

## Tuberculose Infecção Latente: Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e  
Tisiologia  
Sociedade Brasileira de Infectologia  
Sociedade Brasileira de Reumatologia*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Conde MB, Mello F, Lima MA, Guerra RL, Miranda SS, Galvão TS, Pinheiro VG, Laurindo IM, Carvalho NB

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Foi realizada revisão da literatura publicada, baseada em artigos científicos na base de dados MEDLINE. Os principais descritores utilizados foram: *tuberculosis, tuberculin skin test, risk factors, contact tracing, bacille calmette-guérin vaccination, radiography, interferon gamma release assay*. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Reconhecimento e diagnóstico da tuberculose latente, avaliação dos fatores de risco para adoecimento (tuberculose ativa) e indicações de tratamento da tuberculose latente.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose infecção latente (TBIL) consiste no período entre a entrada do *M. tuberculosis* no organismo e o aparecimento da tuberculose (TB) doença. A detecção de TBIL permite a instituição de tratamento medicamentoso para os indivíduos infectados que apresentam maior risco de progressão para doença ativa, sendo uma das estratégias de controle da TB conhecidas e recomendadas pela Organização Mundial de Saúde.

### 1. QUAL É O TESTE ATUALMENTE UTILIZADO PARA IDENTIFICAR OS INDIVÍDUOS COM TBIL NO BRASIL?

No Brasil, indivíduos com TBIL são detectados por meio da presença de um teste tuberculínico (TT) positivo associada à exclusão de TB doença. O TT, realizado por meio do método Mantoux, consiste na aplicação por via intradérmica da tuberculina PPD RT23 no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na dose de 0,1ml, equivalente a 2 UT (unidades de tuberculina). O resultado do TT é registrado 72 a 96 horas após a aplicação, correspondendo à medida em milímetros do maior diâmetro transversal da área de endurecimento local palpável. Vantagens importantes do TT incluem a facilidade técnica do método e o seu baixo custo, entretanto a sua especificidade pode ser afetada pela vacinação prévia com *bacille Calmette-Guérin* (BCG) e por infecção por micobactérias não-tuberculosas devido à possibilidade de resultados falso-positivos nestas situações<sup>1</sup>(B). Além disso, a sensibilidade do TT pode estar reduzida em várias situações, como gravidez, desnutrição, sarcoidose, neoplasias malignas e imunossupressão relacionada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), neste caso, a redução avança conforme a progressão da infecção pelo HIV<sup>2</sup>(B).

O grande desafio na interpretação do TT é identificar o ponto de corte do resultado e em que população está indicado o tratamento da TBIL, já que nem todos os indivíduos com TBIL desenvolverão TB doença em algum momento da vida.

## 2. QUAIS INDIVÍDUOS APRESENTAM MAIOR CHANCE DE APRESENTAR TBIL?

Indivíduos em contato com pacientes com TB pulmonar ou de vias aéreas apresentam maior chance de serem infectados pelo *M. tuberculosis*<sup>3</sup>(B). Apesar do risco aumentado em relação à população geral, aproximadamente 20 a 50% do total de contatos apresentam TBIL, demonstrada por meio de TT positivo<sup>4-6</sup>(B). Algumas características, tanto dos casos de TB pulmonar quanto dos seus contatos, foram associadas à maior probabilidade destes apresentarem TBIL. A presença de cavitação na radiografia de tórax e escarro com baciloscopia direta positiva são descritos como fatores independentes do caso índice associados à TBIL em seus contatos<sup>4-7</sup>(B). Além disso, quanto maior a quantidade de bacilos encontrados em amostra de escarro de casos de TB pulmonar, maior a chance de TBIL entre os contatos<sup>6-8</sup>(B). Os contatos que residem na mesma residência dos casos de TB pulmonar, isto é, contatos intradomiciliares e, entre estes, aqueles que dividem o mesmo dormitório, apresentam maior risco de TBIL<sup>3,4,6-8</sup>(B). Outros fatores associados à TBIL em contatos incluem maior tempo de exposição ao caso de TB pulmonar e exposição em locais com pouca ventilação<sup>4,5</sup>(B).

