

**Alfa-1-glicoproteína ácida como marcador de resposta inflamatória durante o  
tratamento antituberculose**

**Alpha-1-acid glycoprotein as a marker of inflammatory response during anti-  
tuberculosis treatment**

**Glicoproteína ácida alfa-1 como marcador de respuesta inflamatoria durante el  
tratamiento antituberculoso**

Recebido: 10/11/2020 | Revisado: 16/11/2020 | Aceito: 20/11/2020 | Publicado: 24/11/2020

**Priscilla Yukari Ueno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-0984>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: [pyukari.ueno@hotmail.com](mailto:pyukari.ueno@hotmail.com)

**Amanda Aparecida Silva de Aguiar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3856-0620>

Universidade do Oeste Paulista Brasil

E-mail: [amanda\\_daguiar@hotmail.com](mailto:amanda_daguiar@hotmail.com)

**Ana Carolina Querino de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9102-0511>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: [anacquerinoo@gmail.com](mailto:anacquerinoo@gmail.com)

**Izabelly Geraldess Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6222-7388>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: [izageraldess@gmail.com](mailto:izageraldess@gmail.com)

**Christiane Martínez Húngaro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-2136>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: [cmhungaro@unoeste.br](mailto:cmhungaro@unoeste.br)

**Eliana Peresi-Lordelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5320-6825>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: [elianaperesi@yahoo.com.br](mailto:elianaperesi@yahoo.com.br)

## Resumo

O objetivo do trabalho foi avaliar a AGA como marcador de resposta inflamatória em pacientes com tuberculose (TB) durante o tratamento anti-TB e sua associação com parâmetros clínicos e radiológicos da doença. Para tanto, foram avaliados pacientes com TB (n=35), conforme o tempo de tratamento anti-TB: T1 (1 e 2 meses de tratamento) (n=16); T2 (3 e 4 meses de tratamento) (n=10); T3 (5 e 6 meses de tratamento) (n=11). Para avaliar o potencial da AGA como marcador, a PCR foi dosada como parâmetro de comparação, dosadas pela técnica de turbidimetria. Os dados clínicos e radiológicos foram obtidos dos prontuários. A avaliação da AGA apresentou a média de valores dentro da faixa de referência. O grupo T1 apresentou níveis significativamente mais elevados, quando comparados com pacientes do grupo T2 ( $p=0,006$ ), sem diferença em relação ao grupo T3. Também não houve diferença entre os grupos T2 e T3. Os níveis de PCR em T1 foram bem acima do valor de referência, fato não observado nos outros tempos de tratamento antituberculose (T2 e T3). Houve diferença entre T1 e T2 ( $p=0,01$ ), sem nenhuma outra associação significativa demonstrada. Foi observada correlação positiva entre a PCR e a AGA em T1 ( $\rho=0,8653$ ), T2 ( $\rho=0,6691$ ) e T3 ( $\rho=0,9282$ ). Não houve associação entre os parâmetros clínicos e radiológicos e os valores de AGA e PCR. Concluímos que a AGA é um bom marcador de monitoramento do prognóstico de evolução conforme o tempo de tratamento antituberculose, podendo ser utilizado na rotina dos pacientes com TB.

**Palavra-chave:** Tuberculose; Reação de Fase Aguda; Terapêutica.

## Abstract

The objective of the study was to evaluate AGA as a marker of inflammatory response in patients with tuberculosis (TB) during anti-TB treatment and its association with clinical and radiological parameters of the disease. Therefore, patients with TB (n=35) were evaluated, according to the time of anti-TB treatment: T1 (1 and 2 months of treatment) (n=16); T2 (3 and 4 months of treatment) (n=10); T3 (5 and 6 months of treatment) (n=11). To assess the potential of AGA as a marker, PCR was measured as a comparison parameter, measured by the turbidimetry technique. Clinical and radiological data were obtained from medical records. The AGA evaluation showed the average of values within the reference range. The T1 group showed significantly higher levels when compared to patients in the T2 group ( $p=0.006$ ), with no difference in relation to the T3 group. There was also no difference between groups T2 and T3. The CRP levels at T1 were well above the reference value, a fact not observed in other times of anti-tuberculosis treatment (T2 and T3). There was a difference

between T1 and T2 ( $p=0.01$ ), with no other significant association demonstrated. A positive correlation was observed between CRP and AGA at T1 ( $p=0.8653$ ), T2 ( $p=0.6691$ ) and T3 ( $p=0.9282$ ). There was no association between clinical and radiological parameters and AGA and CRP values. We conclude that AGA is a good marker for monitoring the prognosis of evolution according to the time of anti-tuberculosis treatment, and can be used in the routine of patients with TB.

