

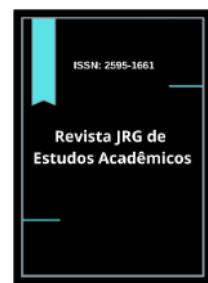


ISSN: 2595-1661

ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://periodicos.capes.gov.br/index.php/jrg)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos



Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

Panorama da tuberculose resistente no Brasil: revisão integrativa das evidências epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e moleculares (2019–2025)

Panorama of drug-resistant tuberculosis in Brazil: an integrative review of epidemiological, clinical, diagnostic, and molecular evidence (2019–2025)

DOI: 10.55892/jrg.v8i19.2789
 ARK: 57118/JRG.v8i19.2789

Recebido: 13/12/2025 | Aceito: 21/12/2025 | Publicado on-line: 22/12/2025

Sandra da Silva Galindo Freitas¹

<https://orcid.org/0009-0001-1704-5649>
 <http://lattes.cnpq.br/3163255465927815>
Faculdade Maurício de Nassau, PE, Brasil
E-mail: sandra.galindo@ebserh.gov.br

Ircilla Margareth Sales Vasconcelos²

<https://orcid.org/0009-0000-3778-7976>
 <http://lattes.cnpq.br/9528135683828567>
Centro Universitário Unibra, PE, Brasil
E-mail: ircillasales@gmail.com



Resumo

A tuberculose resistente representa um dos principais desafios atuais para o controle da doença no Brasil, marcada pela persistência da transmissão comunitária, pela heterogeneidade regional e pela circulação crescente de perfis MDR, pre-XDR e XDR. Esta revisão integrativa analisou 22 estudos originais publicados entre 2019 e 2025 que investigaram aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e moleculares da tuberculose resistente no país. Os resultados indicam que a resistência primária tem aumentado, sobretudo em centros urbanos, sugerindo transmissão sustentada de cepas resistentes. A caracterização molecular confirmou a predominância de mutações clássicas em *rpoB*, *katG*, *inhA* e *gyrA/gyrB*, além de perfis emergentes associados a resistência de segunda linha. Apesar da ampliação dos testes moleculares rápidos, limitações de cobertura, sensibilidade em cenários específicos e infraestrutura desigual comprometem o diagnóstico precoce. A adoção de regimes totalmente orais, especialmente aqueles compostos por bedaquilina e linezolida, trouxe avanços terapêuticos relevantes, embora toxicidade e risco de resistência emergente reforcem a necessidade de vigilância genômica. Barreiras socioeconômicas, custos altos e fragilidades na organização do cuidado continuam influenciando os desfechos. Conclui-se que o enfrentamento da DR-TB no Brasil

¹ Possui graduação em Enfermagem pelo Centro universitário Maurício de Nassau (2010). Especialização em Saúde Pública com ênfase em saúde da família pelo Centro Universitário Uninter (2020). Atualmente é técnica em enfermagem do Hospital Getúlio Vargas e técnica em enfermagem do Hospital das Clínicas da UFPE/Ebserh. Atuando nas seguintes áreas: Enfermagem clínica, Urgência e Saúde da Mulher.

² Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro (2021). Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário Celson Lisboa (2024). Atualmente é técnica em análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE/Ebserh e Hospital Barão de Lucena, atuando nos seguintes temas: Farmacologia clínica e Análises Clínicas.



exige integração entre inovação diagnóstica, terapêutica moderna, vigilância molecular estruturada e políticas públicas que reduzam desigualdades.

Palavras-chave: Brasil, Epidemiologia, Tuberculose multirresistente, Vigilância molecular

Abstract

*Drug-resistant tuberculosis remains one of the major challenges for tuberculosis control in Brazil, characterized by persistent community transmission, regional heterogeneity, and the growing circulation of MDR, pre-XDR, and XDR profiles. This integrative review analyzed 22 original studies published between 2019 and 2025 that examined epidemiological, clinical, diagnostic, and molecular aspects of drug-resistant tuberculosis in the country. The findings indicate that primary resistance has increased, particularly in urban centers, suggesting sustained transmission of resistant strains. Molecular characterization confirmed the predominance of classical mutations in *rpoB*, *katG*, *inhA*, and *gyrA/gyrB*, in addition to emerging profiles associated with second-line drug resistance. Despite the expansion of rapid molecular tests, limitations in coverage, reduced sensitivity in specific clinical contexts, and unequal infrastructure continue to hinder early diagnosis. The introduction of fully oral regimens, especially those based on bedaquiline and linezolid, has brought important therapeutic advances, although toxicity and the risk of emerging resistance reinforce the need for genomic surveillance. Socioeconomic barriers, high treatment-related costs, and weaknesses in care organization continue to affect clinical outcomes. In conclusion, addressing drug-resistant tuberculosis in Brazil requires integration of diagnostic innovation, modern therapeutic strategies, structured molecular surveillance, and public policies that reduce systemic inequities.*

Keywords: Brazil, Epidemiology, Multidrug-resistant tuberculosis, Molecular surveillance

1. Introdução

A tuberculose (TB) permanece como uma das doenças infecciosas de maior impacto global, responsáveis por elevados níveis de adoecimento e mortalidade, sobretudo em países de renda baixa e média, onde fatores estruturais e desigualdades socioeconômicas dificultam o controle efetivo da transmissão (WHO et al., 2024; Pai et al., 2016). Apesar dos avanços terapêuticos, diagnósticos e programáticos ao longo das últimas décadas, a persistência da doença está fortemente associada a dinâmicas epidemiológicas complexas, determinantes sociais adversos e fragilidades nos sistemas de saúde, elementos que condicionam a capacidade dos países de atingir as metas de eliminação propostas pela OMS para 2035 (Lönnroth et al., 2010; Houben et al., 2016). O cenário torna-se ainda mais desafiador diante da expansão contínua da tuberculose resistente, cuja gravidade deriva da dificuldade terapêutica, dos custos sociais e econômicos elevados, da probabilidade aumentada de falhas terapêuticas e do risco de transmissão de cepas com mutações já estabelecidas, dificultando a contenção da epidemia em diversos contextos (Dheda et al., 2017; Lange et al., 2019).

