

SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

REVISÃO RÁPIDA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MEDICAMENTO BEDAQUILINA NOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR MICOBACTÉRIAS DE CRESCIMENTO RÁPIDO

DATA: 19/08/2022

► PONTOS-CHAVES

- Poucos estudos atenderam à pergunta de pesquisa dessa Revisão Rápida e estes restringiram-se a relatos de caso e uma série de casos; conseqüentemente, houve um pequeno número de pacientes avaliados;
- No geral, a bedaquilina foi associada a 14 diferentes antimicrobianos, principalmente: amicacina, tigeciclina, azitromicina e clofazimina;
- A maioria dos estudos não relatou a posologia empregada e as associações utilizadas não seguiram nenhum padrão de semelhança;
- Os estudos não relataram desfechos de segurança relacionados a ocorrência de óbitos ou desenvolvimento de outras morbidades associadas ao uso da bedaquilina;
- Somente dois estudos informaram casos de pacientes refratários, porém o desenvolvimento de resistência ao uso da bedaquilina não foi relatado;
- Apesar da bedaquilina ser considerada um agente antimicrobiano promissor, os estudos incluídos não apresentaram evidências suficientes para a recomendação como tratamento às infecções causadas por *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium fortuitum*;
- Os dados de efetividade no mundo real são incipientes, frágeis e incertos. Assim, são necessários estudos com alto rigor metodológico ou grau de confiança que comprovem a efetividade, segurança e custo-efetividade, a fim de avaliar a possibilidade de recomendação da bedaquilina para as infecções por micobactérias de crescimento rápido.

RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: Investigar a eficácia e a segurança da bedaquilina na composição de esquemas de tratamento para micobactérias de crescimento rápido.

Métodos: Em 24 de junho de 2022, foi realizada busca nas bases de dados PubMed, EMBASE, Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cochrane Library*, Epistemonikos e *Clinical Trials*. Além de uma busca na literatura cinzenta: Google Acadêmico e base de versões de artigos pré-publicados (*medRxiv- The preprint server for Health Sciences*), utilizando estratégias de busca validadas e adaptadas para cada base. O processo de busca e triagem de títulos e resumos foi feito por quatro revisoras, as quais, em seguida, realizaram a leitura completa dos textos selecionados, de acordo com a pergunta de pesquisa e os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Após essa etapa, foi feita a extração de dados em planilha eletrônica padronizada, síntese dos resultados e avaliação da qualidade metodológica, por meio de ferramentas adequadas para cada delineamento de estudo. Os dados foram sumarizados de acordo com a espécie de micobactéria de crescimento rápido.

Resultados: Foram identificadas **483** referências por meio das buscas nas bases de dados e literatura cinzenta. Após a exclusão de duplicatas, **335** referências foram triadas por título e resumo. Na segunda etapa, **oito** artigos científicos publicados foram selecionados para leitura de texto completo e **sete** ensaios clínicos em andamento, provenientes da base de dados *Clinical trials*. Ao final, **cinco** artigos científicos publicados atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a presente Revisão Rápida. Foram incluídos quatro relatos de caso e uma série de casos, com três estudos envolvendo as espécies de *Mycobacterium abscessus*, um estudo de *Mycobacterium chelonae* e outro de *Mycobacterium fortuitum*. Somente dois estudos relataram casos de pacientes refratários. As características e os locais de infecção foram variados. Dentre as combinações de medicamentos com a bedaquilina, foram identificados 14 antimicrobianos diversos, sendo os mais comuns: amicacina, tigeciclina, azitromicina e clofazimina. Os desfechos de efetividade para a bedaquilina foram favoráveis (cicatrização de feridas, melhora nas lesões cutâneas e na reabilitação da função motora dos pacientes), porém tais resultados foram provenientes de estudos com pequeno número de participantes, com delineamentos observacionais sem grupos comparativos e qualidade metodológica variável. Os desfechos de segurança, de interesse para a presente revisão, e os relacionados ao desenvolvimento de resistência ao uso da bedaquilina, não foram reportados nos estudos incluídos.

Conclusão: Existem incertezas quanto à eficácia e segurança do uso da bedaquilina como tratamento para as infecções por micobactérias de crescimento rápido, considerando a escassez e as limitações metodológicas dos estudos incluídos nessa revisão (4 relatos de caso e uma série de casos). São necessários mais estudos, com maior rigor metodológico ou alto grau de confiança, para auxiliar na tomada de decisão quanto à recomendação de seu uso.

