapulmonar da unidade de saúde de referência do indivíduo, enquanto 40 (57.14%) foram diagnosticados com outras doenças (Tabela I).

**Tabela I** - Características clínicas e epidemiológicas dos participantes estudados

| CARACTERÍSTICAS  | TBE<br>(n = 30) n (%) | Não TB<br>(n =40) n (%) |
|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GÊNERO           |                       |                         |
| <i>Masculino</i> | 14 (46,67%)           | 14 (35,00%)             |
| <i>Feminino</i>  | 16 (53,33%)           | 26 (65,00%)             |
| OUTRA DOENÇA     |                       |                         |
| <i>Sim</i>       | 11 (36,67%)           | 17 (42,50%)             |
| <i>Não</i>       | 19 (63,33%)           | 23 57,50%               |
| VACINA BCG       |                       |                         |

|     |             |             |
|-----|-------------|-------------|
| Sim | 23 (76,67%) | 33 (82,50%) |
| Não | 7 (23,33%)  | 7 (17,50%)  |

#### CASOS DE TB NA FAMÍLIA

|     |             |          |
|-----|-------------|----------|
| Sim | 7 (23,33%)  | 8 (20%)  |
| Não | 23 (76,67%) | 32 (80%) |

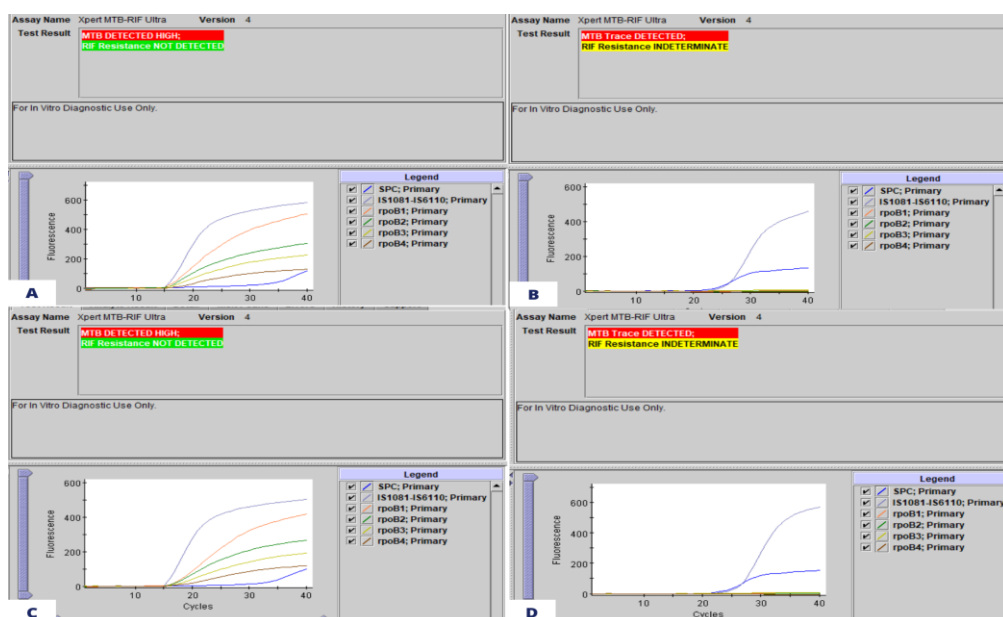
Fonte: elaborada pela autora.

## 4.2 Detecção de limite genômico de DNA de *M. tuberculosis* (H37Rv) no ensaio *GeneXpert MTB/RIF*

O limite de detecção do ensaio *Xpert MTB/RIF Ultra* em todas as curvas foi de 10 fg/μL (Figura 2). As reações foram repetidas ordenadamente 3 vezes para validar e assegurar a fidelidade na repetição dos resultados.

Houve amplificação até a concentração de 10 ag/μL (Figura 2). Os tubos foram articulados de 1 a 10, contendo respectivamente: 100 pg/μL, 10 pg/μL, 1 pg/μL, 100 fg/μL, 10 fg/μL e 1 fg/μL, 100 ag/μL, 10 ag/μL, 5 ag/μL e 1 ag/μL.

**Figura 2** - Limite de detecção do *GeneXpert* utilizando curvas de diluição seriada em amostras de sangue e urina, isoladamente.



**Fonte:** *GeneXpert*, Cepheid, 2023.

**Nota:** Detecção do *M. Tuberculosis* pelo *GeneXpert* em amostras de sangue urina infectadas com cepa de referência H37Rv. A) Maior limite de detecção calculado em amostra de sangue (100 pg/μL); B) Menor limite de detecção encontrado em amostra de sangue (10 ag/μL); C) Maior limite de detecção calculado em amostra de urina (100 pg/μL); D) Menor limite de detecção encontrado em amostra de urina (10 ag/μL).

#### 4.3 Desempenho do teste *GeneXpert MTB/RIF* utilizando como referência o Padrão de Referência Composto

Considerando o CRS como padrão de comparação, os valores gerais de sensibilidade e especificidade da técnica *GeneXpert MTB/RIF* foram de 66,67% (IC 95% = 48,78 - 80,77) e 100 % (IC 95% = 91,24 - 100,00), respectivamente. O índice kappa (k) para avaliação da concordância obtida foi moderada, com 0,70. Os valores preditivos observados foram o positivo (VPP) com 100% e negativo (VPN) com 80%. Enquanto a acurácia (A) do teste foi de 85,7% (Tabela II).

