

Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia

Tuberculose do aparelho digestivo

Março de 2021



Equipe de revisão da OMGE

Mohamed Tahiri (Coordenador, Marrocos), K.L. Goh (Co-coordenador, Malásia),
Zaigham Abbas (Paquistão), David Epstein (África do Sul), Chen Min-Hu (China),
Chris Mulder (Holanda), Amarender Puri (Índia), Michael Schultz (Nova Zelândia),
Anton LeMair (Holanda)

Financiamento e declaração de conflito de interesses

Todos os autores afirmaram não haver conflito de interesses em relação à autoria deste artigo.
Anton LeMair atua como consultor de desenvolvimento de diretrizes para a OMGE.

1 Introdução

“A diarreia que ataca uma pessoa afetada por tuberculose constitui um sintoma mortal”.

— Hipócrates, *Aforismos* 5.14

“É impossível diagnosticar a tuberculose abdominal com qualquer grau de certeza, uma vez que a doença mimetiza muitas outras condições abdominais e a confirmação histológica pode ser ambígua”

— Joseph Walsh, *Transactions of the National Association for the Study and Prevention of Tuberculosis* 1909;5:217–22

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, geralmente causando tuberculose pulmonar. A TB é a nona causa de morte mais frequente em todo o mundo e a principal causa de um único agente infeccioso, acima do vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS).

Em 2017, 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,6 milhões morreram dela, incluindo 0,3 milhão de pessoas com HIV. A tuberculose é a principal causa de morte entre indivíduos HIV-positivos [1].

- Cerca de um quarto da população mundial tem TB latente.
- Pessoas infectadas com a bactéria da TB têm um risco vitalício de 5–15% de adoecer por TB. No entanto, o risco de adoecer é muito maior em pessoas imunocomprometidas, como aquelas que vivem com HIV, desnutrição, diabetes, fumantes ou pessoas que recebem medicamentos imunossupressores.
- A tuberculose multirresistente (TBM) continua a ser um problema de saúde pública e uma ameaça à segurança da saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que surgiram 558.000 novos pacientes com resistência à rifampicina - o medicamento de primeira linha mais eficaz- entre os quais 82% tinham TBM.
- Globalmente, a incidência da TB está caindo em cerca de 2% anual.
- Estima-se que 60 milhões de vidas foram salvas graças ao diagnóstico e tratamento da TB entre 2000 e 2019. [1].

A tuberculose abdominal é rara em comparação com a tuberculose pulmonar. Nos Estados Unidos, a TB gastrointestinal representa 2,5% dos casos extrapulmonares [2].

- A doença ganglionar é a apresentação mais comum da TB extrapulmonar (TBEP), tanto em indivíduos infectados pelo HIV quanto em pacientes soronegativos.
- A TB pleural representa aproximadamente 20% de todos os casos de TBEP.
- A TB geniturinária é responsável por 10-15% de todos os casos de TBEP nos EUA.

O diagnóstico precoce permanece difícil devido à apresentação clínica inespecífica da TB, que pode mimetizar outras doenças gastrointestinais, e pode variar de abdome agudo a crônico em áreas endêmicas para TB. Embora alguns pacientes possam se beneficiar da terapia anti-TB, outros podem ter problemas cirúrgicos como estenoses, obstruções, fístulas ou perfurações, que podem exigir intervenção cirúrgica.

A infecção pelo HIV é um importante fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose, e a tuberculose peritoneal é um verdadeiro desafio médico em pacientes imunocomprometidos devido aos seus sintomas insidiosos e inespecíficos.

Embora qualquer área do intestino possa estar envolvida, as áreas mais comumente afetadas do trato digestivo são a área ileocecal, íleo e cólon. A área ileocecal é a mais afetada pela tuberculose. Isso é explicado pela alta densidade do tecido linfóide, a desaceleração do trânsito intestinal e a baixa concentração de ácidos biliares nesse nível [3].

A peritonite tuberculosa deve ser considerada sempre como ascite exsudativa inexplicada. Outros locais de infecção abdominal de TB são: baço, fígado e gânglios linfáticos [3–6].

1.1 Sobre as cascatas da OMGE

Cascatas da OMGE: conjunto hierárquico de opções diagnósticas, terapêuticas e de tratamento para lidar com risco e patologia, classificadas segundo os recursos disponíveis.

As diretrizes e cascatas da Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE) visam destacar as opções de tratamento apropriadas, sensíveis ao contexto e aos recursos disponíveis em cada área geográfica, independentemente de ser considerada “em desenvolvimento”, “semidesenvolvida” ou “desenvolvida”. As cascatas da OMGE oferecem opções que não dependem necessariamente apenas da disponibilidade de recursos.

As opções em cascata apresentadas aqui para o diagnóstico e tratamento da tuberculose gastrointestinal são essenciais e representam a parte mais importante deste documento. É dada ênfase particular às categorias “padrão-ouro”, de recursos médios e de poucos recursos

Para as “Cascatas para o diagnóstico de TB gastrointestinal”, consulte a Seção 3.1 abaixo.

1.2 Definições

- TB abdominal: TB do trato gastrointestinal e de qualquer outro órgão da cavidade abdominal, exceto tuberculose esofágica.
- TB intestinal: TB do trato gastrointestinal não peritoneal.
- TB peritoneal: tuberculose do peritônio

1.3 Epidemiologia

Tabela 1 Carga epidemiológica estimada da tuberculose em 2017

Região	População (× 1 milhão)	Mortalidade por TB, melhor estimativa (× 1000)		Incidência de TB, melhor estimativa (× 1000)		Incidência de TB MR/RR (× 1000)
		HIV negativo	HIV positivo	Geral	HIV positivo	
TB alta *	4760	1110	247	8720	766	
África	1047	413	252	2480	663	90
Américas	1006	18	6	282	30	11
Mediterrâneo oriental	682	89	3	771	9.8	41
Europa	920	24	5	273	33	109
Sudeste Asiático	1968	638	28	4440	152	192
Pacífico Occidental	1901	92	5	1800	31	114
<i>Mundial</i>	7523	1270	300	10000	920	558

HIV, vírus da imunodeficiência humana; MR, multirresistente; RR, resistente à rifampicina; TB, tuberculose.

* “Altos níveis de TB”: 30 países com alta carga de TB, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Angola, Bangladesh, Brasil, China, República Popular Democrática da Coreia, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Quênia, Moçambique, Mianmar, Nigéria, Paquistão, Filipinas, Federação Russa, África do Sul, Tailândia, Reino Unido da Tanzânia, Vietnã, Camboja,

República Centro-Africana, Congo, Lesoto, Libéria, Namíbia, Papua Nova Guiné, Serra Leoa, Zâmbia, Zimbábue). Para dados de todos os países, consulte www.who.int/tb/data ou https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_annex4.pdf?ua=1

Fonte: Organização Mundial da Saúde, Relatório Mundial da Tuberculose 2018 [7].

1.3.1 Relatório mundial da tuberculose 2018 da OMS [1,7]

- A tuberculose ocorre em todo o mundo. Em 2017, o maior número de novos casos de TB ocorreu nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, com 62% dos novos casos, seguido pela África, com 25% dos novos casos.
- Houve casos em todos os países e grupos etários, mas no geral 90% dos pacientes eram adultos (≥ 15 anos) e 9% eram pessoas vivendo com HIV (72% deles na África).
- Em 2017, 87% dos novos casos de TB ocorreram em 30 países com alta carga de TB, e dois terços ocorreram em oito países: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (5%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%).
- Apenas 6% dos casos globais ocorreram na Região Europeia da OMS (3%) e na Região das Américas da OMS (3%).
- A gravidade das epidemias nacionais varia muito entre os países. Em 2017, houve menos de 10 novos casos por 100.000 pessoas na maioria dos países de alta renda, entre 150- 400 na maioria dos 30 países com alta carga de TB e acima de 500 em alguns países, como Moçambique, Filipinas e África do Sul.
- A TB resistente a medicamentos continua sendo uma crise de saúde pública. Três países respondem por quase metade dos casos mundiais de TB multirresistente/resistente à rifampicina (MR/RR): Índia (24%), China (13%) e Federação Russa (10%).
- Globalmente, 3,5% dos novos pacientes com TB e 18% dos pacientes tratados anteriormente tinham TB MR/RR. As maiores proporções ($>50\%$ em pacientes tratados anteriormente) estão em países da antiga União Soviética. Entre os pacientes com MDR-TB em 2017, 8,5% (intervalo de confiança de 95%, 6,2% a 11%) foram estimados como tendo TB extremamente resistente aos medicamentos (TB XDR).
- A geografia da doença está mudando, nos países ocidentais principalmente devido à imigração, HIV e o surgimento de cepas de TB multirresistentes [8].
- Em alguns países ocidentais, a tuberculose abdominal é frequentemente “importada” em vez de tuberculose “autóctone”
- As diretrizes da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) indicam que passar apenas um tempo em um país com alta incidência de TB também aumenta o risco dos indivíduos [9].

A incidência da TB intestinal (TBI) aumentou paralelamente ao aumento geral da prevalência da tuberculose. Um em cada cinco pacientes com TB na União Europeia tem tuberculose extrapulmonar [10]. A incidência da doença de Crohn (DC) também aumentou nas últimas décadas em todo o mundo, mesmo em áreas onde a doença era considerada rara. [11].