Este estudo tem caráter meramente informativo e não representa recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão em epígrafe.

► MOTIVAÇÃO

Solicitação da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR), do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (CGDR/DCCI/SVS/MS).

A principal motivação da área técnica demandante foi a obtenção de embasamento científico robusto sobre eficácia, efetividade e segurança do uso do medicamento bedaquilina no tratamento de infecções provocadas por micobactérias não tuberculosas, de crescimento rápido, cuja indicação não é aprovada/recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [1], tampouco prevista pelo Ministério da Saúde [2] para esses casos, apesar de existirem solicitações para seu uso.

► SOBRE A REVISÃO RÁPIDA

Consiste em uma síntese de evidências realizada de forma mais rápida, eliminando ou simplificando etapas de sua elaboração. Com características metodológicas semelhantes às Revisões Sistemáticas, a Revisão Sistemática Rápida tem sido utilizada para indicar a melhor evidência disponível sobre um determinado tópico, buscando subsidiar a tomada de decisão do gestor em tempo oportuno. Esse tipo de estudo também auxilia na identificação de lacunas de evidências e na priorização de temas de pesquisa [3,4].

► PERGUNTA DE PESQUISA

1. A associação de bedaquilina com antimicrobianos é eficaz e segura no tratamento a infecções por micobactérias de crescimento rápido? (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Pergunta de pesquisa

P População <i>Population</i>	Pessoas com infecção causada por micobactérias de crescimento rápido das espécies do complexo <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> ou <i>Mycobacterium fortuitum</i>
I Intervenção <i>Intervention</i>	Bedaquilina, em associação com quaisquer outros antimicrobianos
C Comparador <i>Comparator</i>	Antimicrobianos recomendados pelo MS para o tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas (amicacina, tigeciclina, imipenem, ertapenem, claritromicina, clofazimina, moxifloxacino) [2] ou quaisquer outros antimicrobianos disponíveis no Brasil
O Desfechos <i>Outcomes</i>	Cura, óbito, morbidade e desenvolvimento de resistência ao fármaco
S Tipo de estudo <i>Study design</i>	Estudos de intervenção (ensaios clínicos randomizados, não randomizados e séries de caso comparativas), estudos observacionais (estudos e séries de caso, coortes e caso-controle) e revisões sistemáticas

INTRODUÇÃO

Infecções causadas por micobactérias não tuberculosas são pouco incidentes, no entanto, vêm aumentando mundialmente de forma considerável. Trata-se de infecções relacionadas à resistência intrínseca a antimicrobianos comuns, normalmente onipresentes no ambiente, com espécies causando infecções graves e muitas vezes oportunistas em humanos [5]. As micobactérias não tuberculosas são bacilos álcool-ácido resistentes ambientais que causam infecções cutâneas, principalmente, após traumas, cirurgias e procedimentos estéticos. Dentre essas espécies de crescimento rápido destacam-se: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium fortuitum* [6].

Mycobacterium abscessus destaca-se pela patogênese pouco compreendida, com variação complicada de subespécies na resposta ao tratamento que se estende à natureza multirresistente desses organismos. Esse microorganismo gera uma infecção que requer combinações medicamentosas tóxicas, com terapia prolongada e quando acomete o pulmão, o tratamento pode ser dificultoso [7]. A *Mycobacterium chelonae* é comumente associada a trauma tecidual ou infecções pulmonares, adquirida em ambiente cirúrgico, atribuída à esterilização inadequada do equipamento cirúrgico. Infecções causadas por essas micobactérias incluem sintomas como dor, eritema, nódulos subcutâneos drenantes e lesões cutâneas. O diagnóstico de *Mycobacterium chelonae* é difícil de ser estabelecido sem suspeita prévia da doença, no entanto, pode ser confirmado com testes de cultura microbiana [8]. Já a *Mycobacterium fortuitum* é uma micobactéria atípica dentre as não tuberculosas que causa

lesões de pele e ossos, após trauma local ou após intervenções cirúrgicas, e geralmente são encontradas em pacientes imunocomprometidos [9].

O manejo das infecções provocadas por essas micobactérias geralmente é dificultado devido ao uso concomitante de diversos antimicrobianos e por um período prolongado, acarretando efeitos adversos graves e dificuldade na adesão do tratamento medicamentoso [6]. Dessa forma, as buscas por novas alternativas terapêuticas são necessárias, considerando as complexidades decorrentes das infecções causadas pelas micobactérias supracitadas.