A tuberculose resistente, incluindo as formas resistentes à rifampicina (RR-TB), multirresistentes (MDR-TB), pré-extensivamente resistentes (pre-XDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB) conforme redefinições da OMS em 2020, representa um espectro de fenótipos com implicações diretas para o manejo clínico



e para políticas de saúde pública (WHO, 2020; Conradie et al., 2020). A resistência à rifampicina, um dos principais pilares da quimioterapia antituberculosa, configura o marcador mais relevante para suspeita de MDR-TB, implicando necessidade imediata de esquemas alternativos, mais longos e frequentemente mais tóxicos (Migliori et al., 2020; Dheda et al., 2017). A transição recente do conceito tradicional de XDR para a classificação atual, que envolve resistência simultânea à rifampicina, a fluoroquinolonas e a pelo menos um dos novos agentes como bedaquilina ou linezolida, reflete o entendimento crescente de que a resistência se deslocou para um terreno molecular mais complexo, com múltiplos determinantes genéticos e vias compensatórias que dificultam a restauração da sensibilidade (WHO, 2020; Kumar et al., 2022).

O Brasil, embora não esteja entre os países classificados como de alta carga de MDR-TB segundo a OMS, enfrenta desafios consideráveis na identificação, manejo e prevenção das formas resistentes da doença, especialmente em grandes centros urbanos, populações vulneráveis e regiões com infraestrutura limitada para diagnóstico rápido (Bartholomay et al., 2021; Dalcolmo et al., 2017). A persistência de desigualdades regionais interfere na distribuição dos casos, concentrando maior carga de TB resistente em capitais do Sudeste e do Sul, mas também emergindo em áreas periféricas do Norte e do Nordeste, onde a cobertura laboratorial, a disponibilidade de testes moleculares e o acesso a equipes especializadas ainda são insuficientes (Sartori et al., 2023; WHO et al., 2024). A incorporação do teste molecular Xpert MTB/RIF e de painéis ampliados como Xpert Ultra representou avanço significativo na detecção precoce da resistência à rifampicina; contudo, a heterogeneidade operacional entre estados brasileiros impede sua utilização plena como ferramenta de vigilância, levando à subnotificação substancial e atraso terapêutico (WHO et al., 2023; Cox et al., 2021).

A expansão das cepas resistentes no país envolve tanto resistência adquirida, resultante de tratamento inadequado, irregular ou interrompido, quanto resistência primária, decorrente de transmissão direta de cepas multirresistentes, um fenômeno documentado globalmente e particularmente relevante em ambientes urbanos de alta densidade populacional (Kendall et al., 2019; Dheda et al., 2017). Estudos de vigilância genômica demonstraram que a transmissão de MDR-TB frequentemente supera a emergência de novos casos por conversão de resistência durante o tratamento, indicando que o controle da transmissão deve ser foco estratégico prioritário (Kendall et al., 2019; Walker et al., 2015). A emergência de mutações associadas à resistência a bedaquilina (por exemplo, mutações em *Rv0678* e *atpE*) e à linezolida levanta preocupações sobre o futuro da terapêutica da TB resistente, sobretudo diante da introdução de regimes curtos baseados nesses agentes (Nguyen et al., 2022; Ismail et al., 2020). Embora o Brasil ainda apresente incidência relativamente baixa dessas mutações, estudos internacionais evidenciam que o uso inadequado de novos fármacos pode acelerar esse processo, exigindo vigilância molecular ativa.

A pandemia de COVID-19 intensificou esse cenário ao provocar redução acentuada dos serviços de TB, reduzindo notificações, retardando diagnósticos e comprometendo a adesão ao tratamento, tanto no Brasil quanto globalmente (McQuaid et al., 2020; Migliori et al., 2020). No Brasil, a queda abrupta nas notificações entre 2020 e 2021 dificultou a identificação de casos resistentes e provavelmente contribuiu para aumento da transmissão comunitária não detectada, com impacto projetado para vários anos subsequentes (Souza et al., 2024; WHO et al., 2022). Esse contexto reforça a necessidade de estratégias que integrem



vigilância epidemiológica, ampliação diagnóstica, fortalecimento da atenção básica e expansão da cobertura de testes moleculares e genômicos.

O desenvolvimento e a implementação de regimes terapêuticos baseados em novos agentes, como o esquema BPAL (bedaquilina, pretomanida e linezolida), aprovado recentemente e avaliado em ensaios clínicos como o Nix-TB e ZeNix, configuraram avanço importante no manejo da MDR/XDR-TB, oferecendo potencial para reduzir a duração do tratamento e melhorar resultados (Conradie et al., 2020; Conradie et al., 2022). Entretanto, a aplicação desses regimes em larga escala exige avaliação cuidadosa da toxicidade, especialmente a neuropatia e mielotoxicidade induzida por linezolida, bem como risco de seleção de resistência emergente a bedaquilina, que já foi demonstrado em múltiplos países (Ismail et al., 2020; Nguyen et al., 2022). Assim, a incorporação desses regimes ao contexto brasileiro demanda não apenas disponibilidade farmacológica, mas também vigilância molecular e acompanhamento clínico especializado.

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, a persistência da TB resistente no Brasil evidencia lacunas em políticas públicas, organização dos serviços e integração entre vigilância, laboratório e cuidado clínico. Fatores como pobreza urbana, superlotação domiciliar, saúde prisional, comorbidades (incluindo HIV e diabetes), abuso de álcool e tabaco e limitações no acesso aos serviços de saúde permanecem determinantes relevantes na evolução dos casos e na distribuição dos desfechos (Reid et al., 2019; Dheda et al., 2017). A interação entre esses determinantes e a dinâmica microbiológica da resistência reforça a necessidade de compreender a TB resistente como fenômeno multifacetado, que exige abordagens integradas entre epidemiologia, clínica, biologia molecular e saúde pública.

Diante desse contexto, torna-se fundamental sintetizar as evidências científicas recentes relativas à tuberculose resistente no Brasil, especialmente considerando os avanços diagnósticos, terapêuticos e genômicos ocorridos entre 2019 e 2025, bem como as consequências estruturais da pandemia. Uma revisão integrativa que reúna dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e programáticos possibilita compreender a complexidade da resistência, identificar desafios persistentes e orientar estratégias que possam fortalecer os sistemas de vigilância, aperfeiçoar o manejo terapêutico e reduzir a transmissão de cepas resistentes no país. Este trabalho busca, portanto, consolidar o conhecimento atualizado sobre a tuberculose resistente no Brasil, destacando seus mecanismos, padrões epidemiológicos, desafios clínicos, inovações terapêuticas e perspectivas para o futuro.