**Keywords:** Tuberculosis; Acute-Phase Reaction; Therapeutics.

## Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar la AGA como marcador de respuesta inflamatoria en pacientes con tuberculosis (TB) durante el tratamiento antituberculoso y su asociación con parámetros clínicos y radiológicos de la enfermedad. Por tanto, los pacientes con TB ( $n=35$ ) fueron evaluados, según el tiempo de tratamiento anti-TB: T1 (1 y 2 meses de tratamiento) ( $n=16$ ); T2 (3 y 4 meses de tratamiento) ( $n=10$ ); T3 (5 y 6 meses de tratamiento) ( $n=11$ ). Para evaluar el potencial de AGA como marcador, se midió la PCR como parámetro de comparación, medido por la técnica de turbidimetría. Los datos clínicos y radiológicos se obtuvieron de las historias clínicas. La evaluación AGA mostró el promedio de valores dentro del rango de referencia. El grupo T1 mostró niveles significativamente más altos en comparación con los pacientes del grupo T2 ( $p=0,006$ ), sin diferencias en relación con el grupo T3. Tampoco hubo diferencia entre los grupos T2 y T3. Los niveles de PCR en T1 estuvieron muy por encima del valor de referencia, hecho no observado en otros tiempos de tratamiento antituberculoso (T2 y T3). Hubo una diferencia entre T1 y T2 ( $p = 0.01$ ), sin demostrarse otra asociación significativa. Se observó una correlación positiva entre CRP y AGA en T1 ( $p=0,8653$ ), T2 ( $p=0,6691$ ) y T3 ( $p=0,9282$ ). No hubo asociación entre los parámetros clínicos y radiológicos y los valores de AGA y PCR. Concluimos que AGA es un buen marcador para monitorizar el pronóstico de evolución según el tiempo de tratamiento antituberculoso, pudiendo utilizarse en la rutina de los pacientes con TB.

**Palabras clave:** Tuberculosis; Reacción de Fase Aguda; Terapéutica.

## 1. Introdução

A tuberculose (TB) consiste em uma doença infecciosa e com evolução crônica, que afeta cerca de um quarto da população mundial. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*

(MTB), sua forma clínica mais comum é a pulmonar e, a transmissão ocorre a através da disseminação da bactéria pelo ar, induzida pelas gotículas de saliva expelidas pela tosse, fala ou espirro dos pacientes com a forma ativa da doença. No Brasil, são notificados cerca de 80.000 casos novos e 5.000 mortes ao ano, classificando o país dentre os 22 com as maiores incidências de TB (Who, 2019).

A tuberculose (TB) consiste em uma doença infecciosa e com evolução crônica, que afeta cerca de um quarto da população mundial. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sua forma clínica mais comum é a pulmonar e, a transmissão ocorre a através da disseminação da bactéria pelo ar, induzida pelas gotículas de saliva expelidas pela tosse, fala ou espirro dos pacientes com a forma ativa da doença. No Brasil, são notificados cerca de 80.000 casos novos e 5.000 mortes ao ano, classificando o país dentre os 22 com as maiores incidências de TB (Who, 2019).

A implantação da Rede de Teste Rápido para a TB (RTR-TB), em alguns municípios, proporcionou o diagnóstico oportuno da doença e identificação antecipada da resistência à rifampicina, por meio da detecção do DNA do bacilo, entretanto, a baciloscopia e a cultura de escarro ainda são os métodos diagnósticos mais utilizados no Brasil (Brasil, 2018). Nem sempre é possível isolar o bacilo, desta forma, o tratamento dos casos suspeitos pode ser iniciado por diagnóstico de probabilidade, após tentativa de tratamento inespecífico com antimicrobiano, sem melhora dos sintomas e após criteriosa avaliação clínica (Brasil, 2019). Para isso, outros testes podem ser utilizados para triagem da doença, como a pesquisa de marcadores de fase aguda, como a alfa-1-glicoproteína ácida (AGA), que auxilia como marcador de processos agudos de múltiplas causas, contribuindo também para o seu monitoramento (Picheth et al., 2002).