1.4 Etiopatogenia e fatores de risco

A tuberculose floresce onde houver pobreza e superlotação; estima-se que 5%-15% das 1,7 bilhão de pessoas infectadas com *M. tuberculosis* (MTB) desenvolverão tuberculose clínica evidente durante sua vida [12].

A probabilidade de desenvolver tuberculose como doença é muito maior entre as pessoas infectadas pelo HIV e entre as pessoas afetadas por fatores de risco [13] como:

- Outras causas de imunossupressão: corticoterapia, tratamento imunossupressor ou quimioterapia, após tratamento com agentes antifator de necrose tumoral (TNF) ou outro tratamento biológico e pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua.
- Doenças crônicas debilitantes: diabetes mellitus, doenças hematológicas e doenças pulmonares crônicas, especialmente silicose.

- Desnutrição, neoplasias subjacentes, cirrose, alcoolismo.
- Pacientes idosos.
- Pessoas encarceradas e institucionalizadas em risco de TB.
- Pessoas que viajam para países com alta incidência de TB.

A doença extrapulmonar é mais comum em pacientes com HIV:

- Em 2016, globalmente, 57% dos pacientes com TB notificados tinham sorologia HIV-positiva documentada, acima de 55% em 2015. Na Região Africana da OMS, onde a carga da TB associada ao HIV é maior, 82% dos pacientes com TB teve um resultado de teste de HIV positivo documentado (acima de 81% em 2015) [12].
- O diagnóstico de tuberculose pode preceder o diagnóstico de AIDS em vários meses; em pacientes com AIDS, é comum a TB se espalhar rapidamente e ter uma alta taxa de mortalidade [14].

A tuberculose abdominal pode ocorrer devido a:

- Reativação de um foco gastrointestinal primário quiescente:
 - Originado por disseminação hematogênica de um foco pulmonar adquirido durante a infecção primária na infância.
 - Ou causada pela ingestão de bacilos transportados pela linfa por macrófagos até os linfonodos/ mesentéricos, onde permanecem latentes.
- Ingestão de bacilos a partir de um foco pulmonar ativo.
- Propagação hematogênica de tuberculose ativa em outros órgãos.
- Extensão direta de órgãos adjacentes.
- Ingestão de leite infectado:
 - A prática de beber leite não pasteurizado, especialmente por crianças que trabalham como pastores em algumas partes do mundo, como na região serrana do Paquistão e outras regiões da Ásia Central, é uma causa de TB abdominal.
 - Nos países ocidentais essa causa é rara, devido ao desaparecimento da tuberculose bovina, pasteurização do leite e a prática de ferver o leite antes do consumo nos países em desenvolvimento.

Um foco latente de TB pode ser reativado por supressão imunológica devido à idade avançada, infecção por HIV/AIDS, terapia anti-TNF, desnutrição, perda de peso, alcoolismo, diabetes, insuficiência renal crônica e outras condições [12,14,15].

2 Características clínicas

2.1 Localizações

TB pulmonar. A maioria dos casos de TB é pulmonar (fig. 1). Entre os pacientes com TB extrapulmonar, apenas 15-20% têm tuberculose pulmonar ativa concomitante [8]. A tuberculose pulmonar não é abrangida por esta diretriz.

TB extrapulmonar. A TB extrapulmonar pode ser encontrada nas seguintes localizações: laringe, linfonodos, pleura, cérebro, rins, ossos e articulações, peritônio e intestinos, meninges, pele e pericárdio. Os médicos continuarão a ver casos, devido ao ressurgimento da tuberculose que vem ocorrendo desde meados da década de 1980 em muitos países. A TB extrapulmonar é encontrada com mais frequência em pessoas com HIV ou outros imunocomprometidos e em crianças pequenas. A TB abdominal é a única TB extrapulmonar abrangida por esta diretriz.

TB miliar. Uma terceira, mas rara, forma de tuberculose, é a tuberculose miliar, na qual partículas virais se disseminam por todo o corpo através da corrente sanguínea. A TB miliar não é abrangida por esta diretriz.

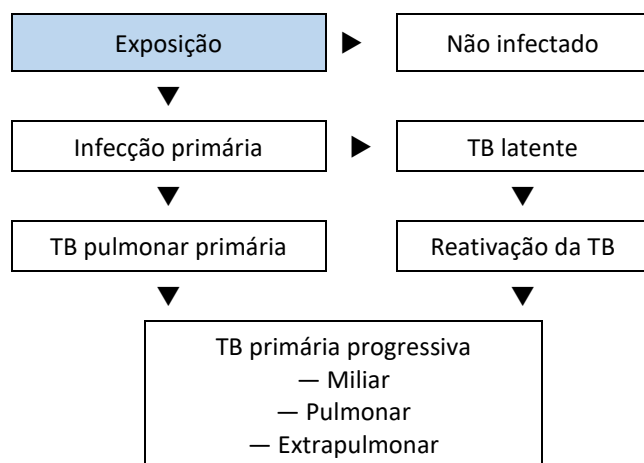


Fig. 1 Desenvolvimento natural da infecção tuberculosa

TB abdominal. A tuberculose pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus (49%), peritônio (42%), gânglios linfáticos mesentéricos (4%) e vísceras sólidas, incluindo o fígado e o sistema pancreático-biliar (5%) [13,16]. A localização mais comum de envolvimento na TB intestinal é a região ileocecal, seguida pelo cólon e jejuno.

- A TB abdominal é uma doença predominantemente de adultos jovens.
- Em uma grande série de casos, a tuberculose do trato digestivo estava localizada no trato gastrointestinal superior (8,5% dos casos), no intestino delgado (33,8%), no intestino grosso (22,3%), no peritônio (30,7 %) e no fígado (14,6%) [17].

2.2 Sintomas e sinais físicos

Os sintomas e sinais da tuberculose gastrointestinal e peritoneal são inespecíficos, e o diagnóstico pode ser desconsiderado ou retardado resultando em aumento da morbidade e mortalidade.

A maioria dos pacientes com tuberculose abdominal apresenta sintomas que duram de 1 mês a 1 ano. Esses pacientes podem apresentar dor abdominal, emaciação, perda geral de peso, perda de apetite, febre, diarreia, constipação, sangramento retal e edema [18]. Os sintomas são geralmente de intensidade moderada.

A coexistência com TB pulmonar aumenta significativamente a frequência de febre e suores noturnos, perda de peso e sintomas pulmonares.

A TB pode estar associada a uma série de manifestações imunomediadas, como eritema nodoso, eritema indurado, artrite reativa (doença de Poncet) e uveíte, que podem mimetizar manifestações extra-intestinais da doença de Crohn. [19–22].

Tabela 2 Sintomas e características clínicas da tuberculose do trato digestivo [14,15,17]

Localização	Tipo	Sintomas e características
Intestino delgado	Ulcerativa	Diarreia, má absorção Sintomas sistêmicos da infecção tuberculosa
	Estenosante	Obstrução
Intestino grosso	Ulcerativa	Sangramento retal
	Hipertrófica	Nódulo, obstrução
Peritônio	Ascítica	Ascite, dor abdominal, distensão, febre, sintomas sistêmicos de infecção tuberculosa
	Aderências	Obstrução
Linfonodos		Nódulo, dor abdominal, febre, sintomas sistêmicos
Fígado		Febre, desconforto, perda de peso, icterícia, dor abdominal e hepatomegalia
Pâncreas		Dor epigástrica, febre e perda de peso, icterícia, sangramento gastrointestinal

O *exame físico* pode revelar palidez, ascite ou abdome pastoso e dor abdominal generalizada, especialmente na fossa ilíaca direita. Os pacientes podem ter hepatomegalia e massas abdominais devido ao envolvimento do fígado, linfadenopatia, aderências de alça intestinal ou abscesso frio [13].

Os *sintomas e sinais* da TB abdominal são inespecíficos e podem ser confundidos com os da DC e outras doenças gastrointestinais. A tuberculose pode ser confundida com câncer das áreas correspondentes. A tuberculose intestinal foi identificada em pacientes assintomáticos submetidos a colonoscopias por outros motivos.

A dor é a apresentação mais comum em cerca de 85%, perda de peso em 66%, febre em 35-50% e diarreia em 20% dos pacientes.

- 30% dos pacientes podem apresentar *manifestações sistêmicas*, como febre baixa, aumento da temperatura à noite, letargia, desconforto, suores noturnos e perda de peso. Isso é mais comumente visto na peritonite tuberculosa do tipo ascite e lesões ulcerativas do intestino.
- *Sensibilidade abdominal* é encontrada na maioria dos pacientes, e entre 25 e 50% deles pode ser observada massa abdominal, geralmente no quadrante inferior direito.
- Pode haver *má absorção* em 21–75% dos casos [4].
- *Abdome agudo*: em países em desenvolvimento, a TB extrapulmonar (abdominal) frequentemente aparece como condições abdominais agudas que representam verdadeiras emergências cirúrgicas, como perfurações e obstruções intestinais [4].
- A presença de *ascite* pode ser decorrente de tuberculose peritoneal, neoplasias ou doenças hepáticas, cardíacas, renais ou outras doenças infecciosas [23].
- A *TB peritoneal* com ascite pode ter menos sensibilidade e defesa do que a peritonite piogênica com perfuração.
- O *casulo abdominal* é uma forma rara de tuberculose abdominal, caracterizada pela formação de um saco fibroso semelhante a uma membrana que envolve as alças do

intestino delgado. Alguns pacientes respondem bem ao tratamento conservador com terapia antituberculose (TAT), mas os que não respondem requerem cirurgia [24].

