Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 16/12/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Mara Janneth Silva Batista

Tuberculose latente e ativa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profª. Drª. Ligia Yukie Sassaki
Coorientador(a): Drª. Luana Urbano Pagan e Drª. Fernanda Belik

Botucatu
2025

Mara Janneth Silva Batista

Tuberculose latente e ativa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação de Mestrado apresentado á Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de titulo de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Yukie Sassaki

Coorientadoras: Drª. Luana Urbano Pagan e Drª. Fernanda Belik

BOTUCATU

2025

Ficha catalográfica

S586t

Silva Batista, Mara Janneth

Tuberculose latente e ativa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal / Mara Janneth Silva Batista. -- Botucatu, 2025

47 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Ligia Yukie Sassaki

Coorientadora: Luana Urbano Pagan

1. Tuberculose. 2. Doença inflamatória intestinal. 3. Retocolite ulcerativa. 4. Doença de Crohn. 5. Imunossupressores. I. Título.

Impacto da pesquisa na sociedade

O estudo contribui para o avanço do conhecimento sobre a interação entre DII, imunossupressão e tuberculose (TB). Ele identifica lacunas e incentiva novos estudos sobre abordagem terapêutica e triagem da TB. Os resultados podem fundamentar protocolos clínicos de rastreamento e tratamento antes e durante a terapia imunossupressora, auxiliando médicos na identificação de pacientes de risco e na tomada de decisões mais seguras.

O impacto esperado inclui a prevenção e redução da incidência de TB ativa, diminuição da mortalidade em pacientes com DII e redução de custos hospitalares. Em países endêmicos, como o Brasil, os achados podem orientar políticas públicas e a alocação de recursos para populações vulneráveis. Além disso, os dados podem apoiar programas de educação médica e servir de base para teses, dissertações e projetos de extensão.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARA JANNETH SILVA BATISTA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 16 de dezembro de 2025, às 14h, no(a) Laboratório de Informática do NEAD.TIS - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARA JANNETH SILVA BATISTA, intitulada **Prevalência de tuberculose latente e ativa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. FRANCIELEN FURIERI RIGO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Pesquisador FÁBIO PEREZ FERRAZ DE MELLO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento / Vérum Brasil Comércio Alimentício, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI

Dedicatória

Ao meu pequeno Amanthia
Que não teve uma mãe presente, que não escolheu e não teve escolha.
Que um dia vejas o fruto do que se fez.

Agradecimento

À Deus todo poderoso, e seu filho Jesus Cristo, pelas bênçãos, pelo sustento e pela sua presença.

Aos meus familiares, meus pais que sempre tiveram fé em mim e me tem dado todo o apoio sem receber nada em troca. À Rolf e Antonia, e todos os meus irmãos, por estarem sempre presente me apoiando. À Ibra, meu companheiro de vida, por estar ao meu lado em tudo.

À minha orientadora, Prof.ª Dr.ª Lígia Yukie Sassaki, por todo o apoio desde o início desta caminhada. Agradeço por ter aceitado o desafio de nos receber, por me acolher como sua orientanda e pelo cuidado que dedicou a mim mesmo antes da minha chegada ao Brasil. Muito obrigada por abrir espaço para estudantes de outras origens — algo que reconheço que pode ser desafiador. Sou grata pela orientação atenta, pela confiança no meu trabalho e pela dedicação ao longo de toda esta trajetória. Sua experiência, exigência e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação.

Às minhas coorientadoras, Dra. Luana Urbano Pagan e Dra. Fernanda Belik, agradeço pela disponibilidade, pelo conhecimento compartilhado e pelas contribuições essenciais que enriqueceram este estudo. Sou profundamente grata pela parceria e pelo rigor científico que fortaleceram cada etapa deste trabalho.

A todos os que estiveram implicados neste projeto de tuberculose e DII — Marina Lopes Amorim, Maria, Rafael e Ibraima — pela concepção da planilha e pela coleta de dados. Vocês foram essenciais em todas as fases para o desenvolvimento desta dissertação.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa para financiar meus estudos e pelo apoio a este projeto.

Ao Escritório de Assuntos Internacionais da Faculdade de Medicina de Botucatu, na pessoa de Rômulo e Marina, por todo o cuidado e apoio.