A AGA é uma proteína produzida pelo fígado e secretada principalmente pelos hepatócitos, por mediação da IL-6 e IL-1. É constituída de 181 resíduos de aminoácidos e apresenta massa molecular de aproximadamente 41kDa a 43kDa. A função fisiológica da AGA ainda está em debate, pois ela pode ligar e carregar numerosos compostos lipofílicos neutros e básicos, além de expressar diversas propriedades anti-inflamatórias (Picheth et al., 2002). Estudo anterior em pacientes com TB pulmonar demonstrou a utilização desta proteína como um marcador de fase aguda, sendo que os valores de AGA encontrados antes do tratamento foram bastante elevados, diminuindo ao longo do tratamento (Peresi et al., 2008).

Assim como a AGA, a produção da proteína C-reativa (PCR) também é influenciada pelas citocinas inflamatórias IL-6 e IL-1, e tende a se elevar durante a maioria

dos processos inflamatórios e de dano ao tecido. A PCR pode se ligar a uma variedade de patógenos, ativando o sistema complemento e auxiliando no processo de fagocitose (Pepys & Hirschfield, 2003). Como durante um processo infeccioso, os níveis de PCR aumentam rapidamente, esta proteína atuar como um marcador de prognóstico para diversas doenças (Collares & Paulino, 2006; Aguiar et al., 2013). Além disso, foi demonstrado que este marcador possui potencial de diagnóstico e acompanhamento do tratamento anti-TB (Peresi et al., 2008; Muller et al., 2013; Miranda et al. 2017).

O estudo de proteínas de fase aguda pode ser útil para identificar bons marcadores de diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose, principalmente em casos de baciloscopia e/ou cultura negativa, contribuindo para o fechamento do diagnóstico presuntivo de TB, em associação com o histórico clínico-radiológico. Alguns estudos já evidenciaram o papel da PCR, entretanto poucos avaliaram o potencial da AGA neste papel (Peresi et al., 2008; Muller et al., 2013; Miranda et al. 2017). Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a AGA como marcador de resposta inflamatória em pacientes com TB durante o tratamento anti-TB e sua associação com parâmetros clínicos e radiológicos da doença.

## 2. Metodologia

Este é um estudo primário, transversal e prospectivo (Hochman et al., 2005; Pereira et al., 2018), no qual foram avaliados pacientes com TB, não portadores de HIV/aids, maiores de 18 anos, atendidos no Ambulatório de Tisiologia do Centro de Saúde Integrado de Presidente Prudente (n=35), convidados a participar na pesquisa no dia de sua consulta (amostra de conveniência). O diagnóstico da TB foi confirmado pela demonstração da presença do MTB (baciloscopia e/ou cultura) ou por exames clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis com TB em atividade, e os pacientes foram tratados com o esquema isoniazida, etambutol, pirazinamida e rifampicina. Os dados clínicos e radiológicos foram obtidos através do levantamento de prontuários.

As amostras de sangue periférico foram coletadas no momento do convite e aceite para a pesquisa, independentemente do tempo de tratamento anti-TB. Para a análise dos dados, os pacientes foram estratificados em três grupos, conforme o tempo de tratamento anti-TB: T1 (1 e 2 meses de tratamento) (n=16); T2 (3 e 4 meses de tratamento) (n=10); T3 (5 e 6 meses de tratamento) (n=11).

Para avaliar o potencial da AGA como marcador, a PCR foi dosada como parâmetro de comparação. Para tanto, foram coletados 8 ml de sangue periférico em tubo, com gel, para

a obtenção de soro, que foi armazenado à  $-80^{\circ}\text{C}$  até o momento da dosagem das variáveis. A AGA e a PCR séricas foram dosadas pela técnica de turbidimetria com kits da LABTEST conforme as normas do fabricante.

A comparação entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. A correlação entre os parâmetros foi analisada pelo teste de Spearman. A análise dos diferentes parâmetros de avaliação da TB (baciloscopia, sintomas e diagnóstico por imagem) e os valores de AGA e PCR foram calculados pelo teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos resultados com  $p < 0,05$ .

Todos os pacientes foram informados sobre o estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (CAAE:71989317.6.0000.5515) e está de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964.