Outros grupos de indivíduos com elevado risco de desenvolver TBIL incluem profissionais de saúde, usuários de drogas injetáveis, prisioneiros e moradores de abrigos ou asilos. Em estudo realizado em 4 hospitais de diferentes regiões do Brasil, a taxa de TBIL entre profissionais de saúde foi cerca de 60%, sendo o hospital como local de trabalho, o cargo profissional de enfermeiro e a história de exposição

à TB em ambiente hospitalar os principais fatores de risco para adquirir TBIL<sup>9</sup>(B). A prevalência de TBIL entre prisioneiros no Brasil também é elevada, atingindo aproximadamente 60% destes indivíduos<sup>10</sup>(C). Entre moradores de abrigos e asilos, esta taxa corresponde a cerca de 40% e apresenta-se em 20% entre usuários de drogas injetáveis, com maior chance de infecção para aqueles com mais de 10 anos de uso<sup>11-13</sup>(B).

## 3. QUAIS OS INDIVÍDUOS COM TBIL QUE APRESENTAM MAIOR RISCO DE DESENVOLVER TB DOENÇA?

Indivíduos com maior risco de desenvolver TB doença incluem aqueles com infecção recente pelo *M. tuberculosis* e aqueles já infectados que apresentam condições clínicas favorecendo a progressão de TBIL para TB doença.

Indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis* apresentam risco aumentado de desenvolver TB doença especialmente nos dois primeiros anos após a infecção, com aproximadamente 90% dos casos de TB secundária entre contatos ocorrendo neste período<sup>14</sup>(B). Por exemplo, no município do Rio de Janeiro, enquanto a incidência de TB na comunidade geral foi de 94 casos/100.000 habitantes em 2007, uma incidência de 1.649 casos/100.000 habitantes foi demonstrada entre contatos acompanhados durante 2 anos em um serviço de saúde<sup>15</sup>(B). Além disso, aproximadamente 2% dos contatos apresentam o diagnóstico de TB doença no momento da avaliação inicial<sup>6,7,16</sup>(B). Alguns fatores independentes associados ao maior risco de desenvolvimento de TB em contatos incluem: extremos de faixa etária (idade  $\leq$  10 anos ou  $>$  60 anos), presença de imunossupressão,

exposição intradomiciliar e exposição a caso de TB pulmonar com baciloscopia e/ou cultura positiva<sup>14,16</sup>(B). Entretanto, em estudo realizado em nosso meio, a única variável capaz de prever o desenvolvimento de TB doença entre contatos adultos HIV-negativo foi a presença de um TT  $\geq 5$  mm<sup>15</sup>(B). Além disso, já foi demonstrado que até 17% dos casos de TB entre contatos podem ser atribuídos à transmissão por casos de TB pulmonar com baciloscopia direta de escarro negativa<sup>17</sup>(B).

Além da presença de TT  $\geq 5$ mm em contatos de casos de TB pulmonar, a infecção recente pelo *M. tuberculosis* também pode ser considerada em casos de conversão do TT. A conversão do TT ou viragem tuberculínica é definida como o aumento  $\geq 10$  mm no resultado de um segundo TT, repetido 8 a 12 semanas após a aplicação de um primeiro TT negativo. Por exemplo, em estudo realizado no Canadá, no qual 45% dos contatos receberam um segundo TT, a incidência de TB decresceu de 1.014/100.000 contatos intradomiciliares com resultado 0-4 mm no primeiro TT para 157/100.000 entre aqueles com resultado 0-4 mm no segundo TT. Este fato ocorreu porque 18 contatos com resultado 0-4 mm no primeiro TT que desenvolveram TB doença apresentaram conversão do TT<sup>14</sup>(B). Entre profissionais de saúde, o risco anual de TBIL demonstrado por meio da conversão do TT pode chegar a 14%, com risco anual de TB doença até 5.361 casos/100.000 profissionais de saúde atribuível à exposição nosocomial<sup>18</sup>(B).

A coinfeção pelo HIV é a principal condição clínica considerada como fator de risco para a progressão de TBIL para TB doença com uma taxa de até 10% de adoecimento ao ano entre aqueles com TT  $\geq 5$ mm<sup>19,20</sup>(B). Em estudo

realizado no Brasil, a incidência de TB entre indivíduos com HIV/AIDS durante 60 meses de seguimento foi de 1,24/100 pessoas-ano, sendo maior em pacientes com contagem basal de linfócitos T CD4+  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup> que não se encontravam em uso de terapia antiretroviral<sup>21</sup>(B). Além da reativação de TBIL pré-existente, indivíduos com sorologia positiva para HIV apresentam risco aumentado de TB ativa após infecção recente pelo bacilo da TB, independentemente do resultado do TT, como demonstrado em estudo de genotipagem das cepas de *M. tuberculosis* encontradas nas amostras clínicas de contatos de casos de TB pulmonar realizado em San Francisco, nos EUA<sup>22</sup>(B). Entre usuários de drogas injetáveis com TBIL, o risco de progressão para doença ativa também é maior para aqueles com coinfeção pelo HIV, chegando a uma incidência de 7,9/100 pessoas-ano em estudo realizado em Nova York<sup>23</sup>(B).