A todos os professores e pesquisadores do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica e ao Departamento de Clínica Médica, pelas imensas oportunidades de aprendizado.

À banca examinadora, pela valiosa contribuição na avaliação deste trabalho.

Ao grupo de pesquisa da IBD TEAM Brasil — vocês são incansáveis. Agradeço por todas as oportunidades de aprendizado e por me receberem como parte da família. Com vocês, tudo se tornou mais fácil.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste projeto.

Resumo

Introdução: A doença inflamatória intestinal (DII), representada principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), está associada ao uso frequente de terapias imunossupressoras, incluindo medicamentos biológicos, que aumentam o risco de infecções oportunistas como a tuberculose (TB). Em países endêmicos como o Brasil, a investigação da infecção latente por tuberculose (ILTB) e da TB ativa torna-se especialmente relevante para prevenir complicações graves decorrentes da reativação da doença. Diante da escassez de estudos nacionais que abordem a prevalência de TB em pacientes com DII, este trabalho avaliou a ocorrência de ILTB e TB ativa em uma coorte de pacientes acompanhados em um hospital universitário, bem como fatores clínicos e sociodemográficos associados. **Metodologia:** Foi realizado estudo retrospectivo com levantamento de dados do prontuário dos pacientes em seguimento ambulatorial por DII no HC-FMB. Foram excluídos pacientes sem exames de triagem para TB. O tamanho de amostra foi por conveniência com a inclusão de 370 pacientes. Foram coletadas informações segundo protocolo de coleta de dados que incluem dados sociodemográficos, dados clínicos da doença e dados de triagem da tuberculose latente e tuberculose ativa. **Resultados:** Foram incluídos 370 pacientes com DII. A média de idade foi de 46,9 anos, com predominância do sexo feminino (57,3%). Entre os participantes, 35 pacientes (9,46%) apresentaram testes positivos para tuberculose, sendo 22 com DC e 13 com RCU, sem diferença significativa entre os tipos de DII. As características sociodemográficas — idade, sexo, escolaridade, estado civil e raça — não mostraram associação estatística com positividade para TB. Além disso, a presença de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, não diferiu entre os grupos TB positivo e negativo. Na amostra, 3,51% evoluíram para óbito, todos pertencentes ao grupo TB negativo. **Conclusões**: A prevalência de teste positivo para tuberculose foi alta na população estudada. Os resultados reforçam que, em uma população exposta tanto à imunossupressão quanto a um cenário epidemiológico de elevada prevalência de TB, a triagem sistemática é fundamental. A identificação de quase 10% de positividade para TB entre pacientes com DII destaca a necessidade urgente de protocolos estruturados para diagnóstico e manejo da ILTB antes do início de terapias imunossupressoras, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de TB ativa, conforme indicado em estudos internacionais. Assim, este estudo contribui de forma significativa para o entendimento do impacto da TB nesse grupo vulnerável no contexto brasileiro, evidenciando a importância da vigilância contínua e de estratégias preventivas específicas para pacientes com DII.

Palavras-chave: Tuberculose, Doença inflamatória intestinal, Retocolite ulcerativa, Doença de Crohn, IGRA, imunossupressores