### 3. Resultados

Os pacientes com TB apresentaram média de idade de 44,43 ( $\pm 15,84$ ) anos, com prevalência do sexo masculino (80%) e da forma pulmonar (71,42%). A maioria apresentou baciloscopia positiva (65,71%), sintomas (94,28%) e diagnóstico por imagem compatível com TB em atividade (68,56%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes com tuberculose.

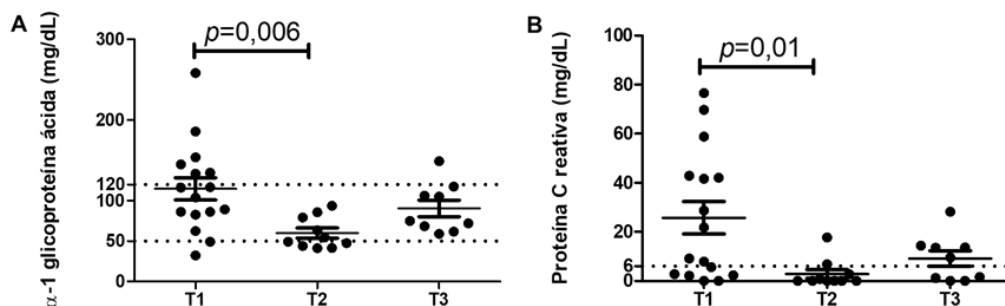
Características	n (%)
<b>Idade<sup>1</sup></b>	44,43 $\pm$ 15,84 anos
<b>Sexo</b>	
Homens	28 (80)
Mulheres	7 (20)
<b>Forma</b>	
TB Pulmonar	25 (71,42)
TB Pulmonar e Extrapulmonar	6 (17,14)
TB Extrapulmonar	4 (11,42)
<b>Baciloscopia</b>	
Negativa	4 (11,42)
Positiva (+)	18 (51,42)
Positiva (++)	2 (5,71)
Positiva (+++)	3 (8,57)
Não informado	8 (22,85)
<b>Sinais clínicos</b>	
Sem febre ou outros sintomas <sup>2</sup>	1 (2,85)
Outros sintomas <sup>2</sup> (sem febre)	13 (37,14)
Com febre e outros sintomas <sup>2</sup>	20 (57,14)
Não informado	1 (2,85)
<b>Diagnóstico por imagem</b>	
Normal	1 (2,85)
Sugestivo de TB	16 (45,71)
Cavitação	8 (22,85)
Não informado	10 (28,57)

<sup>1</sup>Valores apresentados como média ± desvio padrão; <sup>2</sup>Tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso. Fonte: Dados da pesquisa.

A avaliação da AGA demonstrou que pacientes com TB, avaliados em diferentes tempos do tratamento antituberculose, apresentaram a média dos valores dentro da faixa de referência. Quando comparados entre si, foi demonstrado que o grupo T1 apresentou níveis significativamente mais elevados, quando comparados com pacientes do grupo T2 ( $p=0,006$ ), sem diferença em relação ao grupo T3. Também não houve diferença entre os grupos T2 e T3 (Figura 1A).

Os pacientes com TB avaliados em T1 apresentaram a média dos níveis de PCR bem acima do valor de referência, fato não observado nos outros tempos de tratamento antituberculose (T2 e T3). Quando comparados entre si, foi observada a mesma distribuição da AGA, apresentando diferença entre T1 e T2 ( $p=0,01$ ), sem nenhuma outra associação significativa demonstrada (Figura 1B).