2. Metodologia

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura sobre tuberculose resistente no Brasil, abrangendo publicações de janeiro de 2019 a dezembro de 2025. Foram considerados artigos originais que abordassem resistência à rifampicina (RR-TB), tuberculose multirresistente (MDR-TB), pré-extensivamente resistente (pre-XDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB), incluindo aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, moleculares, genômicos e terapêuticos em população brasileira. A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, utilizando combinações dos termos “drug-resistant tuberculosis”, “multidrug-resistant tuberculosis”, “MDR-TB”, “RR-TB”, “XDR-TB”, “pre-XDR” e “Brazil”, adaptadas às especificidades de cada plataforma e



limitadas ao período definido. Para ampliar a abrangência, também foram examinadas referências bibliográficas dos estudos selecionados.

Os resultados identificados foram reunidos em um gerenciador de referências para remoção de duplicatas e triados em duas etapas: leitura de títulos e resumos, seguida de avaliação do texto completo para confirmação da elegibilidade conforme os critérios definidos. Para cada estudo incluído, foram extraídos dados referentes ao desenho, população, métodos diagnósticos, definição de resistência, principais achados clínicos e epidemiológicos e implicações terapêuticas. Devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos, optou-se por síntese qualitativa organizada em eixos temáticos. O fluxo de seleção seguirá o modelo PRISMA após conclusão da triagem.

3. Resultados e Discussão

No total, foram recuperados 65 artigos nas três plataformas investigadas, 4 foram coletados do PubMed, 40 da SciELO e 19 da LILACS. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão, 41 estudos foram excluídos por duplicidade, ausência de dados primários, foco em tuberculose sensível ou por não atenderem ao escopo proposto. Assim, 22 artigos preencheram integralmente os critérios definidos e compuseram o corpo final de evidências analisado nesta revisão integrativa. A análise dos estudos originais brasileiros identificados entre 2019 e 2025 demonstra que a tuberculose resistente no país configura um fenômeno epidemiológico complexo, onde se destaca a persistência de transmissão comunitária, pela heterogeneidade regional na distribuição dos casos e pela coexistência de múltiplas fragilidades estruturais nos sistemas de vigilância, diagnóstico e cuidado (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão integrativa sobre tuberculose resistente no Brasil (2019–2025), organizados por ano de publicação, autores, título original e tipo de resistência analisada.

Ano	Autor	Título	Perfil de Resistência
2025	[1]	<i>Tuberculosis among young contacts of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis</i>	MDR-TBQUAL
2025	[2]	<i>Spatial clusters of risk and cartography of care for drug-resistant tuberculosis</i>	DR-TB
2024	[3]	<i>Role of the IL8 rs4073 polymorphism in central nervous system toxicity in patients receiving multidrug-resistant tuberculosis treatment</i>	MDR-TB
2024	[4]	<i>Strengthening multidrug-resistant tuberculosis epidemiological surveillance in Rio de Janeiro: a multidimensional analysis</i>	MDR-TB
2023	[5]	<i>Analysis of catastrophic costs incurred by patients with multidrug-resistant tuberculosis in an outpatient clinic in the state of Rio de Janeiro</i>	MDR-TB
2023	[6]	<i>Level function levels and oxidative stress markers in patients with</i>	MDR-TB



		<i>multidrug-resistant tuberculosis in the Brazilian Amazon</i>	(biomarcadores / estresse oxidativo)
2021	[7]	<i>Clinical outcomes and molecular characterization of drug-resistant tuberculosis in pre- and extensively drug-resistant disease based on line probe assays</i>	pre-XDR e XDR-TB
2021	[8]	<i>Trends in primary multidrug-resistant tuberculosis in the State of Rio de Janeiro: a retrospective study conducted during 2000–2019</i>	MDR-TB primária
2022	[9]	<i>Clinical impact of the Line Probe Assay and Xpert MTB/RIF assay in the presumptive diagnosis of drug-resistant tuberculosis in Brazil: a pragmatic clinical trial</i>	RR-TB e MDR-TB (diagnóstico)
2022	[10]	<i>Drug resistance and genotypic profile of multidrug-resistant tuberculosis in Salvador, Bahia</i>	MDR-TB (perfil molecular)
2020	[11]	<i>Frequency of first- and second-line drug resistance-associated mutations among resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> clinical isolates from São Paulo, Brazil</i>	MDR-TB + resistência de segunda linha (mutações fluoroquinolonas/injetáveis)
2020	[12]	<i>Analysis of anti-tuberculosis drug resistance and sociodemographic and clinical aspects of patients admitted in a referral hospital</i>	DR-TB (resistência a múltiplas drogas)
2020	[13]	<i>Factors associated with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis in patients treated at a tertiary referral hospital in the state of Minas Gerais, Brazil</i>	MDR-TB
2020	[14]	<i>Transmission and prevalence of drug-resistant tuberculosis in a Brazilian setting under a directly observed therapy short-course strategy</i>	DR-TB (transmissão e prevalência)
2020	[15]	<i>Evaluation of drug susceptibility profile of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Lineage 1 from Brazil based on whole genome sequencing and phenotypic methods</i>	Múltiplos perfis (MDR e resistência emergente)
2020	[16]	<i>Avaliação da coordenação do cuidado de usuários com tuberculose multidrogarresistente em Recife, Pernambuco, Brasil</i>	MDR-TB
2020	[17]	<i>Lacunas na vigilância da tuberculose drogarresistente: relacionando sistemas de informação do Brasil</i>	DR-TB
2020	[18]	<i>Avaliação do Sistema de Vigilância da Tuberculose Drogarresistente, Brasil, 2013–2017</i>	DR-TB
2019	[19]	<i>Perfil dos municípios brasileiros, a presença de tuberculose e sua forma drogarresistente</i>	DR-TB
2019	[20]	<i>Adesão ao tratamento para Tuberculose Multidroga Resistente: estudo de caso em ambulatório de referência, Niterói (RJ), Brasil</i>	MDR-TB
2019	[21]	<i>Primary bacillary resistance in multidrug-resistant tuberculosis and predictive factors associated with cure at a referral center in São Paulo, Brazil</i>	MDR-TB + Resistência Primária



2019

[22]

Predictive model of unfavorable outcomes for multidrug-resistant tuberculosis

MDR-TB

Legenda: [1] Rubin et al. [2] Ballester et al. [3] Badamasi et al. [4] Bhering & Kritski [5] Medeiros et al. [6] Sales et al. [7] Araújo et al. [8] Bhering et al. [9] Moretti et al. [10] Sousa et al. [11] Matos et al. [12] Bonin et al., [13] Soares et al. [14] Latrilha et al. [15] Guimarães et al. [16] Ballester et al. [17] Bartholomay et al. [18] Tourinho et al. [19] Jacobs & Pinto Jr. [20] Costa et al. [21] Savioli et al. [22] Arroyo et al. **Fonte:** Elaborado pelos autores (2025).