Outras condições clínicas que favorecem a progressão de TBIL para TB doença incluem silicose<sup>24</sup>(B), diabetes mellitus<sup>25</sup>(B), doença renal crônica especialmente em tratamento dialítico<sup>26</sup>(C), cirurgias de gastrectomia e *bypass* jejunoileal<sup>27,28</sup>(C), neoplasia maligna<sup>29</sup>(B), transplante de órgãos sólidos<sup>30</sup>(C), desnutrição/peso abaixo do ideal<sup>31</sup>(B) e presença de lesões fibróticas na radiografia torácica sugerindo episódio prévio de TB pulmonar não tratada<sup>32</sup>(A)<sup>33</sup>(B). A corticoterapia oral pode estar associada à reativação da TB especialmente em indivíduos recebendo altas doses e por tempo prolongado<sup>34,35</sup>(B). A dose e o tempo de tratamento utilizado para definir maior risco de doença necessitando de tratamento para TBIL não são conhecidos, entretanto foi demonstrado que o uso de 15mg/dia de prednisona durante 2 a 4 semanas pode suprimir a reação ao TT<sup>36</sup>(C).

O uso prolongado de corticoide inalatório não parece estar associado ao desenvolvimento de TB doença<sup>37</sup>(C). Pacientes em uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  também apresentam risco aumentado de progressão para TB doença<sup>38,39</sup>(B). Estudos descritivos demonstram uma mediana de 12 semanas de tratamento com bloqueadores de TNF- $\alpha$  até que o episódio de TB ocorra, sendo a maioria de casos de TB extrapulmonar<sup>40,41</sup>(B). Em estudo realizado na Espanha, com pacientes em tratamento com bloqueadores de TNF- $\alpha$ , a probabilidade de desenvolvimento de TB doença foi 7 vezes maior em pacientes com TT  $\geq$  5mm e/ou radiografia de tórax sugestiva de TB prévia que não receberam tratamento para TBIL do que naqueles que receberam tratamento<sup>38</sup>(B).

#### 4. QUAL É O PONTO DE CORTE DO RESULTADO DO TT A SER CONSIDERADO PARA A DETECÇÃO DE TBIL COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO?

O resultado do TT orienta a necessidade de tratamento da TBIL nos diferentes contextos epidemiológicos. Assim, o TT deve ser realizado para o diagnóstico de TBIL em grupos de indivíduos com risco aumentado de desenvolver doença ativa, para os quais o tratamento da TBIL esteja indicado.

Um TT  $\geq$  5 mm sugere TBIL com necessidade de tratamento nos seguintes grupos de indivíduos: contatos recentes de casos de TB pulmonar, infectados pelo HIV, aqueles com lesões fibróticas na radiografia torácica sugerindo episódio prévio de TB pulmonar não tratado, candidatos a transplantes ou imunossuprimidos por outras razões como uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  e corticoide oral. Estudos avaliando o impacto do tratamento da TBIL com isoniazida,

durante pelo menos 6 meses, demonstraram redução no risco de desenvolvimento de TB doença de 76% em 2 anos, em indivíduos HIV-positivos recebendo INH em associação com antiretrovirais<sup>42</sup>(B) e 69% em 5 anos naqueles com lesões fibróticas na radiografia torácica<sup>32</sup>(A).

Os grupos de indivíduos considerados para tratamento da TBIL devido a um TT  $\geq$  10 mm incluem usuários de drogas injetáveis, aqueles com condições clínicas como silicose, diabetes mellitus, doença renal crônica em diálise e neoplasia maligna e candidatos a procedimentos como gastrectomia e *bypass* gastrointestinal<sup>24,25,29</sup>(B)<sup>26,28</sup>(C). O tratamento da TBIL em pacientes com silicose apresentando TT  $\geq$  10 mm levou à redução de 50% nos casos de TB doença<sup>43</sup>(A).