**Tabela II** - Desempenho do ensaio *GeneXpert MTB/RIF* entre pacientes com TBE e sem TB utilizando o Padrão de Referência Composto (CRS) como padrão-ouro.

| Ensaio <i>GeneXpert</i><br><i>MTB/RIF</i> | TBE | sem-TB | Sensibilidade |             | Especificidade |             | k    |
|-------------------------------------------|-----|--------|---------------|-------------|----------------|-------------|------|
|                                           |     |        | %             | IC          | %              | IC          |      |
| <i>Positivo</i>                           | 20  | 0      |               |             |                |             |      |
| <i>Negativo</i>                           | 10  | 40     | 66,67         | 48,78-80,77 | 100            | 91,24-100,0 | 0,70 |
| <b>Total</b>                              | 30  | 40     |               |             |                |             |      |

**Fonte:** elaborada pela autora.

**Nota:** VPP= 100%; VPN= 80%; A= 85,7%.

#### 4.4 Desempenho da cultura microbiológica com base no Padrão de Referência Composto

Os resultados referentes a cultura microbiológica em meio LJ tendo o CRS como padrão de comparação da cultura microbiológica nas amostras de urina, obteve uma sensibilidade de 29,63% (15,85 - 48,48) e especificidade de 100% (91,24 - 100,00), a acurácia identificada da cultura foi de 71,64%. Para análise de concordância, o coeficiente kappa calculado e encontrado foi de 0,33, obtendo mínima concordância. Os valores preditivos positivo e negativo encontrados, foram de 100% e 67,8%, respectivamente.

**Tabela III** - Desempenho da cultura microbiológica entre pacientes com TBE e sem TB utilizando o Padrão de Referência Composto (CRS) como padrão-ouro.

| Cultura em meio LJ   | TBE | sem-TB | Sensibilidade |             | Especificidade |             | k    |
|----------------------|-----|--------|---------------|-------------|----------------|-------------|------|
|                      |     |        | %             | IC          | %              | IC          |      |
| <i>Positivo</i>      | 8   | 0      |               |             |                |             |      |
| <i>Negativo</i>      | 19  | 40     |               |             |                |             |      |
| <i>Não realizado</i> | 03  | 0      | 29,63         | 15,85-48,48 | 100            | 91,24-100,0 | 0.33 |
| <b>Total</b>         | 30  | 40     |               |             |                |             |      |

**Fonte:** elaborada pela autora.

**Nota:** VPP= 100%; VPB= 67,8%; A= 71,64%.

## 5. Discussão

Nas últimas décadas, o Programa Nacional de Controle a Tuberculose implantado no Brasil, vem fortalecendo a oferta do diagnóstico, tratamento e rastreamento da TB na

atenção básica através do Sistema único de Saúde (SUS).<sup>(16)</sup> No entanto, o Brasil segue com elevado número de casos com subgrupos específicos que detém uma dificuldade de reduzir a taxa de incidência.<sup>(4,7)</sup>

Este estudo demonstrou que uma das populações vulneráveis à TBE, são pessoas do gênero feminino (53,33%) e 38,3 anos de idade em média. Estudos recentes foram desenvolvidos e demonstraram o risco aumentado nessas populações economicamente ativas, confirmando a predominância do risco mesmo sem uma casuística definida, como afirmam Rolo *et al* (2023) e Niu *et al* (2023).<sup>(17,18)</sup>

Além disso, consistentemente com outro estudo, foi avaliado que grande parte da população possuía prevenção primária da TB através da vacina com bacilo *Calmett-Guérin* (BCG), no entanto, em casos de TBE, foi notado a redução de sua eficácia, podendo estar associada com a presença dos fatores de risco para a doença presentes na população estudada.<sup>(19)</sup>

A presença de outras doenças associadas à tuberculose extrapulmonar (36,67% na pesquisa atual) é um fenômeno relatado por diversos estudos, sobretudo a co-infecção com o HIV - identificado 7 vezes no grupo TBE -, visto que o processo do adoecimento e evolução clínica da doença é favorecida com o imunocomprometimento do indivíduo.<sup>(20,21)</sup>

A história familiar de TB ou convívio com portadores, assim como a sintomatologia e investigação de comorbidades, é um forte indicador que contribui para suspeição e diagnóstico do indivíduo, visto que a transmissão entre o bacilífero e o indivíduo saudável necessita de elevada proximidade e tempo de exposição.<sup>(20)</sup> Nesse sentido, 23,33% dos participantes com TBE da pesquisa demonstraram conhecimento de contato prévio com outro portador da TB e posterior desenvolvimento da doença. Os demais participantes, negaram identificar a etiologia da doença, possivelmente pelo

fator memória, dado a evolução insidiosa da doença ou pelo desconhecimento das características clínicas e epidemiológicas da doença.

No que diz respeito ao diagnóstico, testes moleculares com amplificação de ácido nucleico (TAAN) vem se mostrando promissores na detecção da tuberculose através de amostras extrapulmonares e de fácil coleta. Com a autorização da Organização Mundial da Saúde em 2010 para a utilização do *GeneXpert MTB/RIF* na detecção da tuberculose pulmonar como um TAAN através de amostras de escarro, logo inúmeros estudos vêm sendo desenvolvidos ao longo da última década. Esses estudos buscam a detecção da tuberculose pulmonar ou extrapulmonar por meio de outros espécimes biológicos, visto que o ensaio produzido pela Cepheid™ não possui protocolos padronizados de identificação do complexo *M. Tuberculosis* em outras amostras. <sup>(22,12)</sup> Assim, seu uso em amostras extrapulmonares como sangue periférico e urina, ainda não são avaliados. Neste estudo, determinamos o desempenho diagnóstico do *GeneXpert MTB/RIF* em casos suspeitos de TBE.