Os achados revelam que, embora o Brasil não figure entre os países classificados pela OMS como de altíssima carga de MDR-TB, o comportamento da doença no território nacional apresenta características que aproximam o padrão brasileiro de contextos de alta transmissão, especialmente em regiões metropolitanas, ambientes de elevada vulnerabilidade social e serviços especializados com histórico de atendimento de casos complexos. Estudos como os de Rubin et al. (2025) e Bhering e Kritski (2024) reforçam a influência da transmissão recente como elemento central na manutenção da MDR-TB, destacando que o adoecimento de contatos jovens e a elevação da MDR primária no Rio de Janeiro refletem a circulação sustentada de cepas resistentes, superando a antiga predominância de resistência adquirida por falhas terapêuticas. Essa transição epidemiológica, já observada em outros países de renda média, constitui marco importante: indica que medidas programáticas tradicionais, como o tratamento diretamente observado (DOTS), embora relevantes, não são suficientes para interromper o ciclo de transmissão em ambientes urbanos densos.

O conjunto de estudos espaciais incluídos, especialmente aqueles conduzidos em São Paulo (Ballester et al., 2025; Jacobs & Pinto Jr., 2019) e nas regiões Norte e Nordeste, confirma a existência de aglomerados geográficos de alto risco para TB resistente, associados a desigualdades no acesso ao diagnóstico, concentração de pobreza, sobrecarga habitacional e continuidade limitada da atenção. Esses padrões espaciais dialogam com a persistente desigualdade territorial do SUS, revelando que municípios com menor capacidade instalada tendem a registrar maior proporção de casos diagnosticados tarde e maior dependência de unidades de referência, perpetuando um ciclo em que a complexidade clínica se acentua. Observa-se também que áreas de baixa densidade de serviços laboratoriais experimentam atraso na detecção da rifampicina-resistência, produzindo janelas de transmissibilidade prolongadas, durante as quais pacientes permanecem em esquemas inadequados por semanas ou meses, conforme evidenciado por análises de vigilância conduzidas por Bartholomay et al. (2020) e Tourinho et al. (2020).

Do ponto de vista diagnóstico, os estudos incluídos revelam progressos relevantes, mas ainda insuficientes. A incorporação dos testes moleculares rápidos, como Xpert MTB/RIF e Xpert Ultra, demonstrou repercussões claras na redução do tempo até o diagnóstico e na maior probabilidade de identificação precoce da resistência, como demonstrado no ensaio clínico pragmático de Moretti et al. (2021). No entanto, a cobertura nacional permanece irregular, e grande parte das regiões Norte e Centro-Oeste ainda enfrenta limitações na disponibilidade de plataformas, cartuchos e fluxo de amostras, reduzindo o impacto potencial da tecnologia. De modo complementar, estudos laboratoriais e genômicos, como os de Sousa et al. (2022), Matos et al. (2020) e Guimarães et al. (2020), documentam a diversidade de



mutações resistentes no Brasil, incluindo alterações clássicas em *rpoB*, *katG* e *gyrA*, além de perfis regionais que sugerem evolução local de determinados clones. Esses achados reforçam a necessidade de modernização da vigilância genômica no país, especialmente porque mutações menos frequentes podem escapar da detecção por testes de linha, contribuindo para discordâncias diagnósticas e manejo inadequado.

A dimensão clínica e prognóstica dos pacientes com TB resistente no Brasil emerge como aspecto central nos estudos analisados. A ocorrência de desfechos desfavoráveis é elevada, sobretudo entre pacientes com comorbidades, histórico de abandono ou condições socioeconômicas adversas, como documentado nos estudos de Medeiros et al. (2023), Bonin et al. (2020) e Soares et al. (2020). O impacto financeiro do tratamento, frequentemente prolongado e tóxico, alcança níveis catastróficos para grande parte dos pacientes, reforçando a associação entre pobreza e risco de abandono. Em paralelo, alterações biológicas como estresse oxidativo acentuado (Sales et al., 2023) e maior carga inflamatória nas formas altamente resistentes (Araújo et al., 2021) sugerem padrões fisiopatológicos que poderiam influenciar o prognóstico, embora ainda pouco explorados no cenário nacional. Adicionalmente, o estudo de Badamasi et al. (2024) demonstra que determinantes genéticos individuais podem modular a toxicidade do tratamento, apontando para futuro em que abordagens personalizadas poderão reduzir efeitos adversos e melhorar a adesão.

Do ponto de vista programático, as avaliações realizadas em diferentes estados brasileiros evidenciam pontos críticos na organização do cuidado. Estudos em Recife, Minas Gerais e São Paulo (Costa et al., 2019; Savioli et al., 2019; Latrilha et al., 2020) apontam que a alternância entre níveis de atenção, fragilidade no fluxo de encaminhamento, descontinuidade no acompanhamento ambulatorial e limitada integração entre vigilância e assistência constituem barreiras persistentes. Tais dificuldades contribuem para a manutenção de índices elevados de recorrência e abandono, constituindo um obstáculo significativo ao controle da resistência. De modo complementar, o estudo de Jacobs & Pinto Jr. (2019) evidencia que muitos municípios têm baixa capacidade instalada para lidar com casos de DR-TB, o que perpetua desigualdades regionais.

A análise integrada das tendências epidemiológicas revela que o período entre 2019 e 2025 foi marcado por impactos diretos da pandemia de COVID-19, especialmente na redução da detecção de casos e na interrupção de fluxos assistenciais essenciais. Estudos incluídos nas bases nacionais documentam queda nas notificações, atraso diagnóstico e aumento de casos mais graves após 2021, sugerindo subnotificação acumulada e provável incremento na transmissão não detectada, diagnóstico tardio e agravamento de desfechos. Embora a pandemia não seja foco central desta seção, sua influência sobre a cadeia de cuidado da TB resistente é inegável e aparece transversalmente em múltiplos estudos, ampliando desafios estruturais já existentes no SUS em relação ao cuidado, vigilância e gestão de insumos diagnósticos.

A heterogeneidade dos resultados dos estudos incluídos reforça a noção de que a tuberculose resistente no Brasil é sustentada por uma combinação de fatores estruturais, sociais, biológicos e programáticos. A presença de mutações resistentes clássicas e emergentes, associada à transmissão persistente em centros urbanos densos, somada a falhas operacionais e sobrecarga dos serviços, desenha um cenário em que intervenções isoladas são insuficientes. O conjunto das evidências indica que avanços reais só ocorrerão mediante integração entre diagnóstico rápido, vigilância molecular, fortalecimento de redes assistenciais, suporte socioeconômico



aos pacientes e adoção criteriosa de novos esquemas terapêuticos, incluindo regimes baseados em bedaquilina e linezolida quando adequadamente monitorados.