Indivíduos HIV-positivos ou com outros tipos de imunossupressão (por exemplo, uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ ) com história de contato com caso de TB pulmonar ou apresentando imagem radiológica sugestiva de seqüela de TB pulmonar, sem tratamento prévio, têm indicação de receber tratamento para TBIL independente do valor do TT, devido ao sinergismo desses fatores de risco para o desenvolvimento de TB doença<sup>22,38</sup>(B).

#### 5. EM QUE INDIVÍDUOS UM TT NEGATIVO DEVE SER REPETIDO?

A repetição do TT é recomendada nos indivíduos com maior chance de infecção recente pelo *M. tuberculosis* que apresentem um TT negativo. Assim, contatos de casos de TB pulmonar com resultado do TT inicial menor do que 5 mm devem ser submetidos a novo TT de 8 a 12 semanas após o primeiro TT, para acessar viragem tuberculínica<sup>14</sup>(B). Em grupos

de indivíduos expostos regularmente a locais com alta probabilidade de transmissão do *M. tuberculosis*, como profissionais de saúde, prisioneiros e moradores de abrigos ou asilos, a realização periódica de TT naqueles com TT inicial negativo, para acessar infecção recente, a repetição do TT também é considerada como medida de controle da TB<sup>18,44,45</sup>(B). Em prisões, a taxa de conversão do TT após 2 anos do TT inicial pode chegar até 6,3 por 100 pessoas-ano e programas de tratamento da TBIL podem reduzir em 50% o risco de TB nesta população<sup>45</sup>(B). Não foram encontrados estudos avaliando qual a periodicidade ideal para a repetição do TT em indivíduos destes grupos com TT inicial negativo, entretanto programas de triagem de TBIL com TT voltados para grupos de risco consideram a conversão do TT em um período de 2 anos como presuntiva de infecção recente pelo *M. tuberculosis*<sup>46</sup>(D).

A repetição periódica do TT após um TT inicial negativo também é recomendada por Programas de Controle da TB, em alguns grupos de indivíduos com TBIL e risco especialmente elevado de desenvolvimento de TB doença. Tais grupos incluem indivíduos com infecção pelo HIV, que devem ter o TT repetido após reconstituição imunológica decorrente da terapia antiretroviral, usuários de drogas injetáveis e aqueles em uso prolongado de drogas imunossupressoras como bloqueadores de TNF- $\alpha$  e corticoide oral<sup>18,38</sup>(B).

## 6. A VACINAÇÃO COM BCG PODE INFLUENCIAR A INTERPRETAÇÃO DO TT?

A vacinação com BCG na infância pode fornecer um efeito protetor contra o desenvolvimento de TB doença, especialmente nas

formas meníngea e disseminada<sup>47</sup>(B). Entretanto, a BCG tem sido descrita como um potencial fator confundidor para a utilização do TT na investigação de TBIL, pela possibilidade de produzir resultados falso-positivos do teste. Duas revisões sistemáticas de estudos avaliando o efeito da vacinação BCG nos resultados do TT demonstraram que indivíduos vacinados previamente apresentam resultados maiores do TT quando comparados a indivíduos não vacinados, porém este efeito torna-se reduzido quanto maior o tempo entre a vacinação e a aplicação do TT<sup>1,48</sup>(B). Wang et al. demonstraram redução do risco relativo de obter um TT positivo de 3,56 para 1,46 quando o tempo entre a vacinação e o TT é de até 15 anos e maior do que 15 anos, respectivamente. Além disso, neste estudo, um TT  $\geq 15$  mm foi associado principalmente à TBIL do que à vacinação prévia com BCG. De forma semelhante, Farhat et al. demonstraram que enquanto um TT  $\geq 10$  mm foi atribuído à vacinação com BCG realizada dentro dos 10 anos anteriores em 8,5% dos indivíduos, apenas 1% dos indivíduos vacinados há mais de 10 anos apresentou este resultado de TT. Assim, com base nesses resultados, a interpretação do TT deve considerar o contexto clínico-epidemiológico, além de outros fatores de risco para TBIL, especialmente quando o teste é realizado em um período próximo à vacinação com BCG.