- A *TB anorretal* pode se manifestar como estenose, fístulas ou fissuras anais.
- A *TB gástrica* pode mimetizar úlcera péptica ou carcinoma, ou pode se manifestar com perfuração ou obstrução da saída gástrica. Aparece mais comumente com fístulas na mucosa antral do que no corpo do estômago, e pode produzir estenose pilórica.
- *TB duodenal*: os pacientes geralmente apresentam sintomas de obstrução devido à estenose luminal [25], e podem ter uma história de dispepsia. No entanto, ocorre infiltração submucosa sem necrose nítida de linfonodos (NNL)
- *TB esofágica*: rara; sintomas constitucionais, disfagia, odinofagia, desconforto retroesternal, dor [18]; pode ser confundido com câncer das áreas correspondentes.
- A *TB ileocecal e do intestino delgado* pode apresentar uma complicação, como obstrução intestinal, às vezes fístulas no cólon ou na bexiga, perfuração ou má absorção, especialmente na presença de estenose.
- *TB retal*: a hematoquezia é o sintoma mais comum, seguido por sintomas constitucionais e constipação; o toque retal pode revelar estenose anular, com áreas focais de ulceração profunda.
- A *TB hepática* costuma ser insidiosa e inespecífica. O paciente pode apresentar doença prolongada, frequentemente associada a febre, desconforto, perda de peso, icterícia, dor abdominal e hepatomegalia. O envolvimento do fígado pode ser na forma de doença granulomatosa, ou parte da tuberculose miliar, ou doença hepática que se apresenta como abscesso localizado. O envolvimento do trato biliar pode ser devido a linfonodos tuberculosos aumentados ou estenose inflamatória, e pode causar icterícia obstrutiva.
 - O fígado geralmente não dói à percussão ou palpação.
 - Em alguns casos, pode haver esplenomegalia.
 - Esses pacientes geralmente são anêmicos.
 - Pode haver icterícia leve e pode se tornar grave.
- A *TB pancreática* é mais comum em mulheres.
 - Apresenta-se com dor epigástrica, febre e perda de peso; icterícia pode ou não estar presente.
 - Outras apresentações clínicas são pancreatite aguda ou crônica e sangramento gastrointestinal secundário à trombose da veia porta ou esplênica.
 - Deve ser suspeitado em pacientes jovens apresentando massa pancreática ou linfonodos hipodensos na região peripancreática, especialmente se apresentarem febre, sem icterícia, viverem em área endêmica de TB ou terem sido expostos à TB no passado.

A tuberculose deve sempre ser considerada como diagnóstico diferencial para condições gastrointestinais incomuns, especialmente em áreas de tuberculose altamente endêmicas.

Fontes: [4,17,18,23] e outras referências mencionadas no texto acima.

3 Diagnóstico

3.1 Cascatas para diagnóstico da tuberculose gastrointestinal

Cascatas de opções ou alternativas sensíveis ao contexto e aos recursos para países e regiões com diferentes níveis de recursos e acesso, e com diferentes culturas e epidemiologia.

Tabela 3 Cascata: diagnóstico de tuberculose abdominal

Nível de recursos	Opções de diagnóstico
Categorias altas	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação clínica do risco • Radiografia do tórax

	<ul style="list-style-type: none"> • Microscopia de esfregaço do escarro para BAAR • Ultrassom abdominal • Ultrassonografia endoscópica (USE) com aspiração por agulha fina ou biópsia por agulha fina • Endoscopia digestiva alta (se houver suspeita de tuberculose do trato gastrointestinal superior) • Radiografias abdominais, em pé e decúbito dorsal (obstrução) • TC do abdome (com contraste intravenoso e oral negativo) • IGRA (ensaio de liberação de interferon-gama) • Ileocolonoscopia e enteroscopia • Biópsia endoscópica para histopatologia, cultura, TB PCR e teste GeneXpert MTB RIF • Líquido ascítico para contagem absoluta e diferencial de leucócitos TLC/CDL, proteína total, albumina, cultura, PCR e GeneXpert e níveis de adenosina desaminase • Laparoscopia e biópsia
Categorias médias	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação clínica do risco • Radiografia do tórax • Microscopia de esfregaço do escarro para BAAR • Ultrassom do abdome • Radiografias abdominais, em pé e em decúbito dorsal (obstrução) • TC do abdome (com contraste intravenoso e oral negativo) • Colonoscopia • Biópsia endoscópica para histopatologia • Líquido ascítico para contagem absoluta e diferencial de leucócitos, proteínas totais, albumina, cultura • Níveis de adenosina desaminase • Laparoscopia e biópsia
Categorias baixas	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação clínica do risco • Teste cutâneo com derivado proteico purificado (DPP) • Radiografia do tórax • Microscopia de esfregaço do escarro para BAAR • Ultrassom do abdome • Contrastes baritados • Radiografias abdominais, em pé e em decúbito dorsal (obstrução) • Líquido ascítico para contagem absoluta e diferencial de leucócitos, proteínas totais, albumina

TC, tomografia computadorizada; GI, gastrointestinal; IGRA, ensaio de liberação de interferon-gama; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; PCR, reação em cadeia da polimerase; DPP, derivado proteico purificado; RIF, resistência à rifampicina; CDL, contagem diferencial de leucócitos; CTL, contagem total de leucócitos; USE, ultrassonografia endoscópica.

Atualmente, não existe um teste padrão para o diagnóstico de infecção latente de TB e a detecção precoce de TB ativa; portanto, não existe um padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose abdominal em todos os pacientes. A TB abdominal em pacientes não HIV permanece um dilema diagnóstico contínuo que requer um alto índice de suspeita clínica [16].

A TB abdominal deve ser sempre considerada como um dos diagnósticos diferenciais de abdome agudo ou crônico em áreas endêmicas [4] e em certas situações particulares em países desenvolvidos, como em pacientes com HIV e em pacientes em tratamento com imunossupressores ou biológicos.

Um diagnóstico definitivo de TB gastrointestinal pode ser feito se qualquer um dos quatro critérios a seguir forem atendidos [26]:

- Cultura de tecido (biópsia de cólon, linfonodos) positiva para *M. tuberculosis*

- Demonstração histológica de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) típicos
- Evidência histológica de granuloma caseoso
- Teste de rifampicina (RIF) GeneXpert MTB/reação em cadeia da polimerase (PCR) feito em uma amostra de biópsia

O diagnóstico de *TB peritoneal* é um dos diagnósticos diferenciais de ascite exsudativa (proteína > 2,5 g/dl) com predomínio de linfócitos e/ou gradiente de albumina soro-ascite <1,1 mg/dl. Os níveis de adenosina desaminase estão elevados. A confirmação microbiológica ou patológica continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico [27].

Um diagnóstico de *TB intestinal* [28] deve ser baseado em:

- Pelo menos oito biópsias realizadas durante a colonoscopia para avaliação histopatológica.
- Teste e cultura do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) – a positividade em qualquer resultado é diagnóstica; no entanto, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de TB intestinal.
- Recomenda-se a avaliação da PCR nos tecidos; um resultado positivo é significativo.
 - O teste pode ser feito em amostras antigas retrospectivamente.
 - Um resultado negativo não exclui o diagnóstico de TB.
- Um teste de derivado proteico purificado (DPP) positivo e um ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) positivo.
 - DPP positivo é um achado comum em países em desenvolvimento, incluindo doença de Crohn e outras causas de ascite.
 - O teste DPP ou IGRA é usado em países com muitos recursos para diagnosticar a exposição prévia à TB.
 - O teste DPP ou IGRA não pode ser usado para confirmar um diagnóstico de TB abdominal, especialmente em países em desenvolvimento onde existe uma alta exposição à TB e vacinação BCG (bacilo Calmette-Guérin).

3.2 Investigação

Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos, uma proporção considerável dos casos de TB notificados à Organização Mundial da Saúde ainda são diagnosticados clinicamente, em vez de confirmados bacteriologicamente, por falta de fundos ou de experiência local. Em 2016, menos de 60% dos casos pulmonares notificados à OMS tiveram confirmação bacteriológica [12].

Tabela 4 Características clínicas e laboratoriais da tuberculose peritoneal [27,29]

Características clínicas		Frequência (%)
Sintomas sistêmicos	Febre	59
	Perda de peso	61
Sintomas abdominais	Dor abdominal	64,5
	Diarreia	Até 21
	Sensibilidade abdominal	47,7
Sinais	Ascite	73
	Massa abdominal	6–40
Resultados de laboratório		Sensibilidade (%)
Teste cutâneo de DPP positivo		38

Radiografia do tórax anormal		19–83
Líquido ascítico	Proteína > 3 g%	84–100
	Predomínio linfocitário	68
	ADA	Até 100
	Esfregaço de BAAR	3
	Cultura	35
	Teste de interferon-gama	93
PCR em líquido ascítico		93

ADA, adenosina desaminase; BAAR, bacilos álcool-ácido resistentes; DPP, derivado proteico purificado.