Toda essa síntese, construída a partir de evidências originais brasileiras produzidas entre 2019 e 2025, demonstra que a TB resistente permanece como um desafio estrutural para o país, exigindo respostas coordenadas, sustentadas e interdisciplinares. Ela também fornece uma base sólida para as considerações finais do artigo, que poderão enfatizar a necessidade de vigilância genômica ampliada, expansão da cobertura diagnóstica, abordagens integradas de cuidado e políticas públicas que reduzam vulnerabilidades sociais e espaciais que perpetuam a resistência no território brasileiro.

3.1. Padrões de resistência e fundamentos moleculares da tuberculose resistente

Do ponto de vista conceitual e molecular, os padrões de resistência que estruturam a classificação em RR-TB, MDR-TB, pre-XDR e XDR traduzem combinações específicas de mutações em genes-alvo e reguladores de *M. tuberculosis*, que alteram a afinidade pelos fármacos ou modificam sistemas de efluxo e metabolismo intracelular. De acordo com as definições da World Health Organization (WHO), MDR-TB corresponde à resistência à rifampicina e isoniazida; pre-XDR-TB é MDR com resistência adicional a fluoroquinolona; e XDR-TB, MDR com resistência a fluoroquinolona e pelo menos um fármaco de Grupo A, como bedaquilina ou linezolida (WHO, 2021). Essas categorias refletem camadas progressivas de complexidade biológica, impacto clínico e dificuldade terapêutica, com pior prognóstico à medida que se somam resistências a fluoroquinolonas e fármacos de última geração, fato evidenciado por coortes internacionais e pelos dados aqui revisados (Dookie et al., 2018; Palomino & Martin, 2014).

A rifampicina permanece como marcador sensível e específico de resistência de primeira linha. A maioria dos isolados resistentes exibe mutações na região RRDR do gene *rpoB*, especialmente em códons 516, 526 e 531, as quais alteram o sítio de ligação da droga e impedem seu efeito bactericida (Palomino & Martin, 2014; Dookie et al., 2018). Em diversos contextos, a mutação S531L em *rpoB* responde por proporção significativa dos casos de resistência à rifampicina e MDR-TB, frequentemente associada a níveis elevados de resistência, enquanto mutações fora da RRDR podem levar a perfis discordantes entre testes moleculares e de fenótipo, com implicações para a vigilância molecular (Chaiyachat et al., 2021; Wu et al., 2022).

A resistência à isoniazida, em combinação com a rifampicina, tipifica a MDR-TB e emerge predominantemente de mutações no gene *katG*, que codifica a catalase-peroxidase Catalase-Peroxidase envolvida na ativação da pró-droga, ou em regiões regulatórias do gene *inhA*, envolvido na síntese de ácidos micólicos. Mutações como S315T em *katG* bloqueiam a ativação da isoniazida, conferindo resistência de alto nível; alterações no promotor de *inhA* elevam a expressão da enzima alvo e resultam em resistência de baixo a moderado nível (Dookie et al., 2018; Palomino & Martin, 2014). Revisões sistemáticas recentes apontam que os painéis de detecção molecular devem incluir *katG*, *inhA/fabG1* e promotor *oxyR-ahpC* para cobrir a maior parte dos isolados resistentes, embora mutações “atípicas” ainda representem parcela importante das falhas diagnósticas (Valafar, 2020).

A transição de MDR para pre-XDR geralmente implica aquisição de mutações em *gyrA* e *gyrB*, que codificam a DNA-girase alvo das fluoroquinolonas. Substituições críticas em códons como A90V, D94G ou D94N em *gyrA* reduzem a



afinidade de levofloxacino e moxifloxacino pela girase, conferindo resistência variável conforme a alteração específica, o que inviabiliza regimes encurtados recomendados pela WHO para MDR sem resistência a fluoroquinolonas (Laatri et al., 2025; Chaiyachat et al., 2021). A utilização de testes de linha e sequenciamento, nesse contexto, torna-se essencial para a estratificação terapêutica adequada.

Com a introdução de fármacos de nova geração, especialmente bedaquilina, a preocupação com a emergência de XDR-TB cresce de modo significativo. A bedaquilina atua sobre a subunidade c da ATP-sintase (gene *atpE*), mas a resistência pode surgir por mutações no próprio *atpE* ou por alterações em reguladores de bombas de efluxo, em particular *Rv0678*, que elevam a expressão de transportadoras como *MmpL5–MmpS5*, reduzindo a concentração intracelular efetiva da droga (Sonnekalb et al., 2023; Quantitative Study, 2024). A linezolid, por sua vez, age sobre o ribossomo 50S, e resistência pode ser mediada por mutações no gene *rrl* (23S rRNA) ou em *rplC* (proteína ribossomal L3), comprometendo a ligação da droga ao ribossomo (Laatri et al., 2025). Essas mutações conferem risco elevado à eficácia dos esquemas orais curtos (ex: BPAL), especialmente em contextos de uso expansivo sem vigilância genômica ativa, configurando um cenário de alto risco para surgimento e disseminação de XDR-TB em redes de cuidado com capacidade limitada (Chaiyachat et al., 2021; Wu et al., 2022; Quantitative Study, 2024).

Os dados publicados recentemente demonstram que o uso generalizado de bedaquilina e regimes orais curtos demanda vigilância genômica sistemática, com painéis de genes de resistência ampliados, e integração entre diagnóstico, tratamento e vigilância. A adoção de Whole-Genome Sequencing (WGS) para monitorar mutações emergentes em *atpE*, *Rv0678*, *rrl*, *rplC* e outros marcadores, combinada com dados clínicos e epidemiológicos, representa a base para a consolidação de redes robustas de controle da TB resistente e para a prevenção da dispersão de clones altamente resistentes no Brasil.

Em síntese, o panorama molecular global da resistência em *M. tuberculosis* evidencia um mosaico crescente de perfis resistentes — desde o clássico *rpoB/katG/inhA* de MDR até perfis complexos pre-XDR/XDR — e, considerando os dados nacionais sintetizados nesta revisão, torna-se claro que o Brasil já convive com essa diversidade genética e exige ações urgentes: expansão do diagnóstico molecular, vigilância genômica contínua, uso criterioso dos novos esquemas terapêuticos e fortalecimento da rede de atenção para evitar o surgimento generalizado de XDR-TB.