## 7. A RADIOGRAFIA DE TÓRAX ESTÁ INDICADA COMO PARTE DA INVESTIGAÇÃO DE TBIL EM QUAIS INDIVÍDUOS?

Lesões radiográficas sugestivas de seqüela de um episódio prévio de TB pulmonar não tratada podem conter bacilos de multiplicação lenta, com potencial progressão para TB doença. Assim, a presença de fibrose associada ou não a nódulos calcificados em zonas superiores dos

pulmões, especialmente lesões fibróticas com mais de 2 cm<sup>2</sup>, pode ser considerada um fator preditor para desenvolvimento subsequente de TB doença, especialmente em populações com alto risco de TB. Por outro lado, nódulos calcificados e espessamento pleural apical ou basal isolados indicam baixo risco para futura progressão para TB doença<sup>32(A)</sup><sup>33(B)</sup>. Em alguns países desenvolvidos, onde ocorre importante imigração de indivíduos provenientes de países com alta incidência de TB, a radiografia de tórax, além de método de triagem para TB doença, é utilizada para auxiliar na identificação de quais indivíduos com TBIL baseado no resultado do TT devem ser submetidos ao tratamento<sup>49(B)</sup>.

Em indivíduos HIV-positivos ou com outros tipos de imunossupressão (por exemplo, uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ ) em que um TT possa deixar de identificar aqueles com TBIL, a radiografia torácica pode ter importante papel na indicação de tratamento para TBIL. A presença de imagens radiográficas sugestivas de seqüela de um episódio prévio de TB pulmonar não tratada indica o tratamento da TBIL, independentemente do resultado do TT<sup>38(B)</sup>. Entretanto, não existem estudos avaliando a relação de custo-efetividade da inclusão da radiografia torácica como método de triagem nesta população.

Uma vez que aproximadamente 2% dos contatos de casos de TB pulmonar apresentam TB doença no momento da investigação para TBIL, a radiografia de tórax é indicada para contatos sintomáticos ou com TT positivo, assim como para outros grupos de risco submetidos à investigação de TBIL, para afastar TB ativa<sup>6,7,16(B)</sup>.

## 8. QUAL É O RENDIMENTO DO TESTE DE INTERFERON-GAMA REALIZADO EM AMOSTRA DE SANGUE PARA A DETECÇÃO DA TBIL?

O teste de interferon-gama (*interferon-gama-release assay* - IGRA) surgiu como uma potencial alternativa ao TT para a detecção de TBIL. Dois testes são atualmente comercializados internacionalmente: QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Carnegie, Australia) e T-SPOT (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido). No Brasil, o uso do IGRA ainda não está validado para uso de rotina.

Estudos realizados comparando o uso do IGRA e do TT para a detecção de TBIL demonstraram, de uma forma geral, que estes novos testes apresentam elevada especificidade, especialmente em populações submetidas à vacinação com BCG, e sensibilidade mais limitada<sup>50(B)</sup>. Uma vez que os IGRAs não são capazes de diferenciar TBIL de TB ativa e devido à ausência de um padrão-ouro para o diagnóstico de TBIL, na maioria dos estudos, a TB ativa é utilizada como marcador para estimar o rendimento dos IGRAs na detecção da TBIL. Uma revisão sistemática avaliando estudos realizados com os dois testes comercializados foi publicada recentemente<sup>51(C)</sup>. Os estudos avaliados são transversais, a maioria avaliando indivíduos sem infecção pelo HIV e utilizando o diagnóstico de TB ativa pela cultura como padrão-ouro. Dentre os estudos avaliados, nenhum utilizando o teste T-SPOT e apenas alguns utilizando o teste QuantiFERON foram realizados em países com alta taxa de incidência de TB. As sensibilidades encontradas foram 78% (IC 73% a 82%) para o teste QuantiFERON-TB Gold, 70% (IC 63% a 78%) para o QuantiFERON-TB Gold In-Tube e 90% (IC 86% a 93%) para o T-SPOT. A especificidade



encontrada para o teste QuantiFERON foi 98% (IC 96% a 99%), sendo 99% (IC 98% a 100%) em população não vacinada com BCG e 96% (IC 94% a 98%) em população vacinada com BCG. Para o teste T-SPOT, a especificidade foi de 87% (IC 80% a 92%).