Abstract

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD), represented mainly by Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is associated with frequent use of immunosuppressive therapies, including biologic agents, which increase the risk of opportunistic infections such as tuberculosis (TB). In endemic countries like Brazil, the investigation of latent tuberculosis infection (LTBI) and active TB becomes especially relevant to prevent serious complications resulting from disease reactivation. Given the scarcity of national studies addressing the prevalence of TB in patients with IBD, this study evaluated the occurrence of LTBI and active TB in a cohort of patients followed at a university hospital, as well as associated clinical and sociodemographic factors. **Methods**: A retrospective study was conducted based on data extracted from medical records of patients with IBD in outpatient follow-up at HC-FMB. Patients without TB screening tests were excluded. The sample size was determined by convenience and included 370 patients. Information was collected according to a standardized data collection protocol, including sociodemographic data, clinical characteristics of the disease, and results of screening for latent and active tuberculosis. **Results**: A total of 370 patients with IBD were included. The mean age was 46.9 years, with a predominance of females (57.3%). Among the participants, 35 patients (9.46%) had positive tests for tuberculosis, including 22 with CD and 13 with UC, with no significant difference between IBD subtypes. Sociodemographic characteristics—age, sex, educational level, marital status, and race—showed no statistical association with TB positivity. Furthermore, the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia did not differ between TB-positive and TB-negative groups. In the sample, 3.51% evolved to death, all belonging to the TB-negative group. **Conclusions**: The prevalence of positive tuberculosis tests was high in the studied population. These results reinforce that, in a population exposed both to immunosuppression and to an epidemiological context of high TB prevalence, systematic screening is essential. The identification of nearly 10% TB positivity among patients with IBD highlights the urgent need for structured protocols for diagnosing and managing LTBI before the initiation of immunosuppressive therapies, in order to reduce the risk of developing active TB, as indicated by international studies. Thus, this study contributes significantly to understanding the impact of TB in this vulnerable group within the Brazilian context, emphasizing the importance of continuous surveillance and specific preventive strategies for patients with IBD.

Keywords: Tuberculosis, Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, IGRA, immunosuppressants

Sumário

Introdução.....9
Justificativa.....16
Hipóteses.....17
Objetivos.....17
Metodologia.....17
Resultados.....19
Discussão.....31
Conclusão.....33
Referências.....35

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é um grupo de doenças crônicas, idiopáticas e recidivantes do trato gastrointestinal (TGI), marcadas por períodos de remissão intercalados com a exacerbação aguda, sendo representada principalmente pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). A DC é caracterizada pela inflamação transmural em qualquer parte do TGI, enquanto a RCU limita-se à camada mucosa e submucosa em alguns casos do colón e reto. A etiologia da DII permanece desconhecida, porém, sabe-se que variações genéticas, alterações na microbiota intestinal, respostas imunes inatas e adaptativas e fatores ambientais estão envolvidos na sua fisiopatogenia. Porém, cada paciente parece ter sua própria combinação desses fatores e consequentemente apresentam manifestações clínicas diferentes, por isso, a escolha terapêutica deve ser individualizada (Schirbel; Fiocchi, 2010).

Não existe um padrão de referência único para o diagnóstico da DC ou RCU. No mínimo, o diagnóstico é baseado em combinação de fatores clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos. Quando há suspeita de DC, pode ser necessário visualizar radiologicamente o intestino delgado (Maaser et al., 2019). A colite infecciosa, incluindo *Clostridium difficile*, deve ser excluída (Maaser et al., 2019). No momento do diagnóstico, sugere-se que o paciente beneficie de uma avaliação bioquímica com hemograma completo, marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), eletrólitos, enzimas hepáticas e amostra de fezes para análise microbiológica, incluindo teste para *C. difficile* (Gomollón et al., 2017).

O exame histológico por biópsias endoscópicas ou amostras de ressecção cirúrgica, continuam sendo passo fundamental na investigação de pacientes afetados e pode ser usado para diagnóstico e diagnóstico diferencial, particularmente na diferenciação de RCU de DC e outras colites não relacionadas à DII (Magro et al., 2013).

Os pacientes com DII apresentam maior risco a infecções oportunista devido ao estado de imunossupressão. A Infecção oportunista pode ser definida como infecção geralmente causada por microrganismo que tem capacidade patogênica limitada ou nenhuma capacidade patogênica em circunstâncias normais, mas é capaz de causar doença grave como resultado do efeito predisponente de outro distúrbio ou de seu

tratamento (Rahier et al., 2014). Em geral, os fatores de risco para infecções oportunistas em pacientes com DII são desnutrição, idade avançada, imunodeficiência congênita, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças crônicas, diabetes mellitus e uso de medicamentos imunossupressores (Dave et al., 2014). Os fatores de risco podem ser categorizados em 1) fatores internos inerentes ao paciente como idade, doenças concomitantes e desnutrição e 2) fatores externos como tratamento imunossupressor e exposição a patógenos. Na DII, o tratamento imunossupressor aumenta o risco de infecções oportunistas. As terapias combinadas, com uso de imunobiológico associado ao imunossupressor, em particular, parecem aumentar este risco (Toruner et al., 2008).