A sensibilidade geral do ensaio *Xpert MTB/RIF* foi de 66,67% quando comparada ao CRS, demonstrando relativa discordância com o estudo de Singh, *et al* (2016), Tadesse *et al* (2015) e Wang *et al* (2022), que demonstraram sensibilidade superior aos resultados obtidos, com 88,4%, 87,8% e 78,9%, respectivamente. <sup>(23,24,25)</sup> Em contrapartida, o valor obtido por Samuel, *et al*. (2018) foi semelhante ao encontrado no presente estudo, com uma sensibilidade de 69,09%. <sup>(26)</sup> Quanto à especificidade, o resultado foi do presente estudo foi 100%, superior ao estudo de Singh, *et al* (2016), Tadesse *et al* (2015) e Wang *et al* (2022), mas similar ao trabalho de Samuel *et al* (2018), uma vez que todos utilizaram o CRS como comparação padrão, sendo fundamental destacar que o estudo de 2018 utilizou amostras de urina, também analisadas nesta pesquisa. <sup>(23,24,25,26)</sup> A acurácia foi avaliada apenas pelo estudo de

Samuel *et al* (2018), que obteve 86,4% enquanto o presente estudo encontrou resultado muito semelhante, com 85,7%. <sup>(26)</sup> Os valores preditivos foram documentados pelo estudo de Tadesse *et al* (2015) que encontrou entre o verdadeiro positivo 95,2%, enquanto o presente estudo encontrou 100%. <sup>(24)</sup> No que diz respeito ao valor preditivo negativo, o resultado encontrado foi de 80% enquanto o mesmo trabalho de 2015, identificou o valor de 77,8%. <sup>(24)</sup>

Essas discrepâncias podem ser justificadas pelo espécime utilizado nos diferentes estudos, onde as amostras manipuladas foram diferentes como o aspirado linfonodal no estudo de Tadesse *et al* (2015), além dos tipos específicos de TBE investigados em outros trabalhos como a tuberculose geniturinária por Wang *et al* (2022), enquanto neste apenas a urina e pool de plasma e leucócitos foi a unidade biológica avaliada buscando identificar apenas a presença do bacilo sem correlação com o tipo de TBE. <sup>(24,25)</sup>

Em estudos de meta-análise, Penz, *et al* (2015) e Gong, *et al* (2023) afirmam que essa variabilidade nos resultados obtidos nos ensaios *Xpert* se deve a inúmeros fatores, como o tipo de amostra e a geração da máquina automatizada do *GeneXpert*. <sup>(27,28)</sup> Sendo importante ressaltar que, os testes realizados neste estudo utilizaram amostras não específicas do local (sangue periférico e urina), em contraste com a maioria dos artigos desenvolvidos, mas obtendo resultados favoráveis. O uso de amostras facilmente obtidas têm o potencial de assegurar um diagnóstico da tuberculose mais ágil, eliminando a necessidade de procedimentos invasivos, ao mesmo tempo em que mantém a eficácia elevada da abordagem. <sup>(29)</sup>

O uso da cultura microbiológica como padrão de comparação é amplamente estudado por se tratar do padrão ouro utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar, mesmo não possuindo o mesmo desempenho na TBE em razão das amostras paucibacilares

e dependendo do tipo de meio de cultivo, sendo o meio Löwenstein-Jensen, o mais utilizado nacionalmente. <sup>(14)</sup> Embora os testes de cultura apresentem sensibilidade analítica semelhante ao *Xpert*, é importante notar que a etapa de descontaminação durante a cultura pode resultar na redução do número de bacilos na amostra. Isso faz com que a cultura seja considerada um padrão-ouro imperfeito para o diagnóstico. Como resultado, o diagnóstico final muitas vezes depende da combinação com outros testes. Essa limitação dos testes de cultura representa um desafio significativo ao tentar determinar a verdadeira especificidade dos NAATs, especialmente quando a cultura é usada como padrão-ouro para avaliar a precisão deste último. <sup>(11)</sup>

Além da análise isolada do desempenho do *GeneXpert* e do CRS, nosso estudo buscou avaliar o desempenho da cultura tendo como padrão ouro o CRS no diagnóstico da TBE. Com resultados de sensibilidade de 29,63% e sensibilidade de 100%, discordando do estudo de Wang *et al* (2022) que demonstrou em seu estudo de TB urogenital a sensibilidade de 75% e especificidade de 27,6%. <sup>(25)</sup>

A grande diferença de resultados pode ser consequência dos objetivos do estudo, visto que o trabalho citado analisou participantes com baciloscopias negativas e sem um dos principais fatores de risco para a TBE, o HIV. Além disso, as análises geradas por este estudo basearam-se em amostras fora do sítio específico da doença e em diferentes amostras, ao contrário do estudo de Wang *et al* (2022), que objetivou identificar o desempenho da cultura com base no CRS em amostras de urina em indivíduos suspeitos de TB geniturinária. <sup>(25)</sup>

Isoladamente, nenhuma das técnicas avaliadas foi capaz de fazer o diagnóstico com precisão. Por outro lado, é importante mencionar que a tecnologia *GeneXpert MTB/RIF* demonstrou ser altamente eficaz, rápida e capaz de ser utilizada de forma independente, não exigindo habilidades avançadas por parte do operador, além da

alta sensibilidade e especificidades obtidas neste estudo. Isso simplifica significativamente a execução do diagnóstico.<sup>(30)</sup> No entanto, tal como qualquer outro método, apresenta limitações.<sup>(31)</sup>

## **6. Conclusão**

O ensaio *GeneXpert Ultra* desenvolvido pela Cepheid™ e avaliada no presente trabalho apresentou notável limite de detecção do *M. tuberculosis* em amostras não padronizadas pelo fabricante e que são de fácil obtenção e baixo custo na coleta. O teste obteve boa sensibilidade e excelente especificidade em amostras de sangue e urina de indivíduos com tuberculose extrapulmonar. De acordo com os resultados promissores avaliados, esse método pode auxiliar no rastreamento de pacientes suspeitos de TB em áreas onde a tuberculose é endêmica. Isso é particularmente importante em países como o Brasil, onde o tratamento específico muitas vezes ocorre tardiamente.

## **7. Agradecimentos**

Os autores agradecem à Universidade Federal de Pernambuco (Centro Acadêmico de Vitória) e Instituto Aggeu Magalhães (FIOCRUZ-PE) por todo o apoio prestado durante o desenvolvimento deste estudo.