3.2.1 Testes laboratoriais de rotina

Os *exames laboratoriais de rotina* revelam anemia leve e taxa de hemossedimentação aumentada em 50-80% dos pacientes. A contagem de leucócitos geralmente é normal [18].

3.2.2 Radiologia

A *tomografia computadorizada (TC)* com contraste oral é a modalidade de imagem mais útil para avaliar a patologia intraluminal e extraluminal. Pode mostrar a localização e extensão do processo inflamatório e envolvimento do intestino, mesentério, peritônio, linfonodos e órgãos sólidos, bem como doença retroperitoneal [17,18,30]. Pode discriminar entre ascite carcinomatosa e tuberculose peritoneal. A presença de adenopatias necróticas é diagnóstica de tuberculose peritoneal. Se aplicável, a enterografia por TC pode detectar e mapear o intestino delgado envolvido.

Ultrassom. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ajudar a obter imagens de lesões próximas ao lúmen gastrointestinal; também podem ser aspiradas ou biopsiadas com aspiração por agulha fina guiada por USE ou biópsia [31]. Biópsias específicas dos gânglios linfáticos, fígado e pâncreas podem ser feitas [32]. A USE é útil para imagens da TB peritoneal [18].

A *ressonância magnética nuclear (RMN)* não pode detectar pequenas calcificações nos nódulos ou tumores e não é útil para distinguir entre a doença de Crohn e a tuberculose intestinal.

Radiografia do tórax. Uma radiografia torácica negativa não exclui TB abdominal.

3.2.3 Endoscopia

A *endoscopia* com biópsia pode ser útil para diagnosticar TB intestinal se a área afetada do intestino estiver ao alcance de um endoscópio flexível. Não raramente, a doença não é considerada até ser diagnosticada no momento da cirurgia [8]. A enteroscopia de duplo balão pode ser útil na obtenção de biópsias. Em caso de infiltrado duodenal sem úlceras claras, uma polipectomia após bandagem pode ser útil para obter melhores biópsias [25].

- O diagnóstico rápido de TB intestinal é possível se bacilos álcool-ácido resistentes ou granulomas caseosos forem observados no tecido biopsiado.
- Para tuberculose peritoneal, a endoscopia deve ser realizada para excluir câncer digestivo primário (ascite carcinomatosa).
- A enteroscopia e a endoscopia por cápsula podem ser usadas para estudar a patologia do intestino delgado. A endoscopia por cápsula deve ser evitada em pacientes com suspeita de estenose.

3.2.4 Laparoscopia

A *laparoscopia* com biópsia é usada para diagnosticar a TB peritoneal, mas seu papel é menos claro na TB intestinal [17]. A laparoscopia com biópsia dirigida permite um diagnóstico rápido e específico [8].

- Os achados laparoscópicos diagnósticos podem incluir: peritônio espessado, ascite, nódulos esbranquiçados, linfonodos, aderências fibróticas e hepatomegalia.
- O envoltório de gordura intestinal é incomum na TB intestinal [33,34] e favorece o diagnóstico da doença de Crohn.

3.2.5 Patologia

Na TB, as *biópsias* mostram bacilos álcool-ácido resistentes ou granulomas caseosos, mas a coloração dos bacilos álcool-ácido resistentes carece de sensibilidade e especificidade. Distinguir entre a doença de Crohn (DC) e TB nunca é totalmente simples e, embora seja raro, as duas podem coexistir, especialmente em pacientes recebendo terapias biológicas.

Fazer um diagnóstico de TB intestinal com endoscopia e biópsia da mucosa é difícil, porque a doença é submucosa e o diagnóstico é baixo (demonstrando BAAR, PCR TB positivo, granulomas caseosos ou cultura de TB positiva). Pulimood e outros descreveram uma série de características histológicas em espécimes de biópsia de mucosa que, na ausência de bacilos álcool-ácido resistentes e inflamação granulomatosa caseosa, são diagnósticas de TB intestinal [35–37]. Estas incluem granulomas confluentes, granulomas múltiplos em uma determinada área da biópsia, granuloma grande, bandas de histiócitos epitelioides que revestem úlceras, granulomas submucosos e inflamação submucosa desproporcional -isto é, inflamação submucosa que excede significativamente a inflamação da mucosa.

Os achados histopatológicos podem incluir alterações inflamatórias inespecíficas:

- O tecido para histopatologia pode ser obtido por cirurgia, colonoscopia, biópsia guiada por ultrassom ou TC, laparoscopia e endoscopia digestiva alta.
- A tuberculose é uma doença inflamatória granulomatosa crônica, mas os granulomas podem estar ausentes em uma determinada amostra.
- As lesões intestinais podem ser ulcerativas (60%), hipertróficas (10%) e ulcero-hipertróficas (30%) [13].
- Se a suspeita de tuberculose for alta, o material deve ser enviado para análise microbiológica [31] e teste molecular.

A *microscopia de esfregaço ácido-resistente* inclui o exame bacteriológico de fluidos biológicos em pacientes com suspeita de TB abdominal.

- Uma alta taxa de negatividade em amostras de escarro, urina e ascite é relatada pela maioria dos estudos. A probabilidade de um esfregaço ácido-resistente positivo pode aumentar com um número maior de amostras [4].
- A técnica foi desenvolvida há mais de 100 anos, com amostras de escarro examinadas em um microscópio para detectar a presença de bactérias. Nas definições de caso atualmente recomendadas pela OMS, um resultado positivo é necessário para um diagnóstico de TB pulmonar com baciloscopia positiva.
- A coloração das fezes para BAAR não é recomendada, uma vez que micobactérias comensais não tuberculosas podem dar um falso-positivo de TB intestinal.

3.2.6 Microbiologia

Métodos baseados em culturas. Estes são o padrão de referência atual. Eles requerem uma capacidade laboratorial mais desenvolvida; a cultura de biópsias para MTB leva muito tempo (3-8 semanas até 12 semanas para fornecer resultados) [12], e os resultados são frequentemente negativos (com uma precisão de 25% a 35% [17] e ainda menor em outros estudos).

3.2.7 Resultados dos testes sorológicos

Testes moleculares rápidos. O único teste rápido para diagnosticar tuberculose atualmente recomendado pela OMS é o Xpert® MTB/RIF Assay (Cepheid, Sunnyvale, Califórnia, EUA).

- Pode fornecer resultados em 2 horas e foi inicialmente recomendado (em 2010) para o diagnóstico de *TB pulmonar em adultos*. Desde 2013, também é recomendado para uso em *crianças* e para o diagnóstico de formas *específicas de TB extrapulmonar*. O teste é muito mais preciso do que a baciloscopia de escarro [12].
- Para o diagnóstico de *TB abdominal*, um artigo de revisão indiano relata um estudo de Delhi em pacientes com TB intestinal com baixa sensibilidade para diagnosticar TB intestinal: apenas três dos 37 pacientes (8%) tiveram resultado Xpert positivo. Na TB peritoneal, dois relatórios sugerem que a sensibilidade do Xpert também é baixa, com 12 dos 67 casos suspeitos (17,9%) em uma série e quatro dos 21 (19%) casos em outra série tiveram resultados Xpert positivos [38].
- Uma metanálise de 36 estudos em 2015 concluiu que o Xpert tem alta especificidade, mas sensibilidade limitada para detectar *TB extrapulmonar* (TBEP). Os resultados positivos do teste Xpert podem ser úteis para identificação rápida de casos de TBEP, mas um teste negativo não pode excluir a doença com tanta certeza [39].
- Um estudo de 2018 que analisou GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico de TB abdominal (dados de 21 pacientes) constatou que a sensibilidade do GeneXpert era de 28,57%, com especificidade de 0%. Os autores concluíram que seu estudo GeneXpert mostrou baixa sensibilidade e especificidade para detectar TB abdominal em amostras de líquido ascítico.

Ensaio de liberação de interferon gama (IGRA). O IGRA é baseado na estimulação de uma resposta imune celular pelos antígenos imunodominantes ESAT-6 e CFP10 específicos para MTB, e fornece uma alternativa diagnóstica ao teste cutâneo da tuberculina.

As opções de teste IGRA incluem:

- Teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT, Qiagen, Hilden, Alemanha), com base em sangue total. Sua precisão diminui em pacientes recebendo agentes imunossupressores [40].
- Teste T-SPOT.TB (immunospot ligado à enzima/ELISPOT, Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido), com base em células mononucleares de sangue periférico purificado.

Vários estudos confirmaram o valor informativo desses testes no diagnóstico da TB, e o surgimento dos testes IGRA pode melhorar a identificação da infecção latente de tuberculose (ILT) [41].

As principais vantagens desses testes são:

- Eles não são afetados por uma vacinação BCG anterior.
- Não há reação cruzada com a maioria das micobactérias não tuberculosas.
- Pode ser concluído em uma única consulta.

As desvantagens são:

- Seu custo, US\$ 100 ou mais, pode dificultar sua recomendação em países de baixa renda.
- Eles exigem um laboratório especialmente equipado, pessoal treinado e procedimentos invasivos.
- O IGRA não faz distinção entre infecções tuberculosas ativas e latentes.
- Um IGRA negativo não exclui uma ILTB.
- Os testes não podem prever a progressão da tuberculose latente [11].