Desta forma, a principal vantagem dos IGRAs em relação ao TT, além de necessitar apenas uma visita do indivíduo para a sua realização, é a sua maior especificidade para a detecção da TBIL. Entretanto, estudos

ainda são necessários para estimar o seu valor prognóstico na identificação dos indivíduos com TBIL que apresentam maior risco de desenvolvimento de TB doença, ou seja, aqueles mais se beneficiariam do tratamento da TBIL, especialmente em populações como crianças e imunossuprimidos.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Miranda SS: recebeu honorários da empresa Bibliomed para consultoria.

## REFERÊNCIAS

1. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
2. Tegbaru B, Wolday D, Messele T et al. Tuberculin skin test conversion and reactivity rates among adults with and without human immunodeficiency virus in urban settings in Ethiopia. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:784-9.
3. Gustafson P, Lisse I, Gomes V, Vieira CS, Lienhardt C, Naucler A, et al. risk factors for positive tuberculin skin test in Guinea-Bissau. *Epidemiology* 2007;18:340-7.
4. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, Brook N, et al. A decision tree for tuberculosis contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1122-7.
5. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:24-30.
6. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1041-7.
7. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033-8.
8. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:851-7.
9. Roth VR, Garrett DO, Laserson KF, Starling CE, Kritski AL, Medeiros EA, et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1335-42.
10. Lemos AC, Matos ED, Bittencourt CN. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol* 2009;35:63-8.
11. Schluger NW, Huberman R, Wolinsky N, Dooley R, Rom WN, Holzman RS. Tuberculosis infection and disease among persons seeking social services in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:31-7.
12. Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Ziluck V, Des Jarlais DC. Prevalence and risk factors for positive tuberculin skin tests among active drug users at a syringe exchange program. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:47-54.

13. Brassard P, Bruneau J, Schwartzman K, Sénécal M, Menzies D. Yield of tuberculin screening among injection drug users. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:988-93.
14. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1014-20.
15. Cailleaux-Cezar M, Melo DA, Xavier GM, Salles CL, Mello FC, Ruffino-Netto A, et al. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:190-5.
16. Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Tan J, Chan-Yeung M. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:19-24.
17. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-9.
18. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Medicine* 2006;3:2376-91.
19. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczek D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-9.
20. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *JAMA* 1995;274:143-8.
21. Lannoy LH, Cortez-Escalante JJ, Evangelista MS, Romero GA. Tuberculosis incidence and risk factors among patients living with HIV/AIDS in public health service institutions in Brasilia, Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41:549-55.
22. Cattamanchi A, Hopewell PC, Gonzalez LC, Osmond DH, Masae Kawamura L, Daley CL, et al. A 13-year molecular epidemiological analysis of tuberculosis in San Francisco. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:297-304.
23. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
24. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Tuberculosis risk factors in a silicotic cohort in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:177-84.
25. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational Studies. *PLoS Medicine* 2008;5:1091-101.

26. Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:989-99.
27. Yokoyama T, Sato R, Rikimaru T, Hirai R, Aizawa H. Tuberculosis associated with gastrectomy. *J Infect Chemother* 2004;10:299-302.
28. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977;87:574-6.
29. Feld R, Bodey GP, Gröschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136:67-70.
30. Chou NK, Liu LT, Ko WJ, Hsu RB, Chen YS, Yu HY, et al. Various clinical presentations of tuberculosis in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:2396-8.
31. Pakasi TA, Karyadi E, Dolmans WM, van der Meer JW, van der Velden K. Malnutrition and socio-demographic factors associated with pulmonary tuberculosis in Timor and Rote Islands, Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:755-9.
32. IUAT (International Union Against Tuberculosis Comittee on Prophylaxis). Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the trial. *Bulletin of the World Health Organization* 1982; 60:555-64.
33. Linh NN, Marks GB, Crawford AB. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1136-42.
34. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:9-13.
35. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezough A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of Tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009;61:300-4.
36. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84:261-5.
37. Bahçeciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Baaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
38. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.
39. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al.

- risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three-year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
40. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
41. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
42. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007;21:1441-8.
43. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
44. Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, Daley CL, Behr MA, Moss AR, et al. Molecular Epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991-1997. *Ann Intern Med* 1999;130:971-8.
45. MacIntyre CR, Plant AJ. Preventability of incident cases of tuberculosis in recently exposed contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:56-61.
46. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5221-47.
47. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271:698-702.
48. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192-204.

49. Graham S, Das Gupta K, Hidvegi RJ, Hanson R, Kosiuk J, Al Zahrani K, et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:137-42.
50. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
51. Pai M, Zwerling A, Menzies D. T-cell Based Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.