## **8. Conflito de interesses**

Os autores declaram que não têm interesses financeiros ou relacionamentos pessoais que possam influenciar o trabalho relatado neste artigo.

## **9. Contribuições do autor**

JNSN, HCS e MCABC conceituaram e desenharam a metodologia do estudo.

JNSN processou as amostras biológicas, realizou o ensaio *GeneXpert* e cultura microbiológica, foi um dos principais contribuintes para a padronização do ensaio *GeneXpert*, coletou dados, realizou a análise estatística dos dados obtidos, interpretou e discutiu os resultados obtidos e foi o redator e editor do manuscrito.

HCS interpretou e discutiu os resultados obtidos, além de supervisionar todo o projeto e revisar a redação do manuscrito.

MCABC, realizou a análise estatística dos dados obtidos, interpretou e discutiu os resultados obtidos, além de supervisionar todo o projeto e revisar a redação do manuscrito.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## 10. Referências

- [1] Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis: A Comprehensive International Approach, 2nd ed., 2000. 45-1, 78-2, [cited 2023 May 05].
- [2] Hopwell PC, Barry R. Tuberculosis and other mycobacterial disease. Textbook of respiratory medicine, 1994. 1094–1160, [cited 2023 Jun 07].
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. WHO, 2022, [cited 2023 Jun 07].
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2023, [cited 2023 Jun 07].
- [5] Banco de dados do Sistema Único de Saúde [banco de dados na internet]. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS (DATASUS). 2022, [cited 2023 Jun 07].

- [6] Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2003, 83-97, [cited 2023 Jun 07]; 83(1-3):91-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979202000896>
- [7] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2011, [cited 2023 Jun 07].
- [8] Green C, Huggett JF, Talbot E, Mwaba P, Reither K, Zumla AI. Rapid diagnosis of tuberculosis through the detection of mycobacterial DNA in urine by nucleic acid amplification methods. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2009, [cited 2023 Jun 07]; 9(8):505-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309909701495>
- [9] Rimal R, Shrestha D, Pyakurel S, Poudel R, Shrestha P, Rai KR, Ghimire GR, Rai G, Rai SK. Diagnostic performance of GeneXpert MTB/RIF in detecting MTB in smear-negative presumptive TB patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022, [cited 2023 Jun 07]; 22(1):321. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07287-5>
- [10] Uddin MKM, Ather MF, Kabir S, Rahman A, Choudhury S, Nasrin R, Rahman T, Rahman SMM, Ahmed S, Banu S. Diagnostic Performance of Different Laboratory Methods for the Detection of Extrapulmonary Tuberculosis. *Microorganisms* [Internet]. 2023, [cited 2023 Jul 25]; 11(4):1066. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/4/1066>
- [11] Sekyere OJ, Maphalala N, Malinga LA, Mbelle NM, Maningi NE. A Comparative Evaluation of the New Genexpert MTB/RIF Ultra and other Rapid Diagnostic Assays for Detecting Tuberculosis in Pulmonary and Extra Pulmonary Specimens. *Sci Rep* 9

- [Internet]. 2019, [cited 2023 Jul 25]; 9(1):16587. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53086-5#citeas>
- [12] Cepheid. Folheto: Ensaio Xpert® MTB/RIF. Xpert-MTB-RIF-ENGLISH-Package-Insert-301-1404-Rev-F.pdf , [cited 2023 May 25].
- [13] Shapiro AE, Ross JM, Yao M, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Steingart KR, Horne DJ. Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms. Cochrane Database Syst Ver [Internet]. 2021, [cited 2023 Jul 25]; 3(3):CD013694. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437892/>
- [14] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Brasília (DF), 2022, [cited 2023 Jul 25]; p. 186-190.
- [15] Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2014, [cited 2023 Aug 10]; 44: 435-446. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/44/2/435>
- [16] Zou Z, Liu G, Hay SI, Basu S, Belgaumi UI, Dhali A, Dhingra S, Fekadu G, Golechha M, Joseph N, Krishan K, Martins-Melo FR, Mubarik S, Okonji OC, A MP, Rathi P, Shetty RS, Singh P, Singh S, Thangaraju P, Wang Z, Zastrozhin MS, Murray CJL, Kyu HH, Huang Y. Time trends in tuberculosis mortality across the BRICS: an age-period-cohort analysis for the GBD 2019. EClinicalMedicine [Internet]. 2022, [cited 2023 Aug 20]; 53:101646. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00376-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00376-5/fulltext)
- [17] Rolo M, González-Blanco B, Reyes CA, Rosillo N, López-Roa P. Epidemiology and factors associated with Extra-pulmonary tuberculosis in a Low-prevalence area.

Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases [Internet]. 2023, [cited 2023 Aug 20]; 32:100377. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579423000335?via%3Dihub>

[18] Niu T, He F, Yang J, Ma C, Xu J, Sun T, Zhang X, Chen S, Ru C. The epidemiological characteristics and infection risk factors for extrapulmonary tuberculosis in patients hospitalized with pulmonary tuberculosis infection in China from 2017 to 2021. BMC Infect Dis [Internet]. 2023, [cited 2023 Aug 20]; 23(1):488.

Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08410-w>

[19] Martinez L, Cords O, Liu Q, Acuna-Villaorduna C, Bonnet M, Fox GJ, Carvalho ACC, Chan PC, Croda J, Hill PC, Lopez-Varela E, Donkor S, Fielding K, Graham SM, Espinal MA, Kampmann B, Reingold A, Huerga H, Villalba JA, Grandjean L, Sotgiu G, Egere U, Singh S, Zhu L, Lienhardt C, Denholm JT, Seddon JA, Whalen CC, García-Basteiro AL, Triasih R, Chen C, Singh J, Huang LM, Sharma S, Hannoun D, Del Corral H, Mandalakas AM, Malone LL, Ling DL, Kritski A, Stein CM, Vashishtha R, Boulahbal F, Fang CT, Boom WH, Netto EM, Lemos AC, Hesselning AC, Kay A, Jones-López EC, Horsburgh CR, Lange C, Andrews JR. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 2022, [cited 2023 Aug 20]; 10(9):e1307-e1316 Available from:

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(22\)00283-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00283-2/fulltext)

[20] Kozakevich GV, Silva RM. Tuberculose: Revisão de literatura. Arquivos Catarinenses de Medicina, p. 34-47 [Internet]. 2015; 44(4), 34–47. Available from:

<https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/46>

- [21] Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. PLoS One [Internet]. 2019, [cited 2023 Aug 20]; 14(1):e0209650. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209650>
- [22] World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement. WHO, 2011, [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506335>
- [23] Singh UB, Pandey P, Mehta G, Bhatnagar AK, Mohan A, Goyal V, Ahuja V, Ramachandran R, Sachdeva KS, Samantaray JC. Genotypic, Phenotypic and Clinical Validation of GeneXpert in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis in India. PLoS One [Internet]. 2016, [cited 2023 Aug 25]; 11(2):e0149258. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149258>
- [24] Tadesse M, Abebe G, Abdissa K, Aragaw D, Abdella K, Bekele A. GeneXpert MTB/RIF assay for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis on concentrated fine needle aspirates in high tuberculosis burden settings. PLoS One [Internet]. 2015, [cited 2023 Aug 25]; 10(9):e0137471. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137471>
- [25] Wang Y, Tan J, Lei L, Yuan Y, Li W, Zhao Y, Wang Y, Niu X, Li Z, Wei L, Han Y, Cheng M, Guo X, Han X, Wang W. The value of Xpert MTB/RIF assay of urine samples in the early diagnosis of smear-negative urinary tuberculosis. Eur J Med Res [Internet]. 2022, [cited 2023 Aug 25]; 27(1):300. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-022-00947-x>
- [26] Samuel BP, Michael JS, Chandrasingh J, Kumar S, Devasia A, Kekre NS. Efficacy and role of Xpert® *Mycobacterium tuberculosis*/rifampicin assay in urinary tuberculosis.

Indian J Urol [Internet]. 2018, [cited 2023 Aug 30]; 34(4):268-272. Available from: <https://journals.lww.com/indianjurol/pages/default.aspx>

[27] Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, James MT. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease [Internet]. 2015, pp. 278-284, [cited 2023 Aug 30]; 19(3):278-84. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2015/00000019/00000003/art00009;jsessionid=b01f6t2lacb0h.x-ic-live-01>

[28] Gong X, He Y, Zhou K, Hua Y, Li Y. Efficacy of Xpert in tuberculosis diagnosis based on various specimens: a systematic review and meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2023, [cited 2023 Aug 30]; 13:1149741. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2023.1149741/full>

[29] Rebollo MJ, Garrido RSJ, Folgueira D, Palenque E, Pedroche DC, Lumbreras C, Aguado MJ. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. Diagnostic microbiology and infectious disease [Internet]. 2006, [cited 2023 Aug 30]; 56(2):141-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889306001283>

[31] Khan AS, Ali S, Khan MT, Ahmed S, Khattak Y, Abduljabbar, Irfan M, Sajjad W. Comparison of GeneXpert MTB/RIF assay and LED-FM microscopy for the diagnosis of extra pulmonary tuberculosis in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. Brazilian Journal of Microbiology [Internet]. 2018, [cited 2023 Sep 02]; 49(4):909-913. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175715/>

[32] Mechali Y, Benaissa E, El Mrimar N, Benlahlou Y, Bssaibis F, Zegmout A, Chadli M, Malik YS, Touil N, Abid A, Maleb A, Elouennass M. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. BMC

Infect Dis [Internet]. 2019, [cited 2023 Sep 02]; 19(1):1069. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924055/>

## ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

# MEMÓRIAS

DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

MONDAY, 25 MARCH 2024

**JOURNAL OF MICROBES & THEIR VECTORS**  
**CAUSING HUMAN INFECTIONS**



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

**The Memórias' content is freely accessible to readers and no publication fees are charged to authors.** The Memórias do Instituto Oswaldo Cruz has decided to simplify the requirements regarding the format of submitted manuscripts. From now on, all manuscripts may be submitted in any text format as long as the common subdivision of scientific articles are followed, e.g. introduction, materials and methods, results, discussion and references. For Reviews and Perspectives articles, authors may use the sections that best suit the structure and content of the proposed manuscript. All manuscripts should contain, besides the title and abstract, full details of authors and institutions, acknowledgements of any technical or financial assistance as well as state any conflicts of interest. This flexible text format will be used for the initial analysis and peer review. If the manuscript is accepted, authors will be requested to edit the text in accordance with the publication style of the Memórias."

Upon acceptance, the manuscript should be arranged in the following format:

The manuscript should be prepared using standard word processing software and should be printed (font size 12) double-spaced throughout the text, figure captions, and references, with margins of at least 3 cm. The figures should come in the extension tiff, with a minimum resolution of 300 dpi. Tables and legends to figures must be submitted all together in a single file. Figures must be uploaded separately as supplementary file.

**Title:** with up to 250 characters

**Author's names:** without titles or graduations

**Institutional affiliations:** full address of the all authors

**Abstracts:** Provide an abstract up to 200 words. Abstracts of research articles should be structured into 5 sections as follows: BACKGROUND, OBJECTIVES, METHODS, FINDINGS and MAIN CONCLUSIONS, each section addressing respectively the problem, the aim of the study, the main methodological approach, the most important findings and the conclusions of the study.

**Key words:** 3-6 items must be provided. Terms from the Medical Subject Headings (Mesh) list of Index Medicus should be used.