3.2. Diagnóstico molecular e limitações do diagnóstico da tuberculose resistente

A adoção de testes moleculares rápidos (mWRD — molecular WHO-recommended rapid diagnostics) alterou significativamente o panorama do diagnóstico da Tuberculose (TB) no Brasil, especialmente no que tange à detecção precoce e à identificação de resistência à rifampicina, marcador frequentemente correlato da multirresistência (MDR-TB). A introdução da Xpert MTB/RIF como teste inicial recomendada no país acelerou a notificação e permite, em poucas horas, a detecção do DNA de *Mycobacterium tuberculosis* e a detecção de resistência à rifampicina, habilitando intervenção terapêutica precoce e reduzindo o risco de transmissão (Brasil Ministério da Saúde, 2019; Detjen et al., 2015; Karthek et al., 2021; Lima et al., 2017; da Silva Lúdice et al., 2023). A versão mais recente, Xpert MTB/RIF Ultra, apresenta sensibilidade superior, o que melhora a detecção em



casos paucibacilares, esfregaço-negativos ou com HIV, em populações nas quais o diagnóstico por bacilosscopia é notoriamente deficiente, embora com leve comprometimento da especificidade nos cenários extra-pulmonares (Dorman et al., 2018; Wang et al., 2019; WHO, 2021; Kong et al., 2023).

No entanto, a utilização desses testes em contexto real ainda enfrenta desafios relevantes. Primeiro, a sensibilidade remanescente é limitada em certos tipos de amostras, especialmente líquidos com carga bacilar baixa, como LBA, líquor ou fluido pleural, o que gera falsos negativos e requer a combinação com outros métodos ou repetição de testes (Kohli et al., 2018; Brito et al., 2021; Karthek et al., 2021). Segundo, embora o Xpert identifique resistência à rifampicina, ele não detecta mutações para isoniazida nem para resistência a drogas de segunda linha, o que exige complementação por métodos como GenoType MTBDRplus ou ensaios fenotípicos/tradicionais de susceptibilidade, procedimentos que demoram mais tempo e nem sempre estão disponíveis em regiões mais vulneráveis, o que limita a definição precisa de MDR, pre-XDR ou XDR (Sharma et al., 2015; Uddin et al., 2023). Em coortes brasileiras, mesmo em centros de referência, a concordância entre Xpert e o teste fenotípico ou genotípico completo nem sempre alcança 100% (Feliciano et al., 2019), o que revela lacunas de sensibilidade e riscos de subnotificação de resistência, com implicações diretas para piora clínica, falha terapêutica ou transmissão contínua.

Além disso, a implementação heterogênea do diagnóstico molecular no Brasil impõe desafios estruturais. A cobertura dos testes moleculares ainda não é universal em todas as regiões, particularmente nas áreas Norte e Nordeste, o que limita a identificação precoce de DR-TB e compromete a vigilância epidemiológica. Estratégias como o uso de redes centralizadas de diagnóstico, transporte de amostras e parcerias laboratoriais, previstas pelas diretrizes nacionais, nem sempre são efetivadas, gerando atrasos de diagnóstico, subnotificação e interrupção de tratamento. Esse problema se torna mais grave no contexto da pandemia de COVID-19, quando redução no acesso aos serviços, interrupção de fluxos e sobrecarga do sistema de saúde agravaram as falhas diagnósticas e aumentaram a proporção de casos não detectados ou diagnosticados tarde, o que impede o controle efetivo da cadeia de transmissão da TB resistente no país.

Em face dessas limitações, alguns estudos recentes e revisões de literatura recomendam que a estratégia diagnóstica nacional evolua para incorporar, de forma progressiva, métodos de sequenciamento genômico (WGS) como ferramenta de vigilância e confirmação em casos suspeitos de DR-TB complexa. A viabilidade de WGS já foi demonstrada em contextos de pesquisa no Brasil, com perfilamento de mutações de resistência de primeira e segunda linha (Matsui et al., 2020; Guimarães et al., 2020), o que sugere que um sistema integrado de diagnóstico molecular associado ao genômico e à vigilância de rede poderia identificar precocemente mutações emergentes, orientar regimes terapêuticos adequados e monitorar de forma contínua a evolução da resistência, reduzindo o risco de disseminação de cepas pre-XDR/XDR. Contudo, a expansão dessa abordagem exige investimentos em infraestrutura, capacitação técnica, logística de amostras e políticas nacionais consistentes.

Em síntese, os avanços recentes no diagnóstico molecular da TB resistente representam, sem dúvida, um grande passo para a rápida detecção e início do tratamento, mas as limitações de sensibilidade em cenários paucibacilares, a restrição de detecção a rifampicina, a cobertura desigual e os gargalos estruturais indicam que o Brasil ainda enfrenta barreiras críticas. Para superar esses desafios e



alcançar controle efetivo da DR-TB, será necessário adotar um modelo de diagnóstico escalável, inclusivo e baseado em vigilância genômica, aliado a políticas públicas robustas e descentralização dos serviços de saúde de alta complexidade.

3.3. Terapêutica da tuberculose resistente: regimes tradicionais, esquemas totalmente orais e desafios contemporâneos

A evolução da terapêutica da tuberculose resistente nos últimos dez anos transformou radicalmente o prognóstico dos pacientes com MDR-TB, pre-XDR-TB e XDR-TB, embora continue limitada por toxicidade, barreiras de acesso, resistência emergente e heterogeneidade operacional dos serviços de saúde. Historicamente, o Brasil, assim como a maior parte dos países de renda média, utilizou regimes de longa duração (18–24 meses), frequentemente baseados em agentes injetáveis como amicacina ou capreomicina e combinados a fluoroquinolonas de alta potência e outros fármacos de segunda linha. Esses esquemas apresentavam eficácia moderada, mas registravam alta taxa de eventos adversos graves, incluindo ototoxicidade irreversível associada aos injetáveis, nefrotoxicidade, intolerâncias gastrointestinais e interações medicamentosas, fatores que contribuíam de modo significativo para abandono e falha terapêutica (Dalcolmo et al., 2015; WHO, 2016). O impacto negativo desses regimes longos é particularmente documentado em populações com maior vulnerabilidade socioeconômica, onde efeitos adversos e duração prolongada se associam diretamente à perda de seguimento e menor probabilidade de cura.