Embora seja difícil determinar a superioridade entre IGRA e o teste cutâneo tuberculínico ou Mantoux (TST), ambos são afetados negativamente pela terapia imunossupressora. Portanto, a

trialogem deve ser considerada antes de iniciar a terapia imunossupressora. É imperativo que todos os pacientes sejam submetidos a testes de triagem antes da terapia com anti-TNF [40].

O IGRA pode ser usado como parte da avaliação global de risco para identificar indivíduos para tratamento preventivo (por exemplo, pessoas imunocomprometidas, crianças, contatos próximos e indivíduos recentemente expostos) [42], mas devido às desvantagens acima mencionadas, os testes IGRA não são adequados para estudos de triagem em grande escala, particularmente entre crianças.

A determinação dos níveis de interferon-gama no líquido ascítico pode ser uma técnica com aplicação futura no diagnóstico da TB peritoneal [27].

O Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) publicou a seguinte orientação sobre o uso de ensaios de liberação de interferon-gama para apoiar o diagnóstico de TB [42]:

- Os IGRA não devem substituir os métodos de diagnóstico padrão (ou seja, microbiologia, testes moleculares e avaliação clínica e radiológica) para o diagnóstico de TB ativa.
- Os IGRA não têm nenhum valor agregado na maioria das situações clínicas quando combinados com métodos padrão para o diagnóstico de TB ativa.
- No entanto, com base em evidências limitadas, em certas situações clínicas (por exemplo, pacientes com TB extrapulmonar, pacientes com teste negativo para bacilos álcool-ácido resistentes na expectoração e/ou negativos para *M. tuberculosis* na cultura, diagnóstico de TB em crianças ou no diagnóstico diferencial de infecção micobacteriana não tuberculosa), os IGRA podem contribuir com informações adicionais como parte da avaliação diagnóstica. Um IGRA negativo não exclui TB ativa.
- Com base nos resultados disponíveis para valor preditivo positivo (VPP) para avaliar o resultado, e levando em consideração o baixo poder estatístico e o pequeno número de estudos, os IGRA podem ser usados como parte da avaliação global de risco para identificar indivíduos para tratamento preventivo (por exemplo, pessoas imunocomprometidas, crianças, contatos próximos e indivíduos recentemente expostos).
- Da mesma forma, apesar das limitações dos estudos disponíveis, o alto valor preditivo negativo (VPN) dos IGRA para avaliar a progressão indica que, no momento do teste e no contexto de uma avaliação global de risco, em indivíduos saudáveis imunocompetentes com resultado negativo IGRA, a progressão para TB ativa é muito improvável. Portanto, os testes IGRA podem ser usados neste contexto.
- Ressalte-se que, principalmente em grupos de risco e situações específicas, um IGRA negativo não exclui ILTB.

3.2.8 Teste de reação em cadeia da polimerase

PCR. O teste PCR para MTB em amostras de biópsia endoscópica ou cirúrgica de pacientes com TBI demonstrou ter um alto nível de precisão para o diagnóstico de TBI, com especificidade de até 95% e precisão de 82,6% [17].

- Uma metanálise realizada em 2017 concluiu que a PCR para MTB é um método de diagnóstico promissor e altamente específico para distinguir entre TBI e DC. No entanto, resultados negativos não podem excluir a TBI, devido à baixa sensibilidade do teste [43].
- O teste de PCR no líquido ascítico pode ser útil na tuberculose peritoneal [29].

3.2.9 Teste cutâneo tuberculínico

DPP. O derivado proteico purificado (DPP) é uma versão avançada do teste tuberculínico (TST). Baseado em componentes proteicos de filtrados de cultura de MTB é usado para diagnosticar a infecção por TB (latente).

- A reação à injeção intradérmica de 0,1 ml de DPP deve ser lida após 48-72 horas.
- Se o primeiro teste for negativo, ele pode ser repetido em 1-3 semanas.

- O teste DPP é positivo em aproximadamente 70% dos pacientes, mas um resultado negativo não exclui a doença.

Um falso negativo de DPP pode ser devido a:

- Citocinas iniciadas durante a doença ativa.
- Anergia devida a outra condição que compromete o sistema imunológico, como HIV e outras infecções virais.
- Tuberculose grave, ou seja, disseminada.
- Qualquer tratamento imunossupressor.
- Má nutrição.

Tabela 5 Correlação entre a reação do derivado proteico purificada (DPP) em milímetros e as categorias de risco do paciente [15]

Reação	Considerar DPP positivo em:
5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de alto risco
10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de alto risco • Pacientes com alta probabilidade de infecção recente • Se algum dos seguintes fatores de risco estiver presente: <ul style="list-style-type: none"> — Imigração recente de países onde a tuberculose é endêmica — Usuários de drogas intravenosas HIV negativos — Residentes de hospitais, lares de idosos, prisões, centros de saúde mental, casas de acolhimento para sem-abrigo — Profissionais da saúde, pessoal de laboratório — Todas as crianças < 4 anos — Qualquer criança exposta a adultos com alto risco de TB
15 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Populações de baixo risco: <ul style="list-style-type: none"> — Pacientes testados como parte da triagem de rotina, sem fatores de risco ou exposição conhecida

O valor diagnóstico do teste cutâneo DPP para TBI é incerto e os resultados dependem da prevalência de TB na população testada [13,15,17]:

- Em uma comunidade de alta prevalência (> 20 por 100.000/ano), um teste positivo tem maior probabilidade de indicar uma infecção TB verdadeira, e pode ser falso positivo em uma comunidade de baixa prevalência (<10 por 100.000/ano).
- Em áreas do mundo onde a vacinação BCG ainda é aplicada, a taxa de falso-positivo do teste cutâneo é muito alta.
- O valor diagnóstico também é limitado em pacientes com resposta imunológica enfraquecida no momento da leitura do DPP. Isso pode ser devido a:
 - infecção por HIV
 - TB primária e disseminada
 - Uso de corticoides ou terapia imunomoduladora

3.2.10 Adenosina desaminase

A *adenosina desaminase* (ADA) é um marcador enzimático confiável para ascite tuberculosa. Um valor de corte de ADA entre 36 e 40 UI / L tem alta sensibilidade (100%) e especificidade (97%) para o diagnóstico de tuberculose peritoneal [23,44].

- A avaliação da atividade de ADA no líquido ascítico é um teste relativamente sensível e específico para o diagnóstico de peritonite tuberculosa: os valores de sensibilidade e especificidade combinados para o diagnóstico de peritonite tuberculosa foram de 0,93 (IC de 95%, 0,89 a 0,95) e 0,96 (95% IC, 0,94 a 0,97), respectivamente, em uma metanálise de 16 estudos [45], e 0,93 e 0,94, respectivamente, em um estudo com dados de 17 estudos envolvendo 1797 pacientes [46].
- Nos países ocidentais, particularmente em grupos de pacientes de alto risco, esse procedimento de teste também pode substituir estudos invasivos.
- Um teste de atividade ADA pode não estar geralmente disponível nos centros médicos.
- Especialmente em áreas subdesenvolvidas, onde a laparoscopia pode não estar disponível e a TB é endêmica, medir os níveis de adenosina desaminase (ADA) na ascite é uma ferramenta importante para o diagnóstico de peritonite tuberculosa [8].

3.2.11 Tecnologias de diagnóstico de TB aprovadas pela OMS

Detecção molecular de TB e resistência a medicamentos

- Xpert MTB/RIF Ultra para detectar TB e resistência à rifampicina em amostras pulmonares, extrapulmonares e pediátricas (Cepheid, Sunnyvale, Califórnia, EUA)
- Ensaios de sondagem on-line para a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), resistência à isoniazida e resistência à rifampicina na expectoração ou culturas de MTB com bacilos álcool-ácido resistentes (FL-LPA) (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha e Nipro, Osaka, Japão)
- Ensaios de sonda online para detectar resistência a fluoroquinolonas e agentes injetáveis de segunda linha (SL-LPA) (Hain Lifescience GmbH)
- LAMP TB para detecção de TB (Eiken Chemical Co., Ltd., Tóquio, Japão)

Tecnologias não moleculares

- Alere Determine TB-LAM (Alere International Ltd., Galway, Irlanda) - para detectar TB em pessoas com HIV grave
- Ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) para o diagnóstico de infecção latente de TB (ILTB) (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido; Qiagen, Germantown, Maryland, Estados Unidos)

Tecnologias baseadas em culturas

- Sistemas comerciais de cultura líquida e especiação rápida
- Testes fenotípicos de sensibilidade a medicamentos (TSM) com base em cultura usando proporção crítica de 1% em meios LJ, 7H10, 7H11 e tubo indicador de crescimento micobacteriana (MGIT)

Microscopia

- Microscópio de luz e microscópio de diodo emissor de luz (diagnóstico e monitoramento do tratamento) [12]

3.3 Diagnóstico diferencial

3.3.1 Tuberculose peritoneal

Diagnóstico diferencial com base no tipo de lesão[14]:

- *Ascite*: causas de ascite exsudativa- por exemplo, ascite carcinomatosa, síndrome de Budd-Chiari
- *Tubérculos*: carcinomatose

Tabela 6 Diagnóstico diferencial para baixo gradiente de albumina soro-ascite (GASA) < 11 g/l ou ascite exsudativa[23,47]

Neoplasia maligna	Patologia infecciosa
• Carcinomatose peritoneal	• Peritonite bacteriana secundária
• Carcinoma hepatocelular	• Peritonite tuberculosa
• Mesotelioma	• Clamídia
• Doença hepática metastática	
• Outras neoplasias intra-abdominais	

3.3.2 Tuberculose intestinal

Diagnóstico diferencial com base no tipo de lesão [14]:

- *Ulcerativa*: doença de Crohn, jejunité ulcerativa (doença celíaca refratário tipo 2), espru tropical, doença imunoproliferativa do intestino delgado
- *Estenose*: doença de Crohn, malignidade (adenocarcinoma e linfoma), isquêmica
- *Hipertrófica*: carcinoma do ceco, nódulo apendicular, granuloma amebiano, actinomicose, doença de Crohn
- *Perfurações*: febre tifoide, doença de Crohn
- *Fístulas*: doença de Crohn

3.3.3 TB e doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória idiopática com um fundo genético bem definido e modificado por vários fatores ambientais [17]. O diagnóstico de DC é baseado em uma combinação de características clínicas, endoscópicas e histológicas [26].