**Sponsorships:** indicate the sources of financial support.

**Introduction:** should set the purpose of the study, give a brief summary (not a review) of previous relevant work, and state what new advance has been made in the investigation. It should not include data or conclusions from the work being reported.

**Materials and Methods:** should give full and clear information to permit the study to be repeated by others. Standard techniques need only be referenced. However if a

Standard techniques need only be referenced. However if a modification has been done in a standard protocol, it must be clearly described.

**Ethics:** when reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on the care and use of laboratory animals was followed. In case the research work is making use of natural resources (plant, microorganisms, biodiversity samples) authors must provide a statement that the research work is compliant with the national regulations on this subject.

**Results:** should be a concise account of the new information discovered, with the least personal judgement. Do not repeat in the text data already described in tables and illustrations.

**Discussion:** should emphasize the relevance of the new information and relate the new findings to existing knowledge. Only unavoidable citations should be included.

**Acknowledgements:** should list and give full credit to all of those (apart from authors) who has helped the achievement of the research work (including the funding organizations).

**Conflict of Interests:** authors must disclose any conflict of interest related to their research work.

**Author's contribution:** state each author's contribution to the research work.

## REFERENCES

Must be accurate. Only citations that appear in the text should be referenced. Articles in Preprint Servers can be cited only if a DOI is provided. Unpublished

can be cited only if a DOI is provided. Unpublished papers, unless accepted for publication, should not be cited. Work accepted for publication should be referred to as "in press" and either the journal link for the accepted manuscript or a letter of acceptance of the journal must be provided. Unpublished data should only be cited in the text as "unpublished observations", and a letter of permission from the author must be provided. The references at the end of the paper should be listed in numerical order, and in the same order in which they are cited in text. [CLICK HERE \[+\]](#)

**To assure your references is published as requested, please send archives without Mendeley Hyperlink or similar. References created with edition marks will cause improper corrections during editing process, causing delays.**

### **THE TITLE OF JOURNALS**

Should be abbreviated according to the the NLM Title Abbreviation for Journals currently indexed in MEDLINE. For details, please visit

**<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentyindexed>**

### **IN-TEXT CITATIONS**

A number is allocated to a source in the order in which it is cited in the text. If the source is referred to again, the same number is used.

**Use superscript Arabic numerals (1,2,3,4,5,6,7,8,9) inside of curved brackets.**

**List each reference number separated by comma, or by dash for a sequence of consecutive numbres. There should be no spaces between commas or dashes. Ex.: (1,3,6-8).**

**The in-text citation is placed immediately after the text, which refers to the source being cited.**

Ex.: These observations were consistent with those made in Venezuela, Brazil, and British Guyana.<sup>(1-4)</sup>

**The author's name can also be included in the text.**

Ex.: The method for quantifying egg viability was adapted from Farnesi et al.<sup>(1)</sup>

## **AT THE END OF THE PAPER USE THE FOLLOWING STYLES**

### **Journal article**

Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da tripanosomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1922; 14(1): 05-61.

### **Book and Thesis**

Forattini OP. Entomologia médica. Psychodidae, Phlebotominae, Leishmaniose, Bartonelose. Vol. IV. São Paulo: Edgard Blucher; 1973. 658 pp.

Morel CM. Genes and antigens of parasites. A laboratory manual. 2nd ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1983. xxii + 580 pp.

Mello-Silva CC. Controle alternativo e alterações fisiológicas em *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), hospedeiro intermediário de *Schistosoma mansoni* Sambom, 1907 pela ação do látex de *Euphorbia splendens* var. *hislopilii* N.E.B (Euphorbiaceae) [PhD Thesis]. Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2005. 85 pp.

### **Chapter in book**

Cruz OG. The prophylaxis of malaria in central and southern Brasil. In: Ross R, The prevention of malaria. London: John Murray; 1911. 390-8.

### **Journal article on the Internet**

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12]; 102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

### **Monograph on the Internet**

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph] [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

### **Homepage/Web site**

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### **Part of a homepage/Web site**

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>.

## **DATABASE ON THE INTERNET**

### **Open database**

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### **Closed database**

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: [http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome\\_title.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html).

### **Part of a database on the Internet**

MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Meta-analysis; 2003 [cited 2003 Jun 10]; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

## FIGURES AND TABLES MUST BE UNDERSTANDABLE WITHOUT REFERENCE TO THE TEXT

**Figures:** presented in tiff format with a minimum of 300 dpi. Photographs must be sharply focused, well contrasted, and if mounted onto a plate, the figures should be numbered consecutively with Arabic numbers. Magnification must be indicated by a line or bar in the figure, and referenced, if necessary in the caption (e.g., bar = 1 mm). Plates and line figures should either fit one column (8 cm) or the full width (16.5 cm) of the page and should be shorter than the page length to allow inclusion of the legend. Letters and numbers on figures should be of a legible size upon reduction or printing. A colour photograph or a related illustration is used in social media of the Journal (Twitter, Instagram and Facebook) for brief information about the content of accepted articles. Authors are invited to submit illustrations with legends from their manuscript for dissemination in social media.

**Tables:** should supplement, not duplicate, the text and should be numbered with Roman numerals. A short descriptive title should appear above each table, with any explanations or footnotes (identified with a, b, c, etc.) below.

**Supplemental material:** refers to files which authors supply for publication alongside their article. They should generally be additional pieces to the article that could not be included in the issue, such as appendices, spreadsheets, tables, figures that is impossible to produce within the article. These files will be sent to reviewers for peer review, along with the article's main files.

We recommend that Supplementary files be in the following format:

- Excel or any spreadsheet should be uploaded in PDF

- Supplementary figures with five or more pieces please provide a PDF file with as many figures as possible.

We recommend providing small size files for quick download.

**Review/Perspective:** articles in “review/perspective” format are accepted only by means of invitations made by the editor or associated editors.