A mudança de paradigma ocorreu a partir de 2018, quando a Organização Mundial da Saúde passou a recomendar regimes totalmente orais, centrados em bedaquilina, linezolida, clofazimina e fluoroquinolonas de alta potência. A bedaquilina, um dos pilares desses esquemas, demonstrou aumento significativo nas taxas de conversão bacteriológica e maior probabilidade de cura em comparação com regimes pré-existentes, retirando gradualmente os injetáveis do tratamento de rotina (Conradie et al., 2020; WHO, 2020). No Brasil, a introdução sistemática da bedaquilina ampliou a possibilidade de regimes de 9 a 12 meses para MDR-TB sensível a fluoroquinolonas, e preparou o caminho para a adoção de esquemas baseados em BPAL (bedaquilina–pretomanida–linezolida), usados inicialmente de modo restrito, mas cada vez mais incorporados em centros de referência. A superioridade dos esquemas totalmente orais em tolerabilidade, aceitabilidade e adesão é reiterada em diversos estudos nacionais incluídos nesta revisão, em que a toxicidade associada aos injetáveis figura como um dos principais determinantes de abandono e eventos adversos graves.

Contudo, a transição para regimes modernos não é isenta de riscos. O uso crescente de bedaquilina introduziu a necessidade de vigilância rigorosa sobre mutações emergentes em genes como *atpE* e *Rv0678*, responsáveis por reduzir a eficácia do fármaco por alteração do alvo ou aumento da atividade de bombas de efluxo. Estudos internacionais demonstram que a resistência adquirida à bedaquilina pode surgir em pacientes com carga bacilar elevada, adesão irregular ou esquemas com quantidade insuficiente de fármacos efetivamente ativos, criando o risco de monoterapia funcional e acelerando a progressão de MDR para XDR (Xu et al., 2023; Sonnenkalb et al., 2023). Embora os estudos brasileiros incluídos nesta revisão não tenham identificado resistência consolidada à bedaquilina em larga escala, a presença de mutações complexas de segunda linha, como as observadas em *gyrA*/*gyrB* e, em alguns contextos, associadas a resistência a fluoroquinolonas, alerta para a necessidade de monitoramento mais amplo do uso dos novos regimes.



A linezolida, outro elemento central dos regimes modernos, representa tanto um avanço terapêutico quanto um desafio clínico relevante. Sua potente atividade bactericida contra *M. tuberculosis* é acompanhada por toxicidades cumulativas dose-dependentes, incluindo mielotoxicidade, neuropatia periférica e neuropatia óptica, frequentemente emergentes após uso prolongado. Ensaios clínicos como o Nix-TB e o ZeNix demonstram que a redução da dose de linezolida pode mitigar toxicidade sem comprometer a eficácia, mas a durabilidade de tais benefícios ainda depende de acompanhamento de longo prazo (Conradie et al., 2022). No Brasil, estudos como os de Sales et al. (2023), que documentam estresse oxidativo aumentado em MDR-TB, sugerem que a base biológica da toxicidade pode ser mais complexa em populações específicas, possivelmente influenciada por polimorfismos genéticos ou comorbidades, como observado no estudo de Badamasi et al. (2024), que associou polimorfismos em IL-8 a efeitos adversos no sistema nervoso central durante o tratamento.

Nos casos classificados como pre-XDR ou XDR, a necessidade de regimes mais robustos leva à combinação de bedaquilina, linezolida e, frequentemente, clofazimina, delamanida ou pretomanida, compondo esquemas de alta potência e tolerabilidade variável. No Brasil, o estudo de Araújo et al. (2021) demonstra que a caracterização molecular de cepas pre-XDR/XDR permite selecionar esquemas mais adequados, embora a disponibilidade dos fármacos ainda varie entre estados e dependa de protocolos de acesso especial. A presença de mutações nos genes *gyrA*/*gyrB*, comuns em alguns isolados brasileiros, inviabiliza a utilização plena de fluoroquinolonas, reduzindo a potência dos regimes e aumentando o risco de falha terapêutica em cenários já desfavoráveis.

As evidências sintetizadas também indicam que fatores sociais e estruturais mantêm forte influência sobre a eficácia dos regimes modernos. Estudos brasileiros demonstram que custos catastróficos, barreiras de acesso ao cuidado, interrupções no acompanhamento e desigualdade territorial reduzem a efetividade dos avanços terapêuticos, independentemente da potência dos novos fármacos (Medeiros et al., 2023; Costa et al., 2019). Combinar terapias de última geração com melhorias estruturais, suporte psicossocial e fortalecimento da rede de atenção é fundamental para alcançar taxas de cura sustentáveis, reduzir abandono e impedir progressão a resistência de alto nível.

Finalmente, a incorporação progressiva do sequenciamento genômico às decisões terapêuticas é considerada estratégica. A análise de mutações de resistência emergente, especialmente aquelas relacionadas aos fármacos de Grupo A, permitirá ao país ajustar esquemas antes do surgimento disseminado de cepas de alta complexidade, assegurando que os regimes modernos mantenham sua eficácia no médio e longo prazo. A convergência entre dados clínicos, moleculares e epidemiológicos, como defendido pela OMS, representa o eixo central para o controle da tuberculose resistente no Brasil no futuro próximo.

4. Considerações Finais

A síntese das evidências recentes revela que a tuberculose resistente no Brasil permanece como um desafio estruturado por determinantes biológicos, sociais e operacionais que interagem de modo contínuo. A persistência da transmissão comunitária, a heterogeneidade territorial na distribuição dos casos e a circulação de mutações associadas a perfis MDR, pre-XDR e XDR indicam que o país enfrenta um cenário dinâmico, no qual mecanismos clássicos e emergentes de resistência coexistem. Apesar do avanço representado pelos testes moleculares rápidos e pela



adoção de esquemas totalmente orais, limitações de cobertura diagnóstica, vigilância molecular incipiente e barreiras no acesso ao cuidado reduzem o impacto dessas tecnologias.

Os estudos analisados demonstram que a consolidação de estratégias integradas, que incluem diagnóstico oportuno, monitoramento genômico, oferta regular de regimes modernos, fortalecimento da rede assistencial e mitigação das vulnerabilidades socioeconômicas, é essencial para conter a evolução da resistência e melhorar os desfechos clínicos. A complexidade crescente dos perfis de resistência requer respostas igualmente complexas, sustentadas por políticas públicas continuadas, capacidade laboratorial ampliada e uso racional dos fármacos de última geração. O conjunto das evidências indica que a trajetória futura do controle da tuberculose resistente no Brasil dependerá da articulação entre inovação tecnológica, vigilância estruturada e cuidado centrado no paciente, permitindo enfrentar a resistência antes que se consolide como forma dominante de transmissão.