Junto com a incidência de TB, a incidência de DC em áreas endêmicas de tuberculose também aumentou [17,48,49].

- Um estudo na Arábia Saudita relatou que a incidência média anual de DC em duas décadas aumentou de 0,32/100.000 para 1,66/100.000; resultados semelhantes foram encontrados na população pediátrica da mesma área.
- Em um estudo libanês dos anos 2000-2004, a incidência média anual foi de 1,4/100.000; resultados semelhantes também foram observados no Irã, Ásia e África do Sul.
- Em um estudo epidemiológico em grande escala da doença de Crohn e colite na Ásia-Pacífico, com base na população de oito países asiáticos e na Austrália, os valores brutos de incidência global anual para indivíduos foram:
 - Ásia: 1,37/100.000 para doença inflamatória intestinal (DII), 0,76/100.000 para colite ulcerativa (CU), 0,54/100.000 para DC e 0,07/100.000 para DII indeterminada.
 - Austrália: 23,67/100.000 para DII, 7,33/100.000 para CU, 14,00/100.000 para DC e 2,33/100.000 para DII indeterminado.
 - A China teve a maior incidência de DII na Ásia, com 3,44/100.000.
 - A relação entre CU e DC era 2,0 na Ásia e 0,5 na Austrália. [48].

Tabela 7 Características da doença de Crohn e da tuberculose intestinal [11,17,30,50]

Indicadores para diagnóstico de DC	Indicadores para diagnóstico de TBI
<ul style="list-style-type: none"> • Menor idade • Recaídas e remissões • Menor duração dos sintomas • Úlcera aftoide • Doença perianal • Fístulas entéricas • Manifestações extra-intestinais de DC (embora o envolvimento da TB nas articulações dos membros inferiores, pele, olhos e fígado possa simular DC extra-intestinal) • Sangramento por reto • Diarreia • PCR e cultura de tecidos para TB negativo • <i>Características radiológicas:</i> estenose de segmento longo, muitos locais envolvidos, sinal do pente, doença perianal • <i>Características endoscópicas:</i> úlceras longitudinais, úlceras aftoides, micronodularidade, envolvimento perianal; envolvimento ileal de um longo segmento com preservação da válvula ileocecal • <i>Características histológicas:</i> granulomas (não caseosos, pequenos, ausentes e infrequentes); colite focalizada; perda arquitetônica da mucosa é observada mesmo distante dos granulomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Curso crônico e contínuo da doença • Febre alta e oscilante (> 38,5 °C) na ausência de abscessos intra-abdominais (embora a febre seja observada em DC e TBI) • Envolvimento peritoneal com ascite (mas geralmente ausente e não muito discriminatório) • PCR e cultura de tecidos para TB positivo • Teste de IGRA e/ou DPP fortemente positivo • <i>Características radiológicas:</i> estenoses curtas, válvula ileocecal deformada, linfadenopatia com centros hipodensos, peritônio espessado • <i>Características endoscópicas:</i> úlceras transversais, nódulos, cicatrizes, estenose de segmento curto; válvula ileocecal quase sempre envolvida; válvula ileocecal patulosa fixa é um sinal muito típico de TBI • <i>Características histológicas:</i> granulomas (caseosos, grandes, confluentes e em maior número); perda arquitetônica da mucosa apenas próximo aos granulomas; inflamação submucosa proeminente

DC, doença de Crohn; IGRA, ensaio de liberação de interferon-gama; TBI, tuberculose intestinal; PCR, reação em cadeia da polimerase; DPP, derivado proteico purificado.

DII é um importante diagnóstico diferencial em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em países em desenvolvimento com TB endêmica com altas taxas de infecção latente, não é apropriado realizar testes de "exposição" em indivíduos saudáveis.

3.3.4 Outros diagnósticos a considerar

- Pseudomixoma peritoneal
- Linfomatose peritoneal
- Leiomiomatose peritoneal difusa
- Esplenose benigna

4 Tratamento

4.1 Tratamento farmacológico da TB extrapulmonar

Os pacientes com TB abdominal devem receber uma série completa de tratamento antituberculoso.

Atualmente, é recomendado o tratamento de TBI não complicado por 2 meses, conforme detalhado na Tabela 8. O tratamento mais prolongado deve ser evitado, pois geralmente está associado a uma adesão insuficiente e a um maior risco de efeitos colaterais de medicamentos potencialmente tóxicos.

Tabela 8 Regime de tratamento recomendado para TBI não complicada [13,38]

Duração da série	Quantidade de fármacos	Fármacos
2 meses	Quatro fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina • Isoniazida • Etambutol • Pirazinamida
4 meses	Dois fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina • Isoniazida
	Em caso de doença recorrente, resistência aos medicamentos ou doença grave	Continue com etambutol

Tabela 9 Fármacos antituberculose

Fármacos de primeira linha	Fármacos de segunda linha	Classificação da OMS
Isoniazida	Estreptomicina	Grupo 1 Isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida
Rifampicina (rifampin)	Cicloserina	Grupo 2 Injetáveis: estreptomicina, canamicina, amicacina
Pirazinamida	Ácido para -aminossalicílico	Grupo 3 Quinolonas—ex., levofloxacina, moxifloxacina
Etambutol	Etionamida	Grupo 4 Outros medicamentos bacteriostáticos de segunda linha - por exemplo, etionamida, protionamida, cicloserina, ácido para-aminossalicílico (PAS)
Rifabutina*	Amicacina ou canamicina*	Grupo 5 Agentes com uma função pouca clara -por exemplo, linezolid, amoxicilina-clavulanato, imipenem-cilastatina, isoniazida (INH) em alta dose
Rifapentina	Capreomicina Levofloxacina* Moxifloxacina* Gatifloxacina*	

Fontes: Centros de Controle de Doenças, Organização Mundial da Saúde.

* Não aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da tuberculose.

Notas [5,8]

- A tuberculose extrapulmonar deve ser tratada com os mesmos regimes de medicamentos antituberculose da doença pulmonar. Todos os regimes de 6, 9 e 18-24 meses são eficazes para a tuberculose extrapulmonar.
- Uma revisão da Cochrane não encontrou evidências que sugiram que os regimes de tratamento de 6 meses são inadequados para tratar pessoas com tuberculose intestinal e peritoneal, mas os números são pequenos [5].
- O tratamento anti-TB deve ser iniciado imediatamente (independentemente da contagem de CD4 no caso de coinfeção com HIV/TB).
- A terapia padrão de pelo menos 9 meses de duração também é eficaz na maioria dos pacientes com AIDS que iniciaram o tratamento apropriado em tempo hábil e que cumprem as indicações.
- O potencial de multirresistência a medicamentos deve ser levado em consideração.
- O tratamento da tuberculose em pacientes com AIDS é o mesmo que em pacientes sem infecção pelo HIV, mas a tuberculose multirresistente é mais comum em pacientes com AIDS.

4.2 Efeitos colaterais

A hepatotoxicidade pode ser causada por isoniazida (INH), rifampicina (RIF) ou pirazinamida (PZA)

- A hepatite induzida por medicamentos pode ser sintomática ou assintomática[15].
- É definida em pacientes assintomáticos como um nível sérico de aspartato aminotransferase sérica (AST) cinco vezes maior que o limite superior do normal.
- Em pacientes sintomáticos (que geralmente apresentam dor abdominal, náuseas, vômitos), é definido como uma AST três vezes maior que o limite superior do normal.
- Se um paciente for ao pronto-socorro com elevação significativa da AST, a medicação deve ser descontinuada.