**Alternative format:** manuscripts may be submitted following the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced by the International Committee of Medical Journal Editors also known as the Vancouver Style. In this case, authors should follow the guidelines in the fifth edition (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47, or at the website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq/htm>) and will be responsible for modifying the manuscript where it differs from the instructions given here, if the manuscript is accepted for publication.

Authors should also follow the Uniform Requirements for any guidelines that are omitted in these Instructions.

### **OPEN SCIENCE COMMUNICATION PRACTICES**

In line with our commitment to Open Science communication practices, we require authors to complete the Open Science Compliance Form. This form allows you to inform the journal about the compliance of your manuscript with Open Science principles.

#### **To submit the form, follow these steps:**

- **Click here to Access the Open Science Compliance Form.**

You can also find the form within the ScholarOne platform during the submission process.

- Fill in all the required fields with accurate information related to the Open Science aspects of your manuscript.

- Upload Necessary Documents: If the form requests additional documents or declarations, upload them as instructed.
- Review Carefully: Before submitting, review all provided information to ensure accuracy.
- Upload the Form: Once all fields are completed, upload the form along with your manuscript files. Designate the file as "Open Science Compliance Form."

This form will be included in your final PDF file along with the manuscript files.

Please note that completing the Open Science Compliance Form helps maintain Open Science standards and ensures transparent communication of research.

**ONCE A PAPER IS ACCEPTED FOR PUBLICATION,  
NO CHANGES TO THE ORIGINAL MANUSCRIPT  
WILL BE ALLOWED EXCEPT FOR MINOR  
CORRECTIONS.**

## ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do desempenho do Teste Rápido Molecular GeneXpert Mtb/RIF no diagnóstico da Tuberculose Extrapulmonar

**Pesquisador:** RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 60824122.4.0000.5190

**Instituição Proponente:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.041.374

#### Apresentação do Projeto:

As informações dos campos Apresentação do Projeto, Objetivo da Pesquisa e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2120293\_E1.pdf de 10/04/2023 cujo preenchimento foi realizado pelo pesquisador responsável.

Trata-se da emenda1 do projeto de pesquisa.

#### Resumo:

A tuberculose (TB) é uma das doenças infectocontagiosas mais antigas do mundo e tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

Sua transmissão ocorre por vias aéreas, através de aerossóis expelidos por fala, tosse ou espirro de um indivíduo bacilífero. A doença acomete

principalmente os pulmões (tuberculose pulmonar), porém o bacilo pode se instalar e comprometer outros órgãos do corpo, causando a tuberculose

extrapulmonar. Embora possua um tratamento efetivo, a TB ainda permanece na atualidade como um grave problema de saúde pública, classificada

como uma emergência global pela Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil, no ano de 2020, foram registrados 66.819 casos novos de TB e

4,5 mil óbitos. O país continua entre os 30 países com alta carga de TB, considerado prioritário para o controle da doença pela OMS. O estado de

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 50.670-420

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2101-2639

**Fax:** (81)2101-2500

**E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



INSTITUTO AGGEU  
MAGALHÃES (IAM)



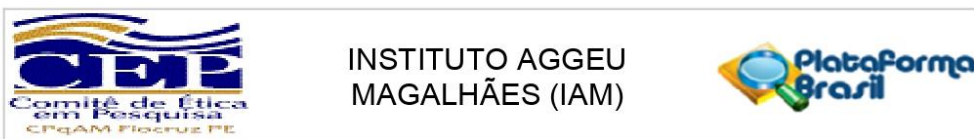
Continuação do Parecer: 6.041.374

Pernambuco registrou, em 2020, 4.658 novos casos, sendo o 4º estado do Brasil com maior taxa de incidência da doença. A cultura bacteriana é um método bacteriológico eficiente para a identificação do agente etiológico, considerado padrão ouro no diagnóstico da tuberculose, porém o mesmo demanda um longo período de tempo, visto que a micobactéria necessita de 2 a 8 semanas para apresentar crescimento. No caso da forma extrapulmonar da doença, o diagnóstico é ainda mais difícil, visto que possuem em sua grande maioria, quantidade muito baixa de bacilos, o que leva a um comprometimento da sensibilidade dos testes laboratoriais convencionais, além de possuir uma sintomatologia inespecífica, levando a inúmeros casos de TBE sem confirmação bacteriológica. O aprimoramento de técnicas moleculares que sirvam de auxílio para um diagnóstico mais rápido e eficiente na identificação do Mtb, principalmente em amostras extrapulmonares, melhoraria de forma significativa a detecção dos casos, reduzindo o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, auxiliando o aumento da sobrevivência dos pacientes. Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda a utilização de um Teste Rápido Molecular (TRM) denominado GeneXpert MTB/RIF (Cepheid), que utiliza a técnica de PCR em tempo real para identificar a presença do Mycobacterium tuberculosis em amostras pulmonares. Apesar de bastante eficiente no diagnóstico de amostras pulmonares, o TRM GeneXpert MTB/RIF não é padronizado para amostras extrapulmonares. Por este motivo, pretende-se neste projeto, avaliar o desempenho do Teste Rápido Molecular GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da Tuberculose Extrapulmonar, visando a padronização da técnica em amostras extrapulmonares, com o intuito de utilizá-la nos sistemas públicos de saúde do país.

#### Hipótese:

Com a permanência da tuberculose no cenário de agravos prioritários, a mesma continua sendo um grave problema de saúde pública, dependendo de um diagnóstico mais rápido e eficiente. Em amostras pulmonares, o GeneXpert Mtb/RIF tem se mostrado promissor, aumentando as expectativas de um diagnóstico eficiente em amostras paucibacilares de pacientes com TB extrapulmonar.