Referências

- Araújo LG, et al. Clinical outcomes and molecular characterization of pre-XDR/XDR-TB. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(1):101544.
- Arroyo LH, et al. Predictive model of unfavorable outcomes in MDR-TB. *Rev Saude Publica.* 2019;53:77.
- Badamasi IM, et al. IL-8 rs4073 polymorphism and CNS toxicity during MDR-TB therapy. *J Bras Pneumol.* 2024;50(1):e20230338.
- Ballesteros JGA, et al. Spatial clusters of risk and cartography of care for drug-resistant tuberculosis. *Rev Saude Publica.* 2025;59:e11.
- Barros DBM, et al. Coordination of care for MDR-TB in Recife, Pernambuco. *Saúde em Debate.* 2020;44(124):99-114.
- Bartholomay P, et al. Gaps in drug-resistant TB surveillance in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2020;36(5):e00082219.
- Bhering M, Kritski A. Strengthening MDR-TB epidemiological surveillance in Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 57, 2024.
- Bhering M, Kritski A. Trends in primary multidrug-resistant tuberculosis in Rio de Janeiro, 2000–2019. *Rev Soc Bras Med Trop.*;54, 2021.
- Bonin CR, et al. Anti-TB drug resistance and sociodemographic/clinical aspects in a referral hospital. *Einstein (São Paulo).* 2020;18:eAO4620.
- Brito GMX, et al. Desempenho do Xpert MTB/RIF em LBA para diagnóstico de TB. *J Bras Pneumol.* 2021;47(5):e20210054.



Chaiyachat P, et al. Whole-genome analysis of drug-resistant *M. tuberculosis* isolates reveals novel fluoroquinolone-resistance mutations. *Int J Infect Dis.* 2021;110:.

Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.*, 382:893–902, 2022.

Conradie F, et al. BPaL Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis (ZeNix Trial). *N Engl J Med.* 2022;387:810–823.

Conradie F, et al. Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid for XDR-TB. *N Engl J Med.* 2022;387:810–823.

Costa PV, et al. Adesão ao tratamento da TB-MDR: estudo de caso em Niterói. *Cad Saude Colet.* 2019;27(1):108–115.

Cox H, et al. Impact of Xpert MTB/RIF rollout on TB diagnosis. *Lancet Glob Health.* 2021.

Dalcolmo M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017.

Dheda K, et al. Global control of drug-resistant TB. *Lancet.* 2017;389:1190–1207.

Detjen AK, DiNardo A, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of childhood pulmonary TB: meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):451–461.

Dookie N, et al. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(3).

Dorman SE, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *M. tuberculosis* and rifampicin resistance. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):76–84.

Feliciano CS, et al. Performance of Xpert MTB/RIF in pulmonary TB in a Brazilian hospital. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20190175.

Guimarães AES, et al. Drug susceptibility profile of Lineage 1 *M. tuberculosis* by WGS. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020;115:e200520.

Huang-Zavaleta M, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra. *J Infect Public Health.* 2024.

Houben R, et al. The global burden of latent tuberculosis. *PLoS Med.* 2016.

Ismail N, et al. Emergence of bedaquiline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020.

Jacobs MG, Pinto VL Jr. Profile of Brazilian municipalities and presence of drug-resistant TB. *Cien Saude Colet.* 2019;24(7):2379–2386.



Karthek V, et al. Use of Xpert MTB/RIF for spinal and extrapulmonary TB. *PMC*. 2021.

Kendall EA, et al. Transmission of MDR-TB dominates over acquisition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019.

Kumar R, et al. Molecular basis of XDR-TB. *Clin Microbiol Rev*. 2022.

Laatri S, et al. Characterization of drug-resistance mutations in XDR-TB: systematic review. *Microorganisms*. 2025;13(9).

Lange C, et al. TB drug resistance—updated perspectives. *Respirology*. 2019.

Latrilha FO, et al. Transmission and prevalence of DR-TB in São Paulo under DOTS. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20190404.

Lönnroth K, et al. TB control and social determinants. *Lancet*. 2010.

McQuaid C, et al. COVID-19 and TB impact. *Lancet Glob Health*. 2020.

Medeiros RL, et al. Catastrophic costs among MDR-TB patients in Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023;56:e0148-2023.

Migliori GB, et al. TB in the COVID-19 era. *Eur Respir J*. 2020.

Ministry of Health (Brasil). Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

Moretti ML, et al. Clinical impact of LPA and Xpert MTB/RIF assays. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0191-2021.

Nguyen TVA, et al. Mutations associated with bedaquiline resistance. *Clin Infect Dis*. 2022.

Pai M, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016.

Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in *M. tuberculosis*. *Microbiol Spectrum*. 2014;2(4).

Reid M, et al. Lancet Commission on TB. *Lancet*. 2019.

Rubin EF, et al. Tuberculosis among young contacts of MDR-TB patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2025;101(3):458–465.

Sales CA, et al. Oxidative stress markers in MDR-TB patients. *Braz J Biol*. 2023;83:e272512.

Sartori GP, et al. Diagnostic gaps in drug-resistant TB in Brazil. *PLoS Comput Biol*. 2023.



Savioli MTG, et al. Primary bacillary resistance in MDR-TB. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180075.

Soares VM, et al. Factors associated with TB and MDR-TB in Minas Gerais. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):e20180386.

Sonnenkalb D, et al. Mechanisms of bedaquiline resistance mediated by efflux. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023.

Sonnekalb D, et al. Mechanisms of bedaquiline resistance via efflux pumps. 2023.

Souza N, et al. TB trends and COVID-19 in Brazil. *Infect Dis Poverty.* 2024.

Sousa EO, et al. Drug resistance and genotypic profile of MDR-TB in Salvador. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;55:e0013-2022.

Tourinho BD, et al. Evaluation of DR-TB surveillance system in Brazil. *Epidemiol Serv Saude.* 2020;29(1).

Walker TM, et al. Whole-genome sequencing to determine transmission. *Lancet.* 2015.

Wang G, et al. Xpert MTB/RIF Ultra improved diagnosis of paucibacillary TB. *Int J Infect Dis.* 2019.

WHO. Definitions and reporting framework for drug-resistant TB. 2020.

WHO. Global TB Report 2020–2024.

World Health Organization. Rapid communication: key changes to DR-TB treatment. Geneva: WHO; 2020.

World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant TB. Geneva: WHO; 2016.

Xu J, et al. Emergence of bedaquiline resistance via *atpE* and *Rv0678*. *Clin Infect Dis.* 2023.