Monitoramento para detecção de hepatotoxicidade medicamentosa (DIH) ou lesão hepática medicamentosa (DILI). [11]

- Pacientes recebendo tratamento de primeira linha para TB devem ser submetidos à terapia basal das enzimas hepáticas (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina).
- Em pacientes com fatores de risco epidemiológico, a hepatite viral aguda deve ser excluída por meio do teste de hepatite B e C.
- Repetir as medições das enzimas hepáticas - a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses, depois mensalmente - é recomendado nas seguintes situações (não é necessário para pacientes com resultados basais normais):
 - Resultados de linha de base anormais
 - Suspeita de reação de hepatotoxicidade por medicamento (DIH)
 - Doença hepática (por exemplo, hepatite B ou C, abuso de álcool)
 - Gravidez e primeiros 3 meses pós-parto
 - Tratamento combinado com pirazinamida na fase de continuação
- Os sintomas de toxicidade hepática incluem: anorexia, náusea, vômito, urina escura, icterícia, erupção cutânea, prurido, fadiga, febre, desconforto abdominal (especialmente no quadrante superior direito), hematomas ou sangramento fáceis e artralgia.
 - Os sintomas devem ser explicados aos pacientes.
 - Nas consultas mensais, o paciente deve ser questionado diretamente sobre esses sintomas.

—Os pacientes devem relatar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas que ocorram no intervalo entre as consultas mensais.

- Preditores positivos de DIH:
 - > 35 anos (aumento de quatro vezes no risco de desenvolver TB DILI)
 - Sexo feminino
 - Hepatite B (aumento de quatro vezes no risco para portadores de HBsAg versus não portadores)
 - Hepatite C (o risco é multiplicado por cinco)
 - Consumo de álcool
 - Cirrose
 - Nutrição: circunferência braquial média <20 cm, hipoalbuminemia basal
 - Polimorfismo genético (não usado para detectar risco de hepatotoxicidade em países em desenvolvimento)

Outros efeitos colaterais dos medicamentos são sintomas gastrointestinais, erupções cutâneas e interações medicamentosas.

4.3 Resistência antibacteriana

A multirresistência (MDR) foi observada em 2,4-13,2% das cepas de MTB isoladas de pacientes com TB pulmonar recém-diagnosticada e em 17,4-25,5% dos pacientes tratados previamente. A resistência extensiva aos medicamentos (XDR) é encontrada quase exclusivamente em pacientes tratados anteriormente e representa cerca de 6% da TB-MR.

Regime mais curto de TB-MR da OMS para tuberculose multirresistente:

- Canamicina (agente injetável), moxifloxacina, protionamida, clofazimina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, coadministrados em uma fase inicial de 4 meses (com opção de estender para 6 meses se o paciente permanecer positivo em esfregaço do escarro no final do mês 4).
- Seguido por uma fase intensiva de 5 meses de tratamento com quatro dos medicamentos (moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida e etambutol).
- Os medicamentos são tomados uma vez ao dia, todos os dias da semana.
- Se a fase intensiva for prolongada, o agente injetável só será administrado três vezes por semana a partir do quarto mês.

Tabela 10 Esquema de dosagem da OMS para regime mais curto de TB MDR [51]

Fármaco	Grupo de peso		
	< 30 kg	30–50 kg	> 50 kg
Moxifloxacina	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pirazinamida	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazida	300 mg	400 mg	600 mg
Protionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Canamicina	15 mg por kg de peso corporal (dose máxima 1000 mg)		
	Para adultos > 59 anos de idade: reduzir a dose para 10 mg/kg (dose máxima: 750 mg)		

4.4 Tratamento empírico

O tratamento empírico antituberculoso por 2-3 meses pode ser considerado adequado em países com alta prevalência de TB abdominal e se as características clínicas forem compatíveis -isto é, os dados clínicos, radiográficos e endoscópicos são compatíveis com o diagnóstico de TB abdominal- e se outras doenças comuns, como câncer, doença inflamatória intestinal inespecífica e outras infecções específicas podem ser descartadas adequadamente [13].

O diagnóstico de enterite tuberculosa pode ser considerado altamente provável se o paciente responder ao tratamento e se nenhuma recidiva ocorrer ao final do acompanhamento [8].

O monitoramento da resposta deve ser feito semanalmente por 4-6 semanas:

- Resolução dos sintomas
- Aumento de peso
- A hemoglobina melhorada e os níveis diminuídos de proteína C reativa (CRP) são mais sensíveis do que a diminuição da velocidade de hemossedimentação (VHS) na determinação da resposta à terapia de TB [52].

No entanto, recomenda-se estabelecer o diagnóstico de tuberculose antes de iniciar o tratamento, pelos seguintes motivos [11,17]:

- A resposta parcial à terapia antituberculose em pacientes com doença de Crohn e o surgimento de tuberculose MR restringe a utilidade da resposta à TAT como forma de estabelecer o diagnóstico de tuberculose.
- O tratamento anti-TB pode ter efeitos colaterais e morbidade significativos.
- Pacientes com DC que são tratados com imunossupressores têm maior risco de adquirir infecções, como tuberculose, que pode causar comorbidade.

Quando a laparoscopia não está disponível ou é inacessível, e se os pacientes são inoperáveis, o teste ADA do líquido ascítico pode ser crucial para fazer um diagnóstico rápido de tuberculose peritoneal e iniciar a medicação empírica antituberculose.

Em pacientes com alto índice de suspeita de tuberculose peritoneal e ADA>30 UI, o tratamento antituberculose pode ser iniciado.

4.5 TB e doença de Crohn

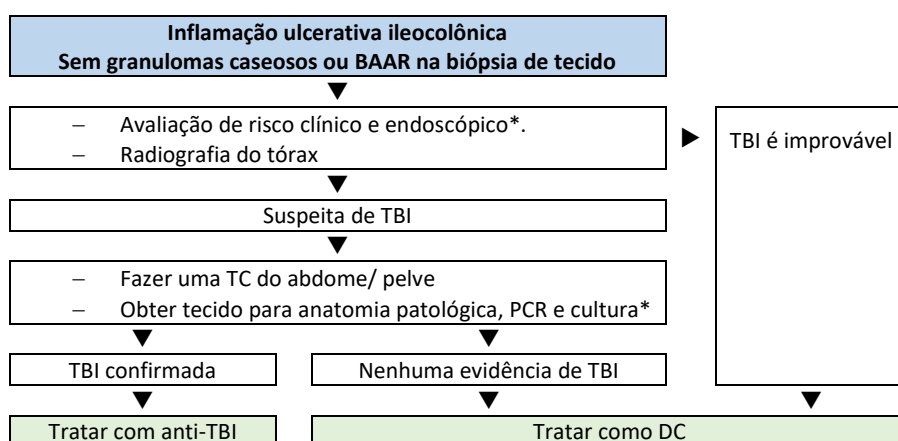


Fig. 2 Algoritmo para tratamento da doença de Crohn (DC) versus tuberculose intestinal (TBI) [17]. BAAR, bacilo álcool-ácido resistente; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Notas:

- Se a PCR não estiver disponível, considere a terapia empírica para TB.
- Se a cultura for positiva, continue o tratamento; se negativa, considere a doença de Crohn

* A avaliação de risco clínico inclui a consideração de história de TB anterior originada de uma área de alta prevalência e apresentar febre alta oscilante, na ausência de abscesso intra-abdominal.

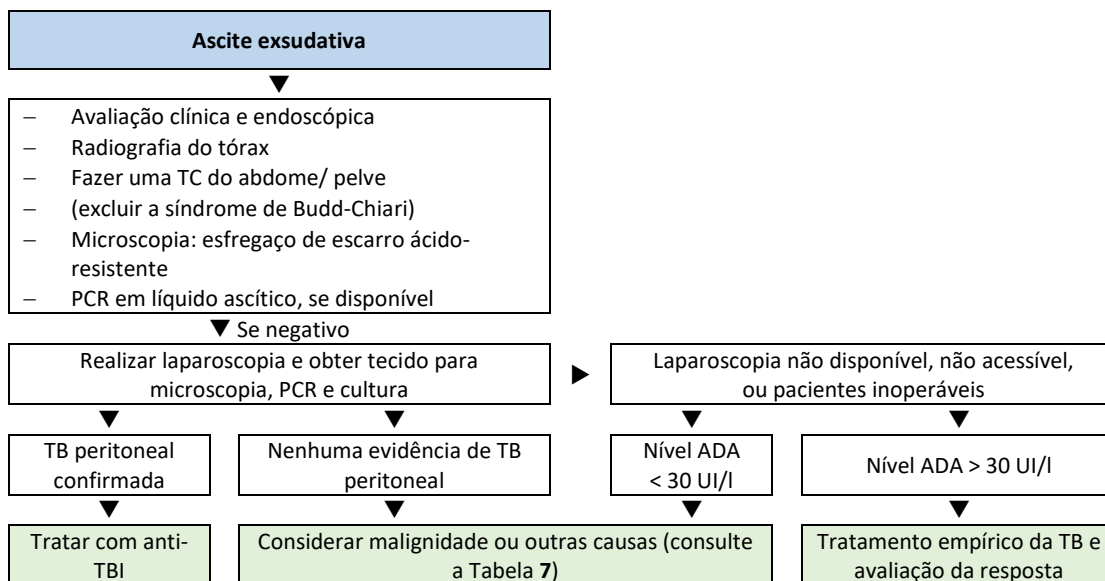


Fig. 3 Algoritmo para o tratamento da ascite exsudativa.