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e uma das principais causas de morte no mundo. O número de novos casos de tuberculose foi estimado em 10 milhões em 2017 em todo o mundo, tornando a TB grande preocupação global de saúde e de saúde pública. A TB também é uma doença infecciosa muito comum no Brasil e é considerada grave problema de saúde pública e condição de risco de vida (Brasil; Ministério da saúde, 2019). Segundo a organização mundial da saúde (OMS) (WHO, 2025), o Brasil é um dos 30 países com maior carga de TB e, de acordo com o Boletim Epidemiológico Tuberculose 2021 – Ministério da Saúde, o Brasil registrou 66.819 casos novos de TB com coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes em 2020.

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectado com *Mycobacterium tuberculosis*, dos quais 10% desenvolvem infecção ativa por TB e 90% permanecem uma infecção latente por TB (ILTB), caracterizada pela presença de uma resposta imune ao M. *tuberculosis* sem sintomas ou sinais de doença tuberculosa (Park et al., 2018). O período de latência pode se estender por muitos anos e mesmo décadas, sendo que a ILTB pode evoluir para TB ativa quando há um desequilíbrio na regulação imune do hospedeiro causado por terapia com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF). maior risco de adoecimento concentra-se nos primeiros dois anos após a primo-infecção. Além da conversão recente, fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar esse risco; entre eles, destaca-se a infecção pelo HIV. Outros fatores de risco incluem doenças ou tratamentos

imunossupressores, idade (menor que 2 anos ou maior que 60 anos), diabetes mellitus e desnutrição (Brasil; Ministério da saúde, 2019).

Apesar de grande parte da população mundial estar infectada com MTB, não há indicação de investigação indiscriminada de ILTB na população em geral. Essa investigação é indicada somente em populações que potencialmente se beneficiarão do tratamento preconizado para ILTB (Brasil; Ministério da saúde, 2019), quadro 1.

Freitas e cols. (Freitas Cardoso de Azevedo et al., 2023), investigaram fatores de risco, características clínicas e desfechos da TB ativa em pacientes com DII acompanhados entre 2010 e 2021 num hospital de referência do estado de São Paulo especialmente os que receberam a terapia anti-TNF, relatando que seu uso prolongado aumenta os riscos, onde um total de 38 (2,2%) casos de TB ativa foram identificados entre 1760 pacientes em acompanhamento regular. No total, 94,7% dos pacientes com DII que desenvolveram TB ativa estavam sob uso de medicações imunossupressoras.

Quadro 1. População com indicação de Triagem de ILTB

POPULAÇÕES COM INDICAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO DE ILTB
▪ Contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças de TB pulmonar e laríngea
▪ PVHIV com LT CD4+ ≥ 350 cel/mm^3
▪ Pessoas em uso de inibidores de TNF alfa ou corticosteroides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)
▪ Pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB
▪ Pré-transplante que irão fazer terapia imunossupressora
▪ Pessoas com silicose
▪ Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas
▪ Neoplasias em terapia imunossupressora
▪ Insuficiência renal em diálise
▪ Diabetes mellitus
▪ Baixo peso (< 85% do peso ideal)
▪ Tabagistas (≥ 1 maço por dia)
▪ Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax
▪ Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência

Fonte; (Brasil; Ministério da saúde, 2019); ILTB= infecção latente pelo M. tuberculosis; TB= tuberculose; PVHIV= pessoa vivendo com HIV; HIV= vírus de imunodeficiência humana; LT CD4= linfócito T CD4; cel.= células; TNF= fator de necrose tumoral.

Testes para tuberculose considerados

Para o diagnóstico da tuberculose são, principalmente, os seguintes exames:

Referências

- BEST, William R. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, n. 4, p. 304–10, abr. 2006.
- BONOVAS, Stefanos *et al.* Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 1385- 1397.e10, out. 2016.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL**. 2. ed. Brasilia: Ms/cGdi, 2019. v. 364
- BRASIL; MINISTERIO DE SAUDE. **Boletim Epidemiológico Especial Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde**. 1. ed. *[S.l.]*: MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI, 2020.
- BURRILL, Joshua *et al.* Tuberculosis: a radiologic review. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 27, n. 5, p. 1255–1273, set. 2007.
- CAPONE, Domenico; CAPONE, Rafael B.; DE SOUZA, Rodrigo L. P. Diagnóstico por Imagem da Tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 36–40, 2012.
- DAVE, Maneesh *et al.* **Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy**. **Inflammatory Bowel Diseases**Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jan. 2014.
- DE MELO, Ivone Venâncio *et al.* Latent tuberculosis in patients with Crohn's disease in a university hospital in Northeastern Brazil: a retrospective study. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 61, 2024.
- FORTES, Flora Maria Lorenzo *et al.* Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 44, p. 6993–7004, 28 nov. 2020.
- FORTES, Flora Maria Lorenzo; ROCHA, Raquel; SANTANA, Genoile Oliveira. Thiopurines are an independent risk factor for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. **World journal of gastroenterology**, v. 29, n. 9, p. 1536–1538, 7 mar. 2023a.
- FORTES, Flora Maria Lorenzo; ROCHA, Raquel; SANTANA, Genoile Oliveira. Thiopurines are an independent risk factor for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 9, p. 1536–1538, 7 mar. 2023b.
- FREITAS CARDOSO DE AZEVEDO, Matheus *et al.* Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case–control study. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 16, 1 jan. 2023.

- GOMOLLÓN, Fernando *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 1, p. 3–25, 1 jan. 2017.
- LEWIS, James D. *et al.* Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 14, n. 12, p. 1660–1666, 2008.
- LOPES, Diana Maria de Almeida; PINHEIRO, Valéria Goes Ferreira; MONTEIRO, Helena Serra Azul. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 6, p. e20180225–e20180225, 2019.
- MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 13, n. 2, p. 144–164, 1 fev. 2019.
- MAGRO, F. *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 10, p. 827–851, 1 nov. 2013.
- PARK, Chan Hyuk; PARK, Jung Ho; JUNG, Yoon Suk. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 507, 1 mar. 2022.
- PARK, Dong Il *et al.* Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. **Intestinal Research**, v. 16, n. 1, p. 4–16, 2018.
- RAHIER, J. F. *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 6, p. 443–468, 1 jun. 2014.
- SATSANGI, J. *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, n. 6, p. 749–53, jun. 2006.
- SCHIRBEL, Anja; FIOCCHI, Claudio. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. **Journal of Digestive Diseases**, v. 11, n. 5, p. 266–276, 1 out. 2010.
- SILVA, Maria Elizabete Noberto da *et al.* General aspects of tuberculosis: an update on the etiologic agent and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, 2018.
- SILVERBERG, Mark S. *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal

World Congress of Gastroenterology. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 19 Suppl A, 2005.

- SIQUEIRA, Rubens Camargo; ORÉFICE, Fernando. The potential of the IGRA (Interferon Gamma Release Assay) test for the diagnosis of ocular tuberculosis. Review and comparative analysis with the tuberculosis skin test. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, n. 3, p. 202–209, 2019.
- TOMAN, Kurt; FRIEDEN, Thomas R.; ORGANIZATION, World Health. Toman's tuberculosis : case detection, treatment, and monitoring : questions and answers. 31 dez. 2004.
- TORUNER, Murat *et al.* Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 134, n. 4, p. 929–936, abr. 2008.
- WHO. **WHO releases new global lists of high-burden countries for TB, HIV-associated TB and drug-resistant TB**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/17-06-2021-who-releases-new-global-lists-of-high-burden-countries-for-tb-hiv-associated-tb-and-drug-resistant-tb>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- Épidémiologie de la tuberculose et politiques de lutte contre la tuberculose J.-P. Guthmann, T. Comolet, A. Trébucq .
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
- KUCHARZIK, T.; ELLUL, P.; GREUTER, T.; RAHIER, J. F.; VERSTOCKT, B.; ABREU, C.; ALBUQUERQUE, A.; ALLOCCA, M.; ESTEVE, M.; FARRAYE, F. A.; GORDON, H.; KARMIRIS, K.; KOPYLOV, U.; KIRCHGESNER, J.; MACMAHON, E.; MAGRO, F.; MAASER, C.; DE RIDDER, L.; TAXONERA, C.; TORUNER, M.; … VAVRICKA, S. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 15, n. 6, p. 879-913, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052.