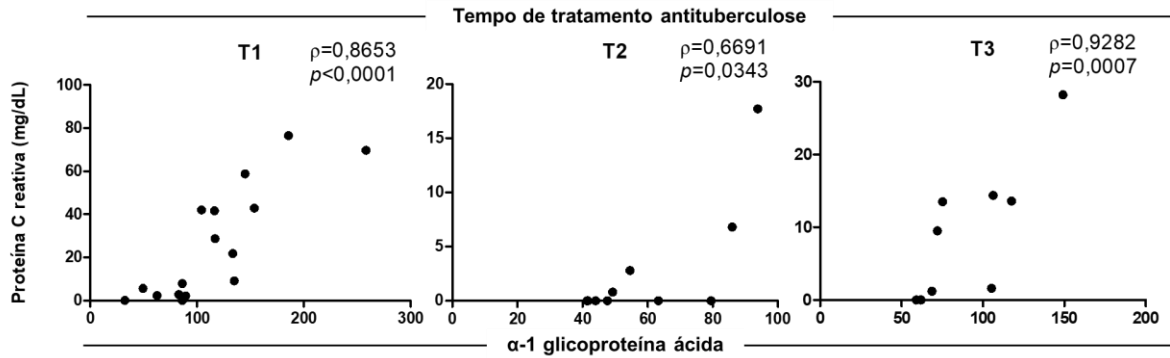
**Figura 1.** Níveis de alfa-1 glicoproteína ácida (AGA) (A) e proteína C-reativa (PCR) (B) em pacientes com tuberculose em diferentes tempos do tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). Análise entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn. Foi considerado significativo  $p<0,05$ . Linhas pontilhadas no eixo Y indicam o intervalo de valores normais para as variáveis.



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi observada correlação positiva, através dos valores de  $\rho$  (rho), entre a PCR e a AGA no grupo T1 ( $\rho=0,8653$ ), considerada forte, no momento T2 ( $\rho=0,6691$ ), considerada moderada e no momento T3 ( $\rho=0,9282$ ), considerada muito forte (Figura 2).

**Figura 2.** Pacientes com TB apresentam correlação entre os níveis séricos de alfa-1 glicoproteína ácida (AGA) e proteína C-reativa (PCR) independentemente do tempo de tratamento antituberculose. A correlação entre os parâmetros foi analisada pelo teste de Spearman, com  $p < 0,05$ .

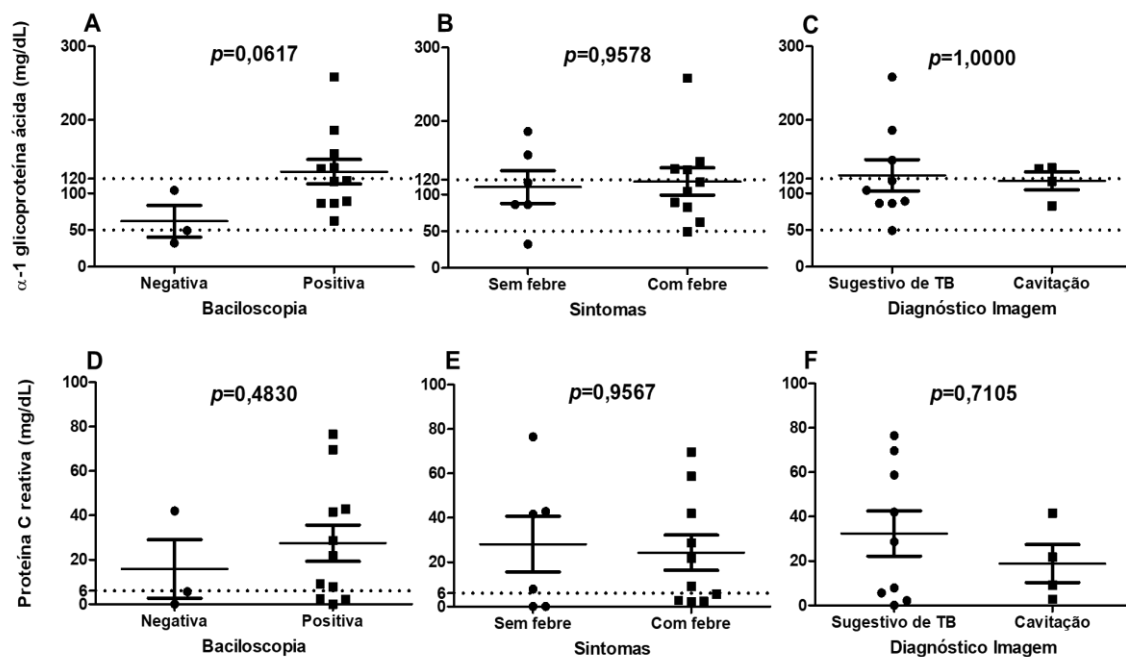


Fonte: Dados da pesquisa.