ADA, adenosina desaminase; TC, tomografia computadorizada; TBI, tuberculose intestinal; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Notas:

- Se a PCR não estiver disponível e não houver evidência de tuberculose peritoneal na biópsia, considere a terapia antituberculose empírica e aguarde os resultados da cultura.
- Se a cultura for positiva, continue o tratamento; se negativa, considere a doença de Crohn (embora a ascite seja muito menos comum na DC ou em qualquer outra causa de ascite).
- A atividade da adenosina desaminase (ADA) está aumentada na tuberculose, doença hepática e certas doenças malignas (entre outras).

4.6 Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica é reservada para as complicações - fibrose, estenose e abdome agudo - ou quando há incerteza no diagnóstico

Tabela 11 Tuberculose abdominal e cirurgia [14]

Localização	Sinais/sintomas	Tratamento sugerido
Qualquer localização	Abdome agudo	Cirurgia de emergência
Intestinal	Ulcerativo	Tratamento anti-TB
	Estenose	Estricturoplastia, ressecção
	Hipertrofia	Ressecção
Peritoneal	Ascítico, produz aderências	Tratamento anti-TB
Linfonodos		

5 Apêndice

5.1 Abreviaturas

Tabela 12 Abreviaturas usadas nesta diretriz da OMGE

ADA	Adenosina desaminase
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette–Guérin
CD	Doença de Crohn
CRP	Proteína C reativa
CU	Colite ulcerativa
DIH	Hepatotoxicidade medicamentosa
DILI	Injúria hepática medicamentosa
DPP	Derivado proteico purificado
ECCO	Organização Europeia de Crohn e Colite
ECDC	Centro Europeu para prevenção e controle de doenças
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
GASA	Gradiente albumina sérica e albumina do líquido ascítico
HBsAg	Antígeno de superfície contra o vírus da hepatite B
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBD	Doença intestinal inflamatória
IGRA	Ensaio de liberação de interferon-gama
ILTB	Infecção latente de tuberculose
INH	Isoniazida
MDR-TB	Tuberculose multirresistente
MGIT	Tubo indicador de proliferação de micobactérias
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NGL	Necrose dos gânglios linfáticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina (Nome genérico internacional; Nome adotado nos EUA rifampin)
RMN	Ressonância magnética nuclear
TAT	Terapia antituberculose
TB	Tuberculose
TBEP	Tuberculose extrapulmonar
TBI	Tuberculose intestinal
TBXDR	Tuberculose extremamente resistente

TC	Tomografia computadorizada
TNF	Fator de necrose tumoral
TSM	Testes de sensibilidade a medicamentos
VES	Velocidade de eritrossedimentação
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

5.2 Diretrizes sobre tuberculose e doenças gastrointestinais

- **European Centre for Disease Prevention and Control.** Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011. doi: 10.2900/38588. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_I_GRA.pdf [42].
- **[Diagnostic guideline of intestinal tuberculosis].** [In Korean.] Kim YS, Kim Y-H, Lee K-M, Kim JS, Park YS, IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. Korean J Gastroenterol. 2009;53(3):177–86 [53].
- **The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects.** Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. Neth J Med. 2016;74(8):330–5 [23].
- **Index-TB guidelines: guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India.** Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, Singh AD, Mohan A, et al. Indian J Med Res. 2017;145(4):448–63. Available from: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2017;volume=145;issue=4;page=448;epage=463;aulast=Sharma;type=2> [54].
- **Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.** Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443–68. Available at <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/8/6/443/421810> [9].

5.3 Referências

1. World Health Organization. Tuberculosis: key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1236–58.
3. Epstein D, Mistry K, Whitelaw A, Watermeyer G, Pettengell KE. The effect of physiological concentrations of bile acids on in vitro growth of Mycobacterium tuberculosis. S Afr Med J. 2012;102(6):522–4.
4. Pattanayak S, Behuria S. Is abdominal tuberculosis a surgical problem? Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(6):414–9.
5. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD012163.
6. Noomene R, Ouakaa A, Jouini R, Maamer AB, Cherif A. What remains to surgeons in the management of abdominal tuberculosis? A 10 years experience in an endemic area. Indian J Tuberc. 2017;64(3):167–72.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

8. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(7):989–99.
9. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–68.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Extrapulmonary tuberculosis — a challenging diagnosis [video] [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/extrapulmonary-tuberculosis-challenging-diagnosis>
11. Sood A, Midha V, Singh A. Differential diagnosis of Crohn’s disease versus ileal tuberculosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(11):418.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jul 26]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
13. Abbas Z. Abdominal tuberculosis. In: Hasan M, Akbar MF, Al-Mahtab M, editors. *Textbook of Hepato-Gastroenterology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub; 2015. p. 68–76.
14. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J*. 1998;74(874):459–67.
15. Wang E, Sohoni A. Tuberculosis: a primer for the emergency physician. *Emerg Med Rep* [Internet]. 2006 Dec 24 [cited 2018 Jul 28]; Available from: <https://www.reliasmedia.com/articles/100438-tuberculosis-a-primer-for-the-emergency-physician>
16. Khan R, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Hameed K, Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. *World J Gastroenterol*. 2006;12(39):6371–5.
17. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn’s disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1003.
18. Rathi P, Gambhire P. Abdominal tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(2):38–47.
19. Kroot EJA, Hazes JMW, Colin EM, Dolhain RJEM. Poncet’s disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis. Two case reports and a review of the literature. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46(3):484–9.
20. Umopathy KC, Begum R, Ravichandran G, Rahman F, Paramasivan CN, Ramanathan VD. Comprehensive findings on clinical, bacteriological, histopathological and therapeutic aspects of cutaneous tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2006;11(10):1521–8.
21. Kurup SK, Chan CC. Mycobacterium-related ocular inflammatory disease: diagnosis and management. *Ann Acad Med Singapore*. 2006 Mar;35(3):203–9.
22. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol*. 2017;23(1):31–8.
23. Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *Neth J Med*. 2016;74(8):330–5.
24. Sharma V, Singh H, Mandavdhare HS. Tubercular abdominal cocoon: systematic review of an uncommon form of tuberculosis. *Surg Infect*. 2017;18(6):736–41.
25. Puri AS, Sachdeva S, Mittal VV, Gupta N, Banka A, Sakhuja P, et al. Endoscopic diagnosis, management and outcome of gastroduodenal tuberculosis. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(3):125–9.
26. Moka P, Ahuja V, Makharia G. Endoscopic features of gastrointestinal tuberculosis and Crohn’s disease. *J Dig Endosc*. 2017;8(1):1–11.
27. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
28. Yönal O, Hamzaoglu HO. What is the most accurate method for the diagnosis of intestinal tuberculosis? *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(1):91–6.

29. Portillo-Gómez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(4):361–70.
30. Mao R, Liao W, He Y, Ouyang C, Zhu Z, Yu C, et al. Computed tomographic enterography adds value to colonoscopy in differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis: a potential diagnostic algorithm. *Endoscopy*. 2015;47(4):322–9.
31. Sharma V, Rana SS, Ahmed SU, Guleria S, Sharma R, Gupta R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration from ascites and peritoneal nodules: A scoping review. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(6):382–8.
32. Vafa H, Arvanitakis M, Matos C, Demetter P, Eisendrath P, Toussaint E, et al. Pancreatic tuberculosis diagnosed by EUS: one disease, many faces. *JOP J Pancreas*. 2013;14(3):256–60.
33. Pulimood AB. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):433–43.
34. Ko JK, Lee HL, Kim JO, Song SY, Lee KN, Jun DW, et al. Visceral fat as a useful parameter in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Intest Res*. 2014 Jan;12(1):42–7.
35. Kirsch R. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol*. 2006;59(8):840–4.
36. Pulimood AB, Peter S, Ramakrishna B, Chacko A, Jeyamani R, Jeyaseelan L, et al. Segmental colonoscopic biopsies in the differentiation of ileocolic tuberculosis from Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(5):688–96.
37. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, Peter S, Patra S, Mathan VI, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut*. 1999;45(4):537–41.
38. Dawra S, Mandavdhare HS, Singh H, Sharma V. Abdominal tuberculosis: diagnosis and management in 2018. *J Indian Acad Clin Med*. 2017;18(4):271–4.
39. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(3):278–84, i–iii.
40. Shahidi N, Fu Y-TN, Qian H, Bressler B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2034–42.
41. Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int J Mycobacteriology*. 2018;7(1):32–9.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis: ad hoc scientific panel opinion [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011. (ECDC guidance). Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf
43. Jin T, Fei B, Zhang Y, He X. The diagnostic value of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(1):3–10.
44. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):705–10.
45. Shen Y, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu Q, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013;9(4):601–7.
46. Tao L, Ning H-J, Nie H-M, Guo X-Y, Qin S-Y, Jiang H-X. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(1):102–7.

47. Garcia-Tsao G. Ascites. In: Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M, editors. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 13th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. p. 127–50.
48. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia–Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-165.e2.
49. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–7.
50. He Y, Zhu Z, Chen Y, Chen F, Wang Y, Ouyang C, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: a 6-year prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):490–9.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
52. Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE. Resolution of the acute-phase response in West African patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(4):340–4.
53. Kim YS, Kim Y-H, Lee K-M, Kim JS, Park YS, IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. [Diagnostic guideline of intestinal tuberculosis]. *Korean J Gastroenterol*. 2009;53(3):177–86.
54. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, Singh AD, Mohan A, et al. Index-TB guidelines: guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. *Indian J Med Res*. 2017;145(4):448–63.