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.041.374

**Metodologia Proposta:**

4.1 Tipo do Estudo: Trata-se de um estudo experimental prospectivo do GeneXpert MTB/RIF em amostras extrapulmonares. 4.2 Local de Estudo e

Tipo de Amostra: O estudo será desenvolvido no laboratório de Imunoepidemiologia do Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ). Serão

selecionadas amostras Extrapulmonares de pacientes com caso confirmado de tuberculose extrapulmonar (TBE), do Hospital Otávio de Freitas

(HOF), um dos principais serviços de referência para tuberculose do SUS de Pernambuco. 4.3 Definição dos Grupos: Os participantes serão

indivíduos com diagnóstico fechado de tuberculose extrapulmonar e pacientes sem tuberculose, de ambos os sexos, com idades variadas. O

diagnóstico será definido pelo médico acompanhante do paciente, sem qualquer interferência do teste molecular. Os grupos serão divididos da

seguinte forma: 4.3.1 Grupo com TBE: Pacientes com evidência clínica, epidemiológica e histopatológica, com diagnóstico fechado para Tuberculose

extrapulmonar pelo médico acompanhante. 4.3.2 Grupo não TB/TBE: Pacientes sem TB/TBE que procuraram o serviço de saúde por outra doença,

com quadro clínico e laboratorial não compatível com a doença e epidemiologia negativa para tuberculose.

**Critério de Inclusão:**

a) Pacientes de idades variadas, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de TBE e que concordaram em participar da pesquisa através da compreensão e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;

**Critério de Exclusão:**

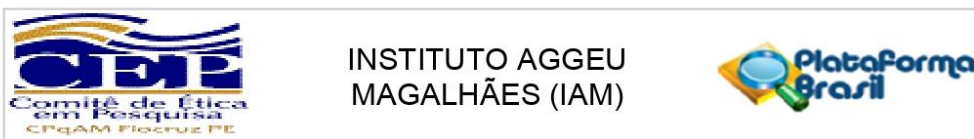
a) Os pacientes cujo tratamento para tuberculose já tenha sido iniciado; b) Com impossibilidade clínica de coleta de amostras biológicas; c) Dados clínicos e laboratoriais insuficientes para a definição do diagnóstico final.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Padronizar e avaliar o desempenho do GeneXpert Mtb/RIF no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar.

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.041.374

**Objetivos Secundários:**

- a) Estabelecer protocolos para preparação das amostras extrapulmonares, utilizando técnicas com baixa quantidade de interferentes, afim de preservar a quantidade de bacilos;
- b) Determinar o limite mínimo de detecção da técnica, em amostras paucibacilares;
- c) Avaliar o teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar em diferentes amostras clínicas de pacientes;
- d) Comparar o desempenho do teste rápido molecular GeneXpert Mtb/RIF com os resultados da cultura; padrão ouro de diagnóstico da doença.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A coleta de urina é uma coleta simples e segura, que não trará dor ao paciente, porém o paciente poderá se sentir desconfortável com o momento da coleta. Na coleta de biópsia e/ou líquidos biológicos, o paciente poderá sentir dor durante ou logo após o procedimento, que pode ser amenizada com medicações e anestésico. Também um pequeno sangramento ou ponto arroxado poderá aparecer na pele durante alguns dias após o procedimento.

**Benefícios:**

Através dos dados obtidos na pesquisa, será melhor entendido o desenvolvimento da doença, o que servirá de base no desenvolvimento de melhores condições de tratamento, diagnóstico e prognóstico da doença. Será garantido aos participantes o acesso aos resultados da pesquisa, assim como aos laudos das análises laboratoriais.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora informa nesta emenda que modificou a equipe de pesquisa, havendo mudança no TCLE por causa disso. Também anexou uma nova declaração de equipe.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos apresentados sem pendências.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram observados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



INSTITUTO AGGEU  
MAGALHÃES (IAM)



Continuação do Parecer: 6.041.374

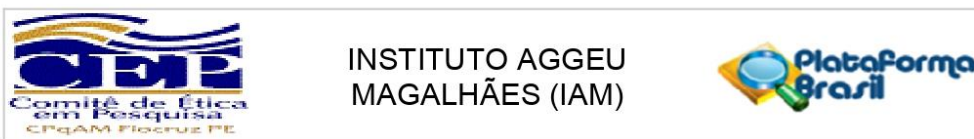
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                                            | Arquivo                               | Postagem            | Autor                         | Situação |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2120293_E1.pdf | 10/04/2023 14:47:05 |                               | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tcle_novo.pdf                         | 10/04/2023 14:45:12 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | declaracao_equipe_novo.pdf            | 10/04/2023 14:44:48 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CEP_RenataInglez_atualizado.pdf  | 11/11/2022 14:11:07 | Maria Almerice Lopes da Silva | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_Mestrado_RenataInglezok.pdf   | 15/10/2022 22:21:51 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_de_resposta_CEP_Renatalokok.pdf | 15/10/2022 22:19:57 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CEP_RenataInglezok.pdf           | 15/10/2022 22:18:29 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_de_resposta_CEP_Renatal.pdf     | 01/09/2022 16:23:58 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | declaracao_de_compromisso.pdf         | 19/07/2022 13:34:42 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | decalacao_biorrepositorio.pdf         | 19/07/2022 13:27:04 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | regulamento_biorrepositorio.pdf       | 19/07/2022 13:26:44 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | carta_anuencia.pdf                    | 19/07/2022 13:25:49 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | declaracao_orientacao.pdf             | 19/07/2022 13:25:15 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | declaracao_equipe.pdf                 | 19/07/2022 13:25:00 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Outros                                                    | carta_anuencia_otavio.pdf             | 19/07/2022 13:24:32 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | folha_de_rosto.pdf                    | 19/07/2022 13:21:35 | RENATA INGLEZ DE SOUZA TEJO   | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiofcruz.br



Continuação do Parecer: 6.041.374

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 05 de Maio de 2023

---

**Assinado por:**  
**Maria Almerice Lopes da Silva**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br