Quando avaliamos a associação entre os diferentes parâmetros de avaliação da TB (baciloscopia, sintomas e diagnóstico por imagem) e os valores de AGA e PCR, no início do tratamento anti-TB (T1), não foram observados nenhum valor significativo. A avaliação da baciloscopia em associação com a AGA demonstrou um resultado interessante, apresentando uma tendência, embora não significativa, que pacientes com baciloscopia positiva tinham valores medianos acima dos valores de referência, enquanto pacientes com baciloscopia negativa apresentaram valores da AGA dentro da normalidade (Figura 3).



**Figura 3.** Pacientes com TB não apresentam associação entre os níveis séricos de alfa-1 glicoproteína ácida AGA e proteína C-reativa (PCR), com os parâmetros baciloscopia (A e D), Sintomas (B e E) e diagnóstico por imagem (C e F), avaliados no primeiro tempo de tratamento anti-TB (T1). A associação entre os parâmetros foi analisada pelo teste de Mann-Whitney, com  $p < 0,05$ . Linhas pontilhadas no eixo Y indicam o intervalo de valores normais para as variáveis.



Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4. Discussão

A resposta inflamatória induz à uma resposta sistêmica conhecida como resposta de fase aguda, caracterizada, entre outros fatores, pelo aumento da síntese de algumas proteínas hepáticas. Dentre estas proteínas, a PCR e a AGA se destacam, pois seus níveis séricos tendem a se elevarem durante a maioria dos processos inflamatórios e de dano ao tecido (Picheth et al., 2002; Collares & Paulino, 2006; Aguiar et al., 2013). Alguns estudos têm demonstrando a utilização de biomarcadores da fase aguda como diagnóstico presuntivo da TB devido à sua elevação na concentração plasmática, podendo ser sugerido como indicadores sensíveis de prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento antituberculose (Peresi et al., 2008; Muller et al., 2013; Miranda et al. 2017).

Nossos resultados demonstraram que os níveis de PCR se encontram elevados no início do tratamento anti-TB, servindo como um marcador inespecífico que reflete o processo

inflamatório nos pacientes com TB, podendo ser útil na fase diagnóstica. Estes resultados também foram reportados por outros autores que avaliaram o mesmo indivíduo em diferentes tempos de tratamento anti-TB (Peresi et al., 2008; Muller et al., 2013; Martins et al., 2014; Miranda et al. 2017).

A associação da PCR com diferentes parâmetros da TB na população estudada não demonstrou significância, entretanto outros autores demonstraram uma associação com a conversão da baciloscopia, comprovando a utilidade deste marcador para o acompanhamento da progressão da doença (Muller et al., 2013; Martins et al., 2014). Outro estudo demonstrou, no início do tratamento, que os níveis de PCR aumentam conforme o número de cruces da baciloscopia, sugerindo a utilidade deste marcador como ferramenta diagnóstica (Miranda et al. 2017).

Os valores de AGA dos nossos pacientes se encontravam mais elevados no início em relação ao segundo tempo do tratamento anti-TB. Resultados similares foram reportados por outro estudo que avaliou pacientes com TB pulmonar em três tempos de tratamento antituberculose, demonstrando níveis aumentados destes marcador no início do tratamento em relação à 3 e 6 meses em pacientes do sexo masculino (Peresi et al., 2008). Apesar desta associação, os efeitos fisiológicos da AGA são pouco estudados, sendo necessária uma investigação dos efeitos que essa proteína pode causar em diferentes tipos de tecidos (Walzl et al., 2014).

Quando avaliamos a associação da AGA com os parâmetros da TB, não obtivemos nenhuma associação significativa, entretanto quanto ao resultado da baciloscopia, observamos que os pacientes com baciloscopia positiva apresentavam média acima dos valores de referência e os pacientes com baciloscopia negativa média de valores dentro da referência. Este resultado é bastante interessante e poderia ser mais bem elucidado com um aumento do número de pacientes avaliados. Acreditamos que não obtivemos associação devido ao fato de apenas três indivíduos, do presente estudo, apresentaram baciloscopia negativa.

Como a PCR é um marcador bem-conceituado na avaliação dos pacientes com TB durante o tratamento antituberculose, realizamos a sua correlação com a AGA e pudemos verificar correlações moderada a muito forte nos três tempos de tratamento avaliados. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que demonstrou essa associação na TB. Outros autores reportaram a associação da PCR com outros marcadores, como a velocidade de hemossedimentação e a ferritina, demonstrando que estes poderiam ser bastante úteis no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com TB durante o tratamento antituberculose

(Martins et al., 2014; Miranda et al. 2017). Desta forma sugerimos um potencial para a utilização da AGA para o mesmo fim.

Em contrapartida a realização desse trabalho, os autores esbarraram em algumas limitações, como o número de pacientes avaliados e a impossibilidade de dosar o marcador no mesmo indivíduo em diferentes tempos do tratamento antituberculose, fato que colabora com uma melhor análise dos dados. Além disso, havia uma limitação de informações nos prontuários, como a descrição detalhada da imagem, fato que impossibilitou uma melhor classificação dos pacientes e a associação com os marcadores do estudo.

## 5. Considerações finais

Concluimos que a AGA é um bom marcador de monitoramento do prognóstico de evolução conforme o tempo de tratamento antituberculose, podendo ser utilizado na rotina dos pacientes com TB.

Sugerimos que estudos futuros sejam realizados em pacientes com TB antes do início e em diferentes tempos do tratamento antituberculose em associação com condições que influenciam a resposta imune, como em pessoas vivendo com HIV/Aids ou com *Diabetes mellitus*, a fim de avaliar o potencial deste marcador para estas populações.

## Agradecimentos

À Associação Prudentina de Educação e Cultura – Apec pelo apoio financeiro.

## Referências

Aguiar, F. J. B., Ferreira-Júnior, M., Sales, M. M., Cruz-Neto, L. M., Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M., Duarte, N. J. C., Lichtenstein, A. & Duarte, A. J. S. (2013). Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(1), 85-92. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016>

Brasil. Ministério da Saúde. (2018). Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas.

*Boletim epidemiológico*. 49(11):1-18. Recuperado de:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. (2019). Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde. 364 p. Recuperado de: [https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_recomendacoes\\_tb\\_2ed\\_atualizada\\_8maio19.pdf](https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf)

Collares, G. B. & Paulino, U. H. M. (2006). Aplicações Clínicas Atuais da Proteína C Reativa. *Revista Minas Gerais*. 6, 227-333.

Hochman, B., Nahas, F. X., Oliveira Filho, R. S. de & Ferreira, L. M. (2005). Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 20(2), 2-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>

Martins, C., Gama, A. C. de Castro, Valcarenghi, D. & Batschauer, A. P. de B. (2014). Markers of acute-phase response in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(6), 428-433. <https://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20140052>

Miranda, P., Gil-Santana, L., Oliveira, M. G., Mesquita, E. D., Silva, E., Rauwerdink, A., Cobelens, F., Oliveira, M. M., Andrade, B. B. & Kritski, A. (2017). Sustained elevated levels of C-reactive protein and ferritin in pulmonary tuberculosis patients remaining culture positive upon treatment initiation. *PloS one*, 12(4), e0175278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175278>

Muller, B. L. A., Ramalho, D. M. de P., Santos, P. F. G. dos, Mesquita, E. D. D., Kritski, A. L. & Oliveira, M. M. (2013). Marcadores inflamatórios e imunogenéticos e sua relação com tuberculose pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39(6), 719-727. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000600011>

Pepys, M. B. & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria, RS: UFSM, NTE.

Peresi, E., Silva, S. M. U. R., Calvi, S. A. & Marcondes-Machado, J. (2008). Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(11), 942-949. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001100009>

Picheth, G., Bresolin, P. L., Pereira Jr., O., Jaworski, M. C. G, Santos, C. M., Pinto, A. P., Scartezini, M., Alcântara, V. M. & Fadel-Picheth, C. M.T. (2002). Mucoproteína versus alfa-1-glicoproteína ácida: o que quantificar?. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38(2), 87-91. <https://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442002000200004>

Walzl, G., Haks, M. C., Joosten, S. A., Kleynhans, L., Ronacher, K. & Ottenhoff, T. H. (2014). Clinical immunology and multiplex biomarkers of human tuberculosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(4), a018515. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018515>

World Health Organization (WHO). (2019). *Global tuberculosis report*. Recuperado de: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Priscilla Yukari Ueno - 20%

Amanda Aparecida Silva de Aguiar - 20%

Ana Carolina Querino De Sousa - 10%

Izabelly Geraldés Silva - 10%

Christiane Martínez Húngaro - 15%

Eliana Peresi-Lordelo - 25%