A bedaquilina é um novo medicamento antimicrobiano pertencente a classe da diarilquinolinas com atividade contra diversas micobactérias, atuando por meio da inibição do bombeamento de prótons e interferindo na síntese de trifosfato de adenosina (ATP), que por sua vez leva a efeitos bactericidas de bacilos em estado ou não de replicação [10]. Em dezembro de 2012, a *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América (EUA) concedeu a aprovação acelerada desse medicamento com base nos dados do ensaio clínico de fase II e uma redução no tempo de conversão de baciloscopia e cultura de escarro em pacientes com tuberculose multirresistente. Apesar das vantagens relacionadas ao uso da bedaquilina como um medicamento antimicrobiano promissor, há uma incerteza quanto à eficácia e segurança desse medicamento, especialmente, em relação as micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido [10].

Com base nesses achados e nas atuais solicitações requeridas ao Ministério da Saúde, torna-se necessária a obtenção de embasamento científico robusto sobre eficácia, efetividade e segurança do uso do medicamento bedaquilina no tratamento de infecções provocadas por micobactérias não tuberculosas, de crescimento rápido, cuja indicação não é aprovada/recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [1], tampouco prevista pelo Ministério da Saúde [2] para esses casos.

► MÉTODOS

Delineamento e local de desenvolvimento

Revisão Sistemática Rápida [3,4] desenvolvida na Coordenação-Geral de Evidências em Saúde, do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (CGEvi/DECIT/SCTIE/MS). Consiste em um estudo secundário em que as evidências disponíveis são sumarizadas dentro de tempo viável para atender as demandas específicas da gestão em saúde, seguindo a mesma metodologia sistematizada e reconhecida das revisões sistemáticas tradicionais.

As recomendações da ferramenta PRISMA foram utilizadas como um guia de relato para esta Revisão [11]. O protocolo não foi publicado em uma base de registro, mas está disponível para consulta mediante solicitações às autoras.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados para esta revisão rápida os critérios de inclusão e exclusão descritos no **Quadro 2** a seguir.

Quadro 2. Critérios de elegibilidade

ELEMENTO	INCLUSÃO	EXCLUSÃO
População	Pessoas com infecção causada por micobactérias de crescimento rápido das espécies do complexo <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> ou <i>Mycobacterium fortuitum</i>	Crianças menores de 3 anos de idade
Intervenção	Bedaquilina, em combinação com quaisquer outros antimicrobianos	Bedaquilina combinada com antimicrobianos não disponíveis no Brasil
Comparador	Amicacina, tigeciclina, imipenem, ertapenem, claritromicina, clofazimina, moxifloxacino ou quaisquer outros antimicrobianos disponíveis no Brasil	Fármacos não disponíveis no Brasil
Desfechos	Cura, óbito, morbidade e desenvolvimento de resistência ao fármaco	Custo, custo-efetividade, reações adversas
Tipo de estudo	Estudos de intervenção (ensaios clínicos randomizados, não randomizados e séries de caso comparativas), estudos observacionais (estudos e séries de caso, coortes e caso-controle) e revisões sistemáticas	Estudos de modelagem matemática, estudos de sequenciamento genético, estudos pré-clínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, carta ao editor, teses e dissertações.

Busca

Foi realizada busca estruturada nas bases de dados PubMed, EMBASE, Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cochrane Library*, Epistemonikos e *Clinical Trials*. Adicionalmente, foi feita busca na literatura cinzenta, incluindo Google Acadêmico e base de versões de artigos pré-publicados (*medRxiv- The preprint server for Health Sciences*).

A estratégia foi construída no PubMed, utilizando a estrutura PICOS (População, Intervenção, Comparador e Tipo de estudo) e, posteriormente, adaptada para as demais bases. Foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol e não houve limite quanto a data ou status da publicação.

Foram utilizados os vocabulários controlados DeCS/MeSH/EMTREE e sinônimos para os termos “Infecções por *Mycobacterium não Tuberculosas*”, “*Micobactérias não Tuberculosas*”, “Complexo *Mycobacterium abscessus*”, “*Mycobacterium chelonae*”, “*Mycobacterium fortuitum*” e “*bedaquilina*”, conforme apresentado no **Apêndice 1**.

Triagem e seleção de estudos

Para a triagem e seleção dos estudos obtidos a partir das bases de dados, foi utilizada a plataforma Rayyan [12]. Após a remoção dos registros duplicados, quatro autoras executaram a triagem de títulos e resumos, de forma independente, conforme os critérios de elegibilidade previamente definidos (primeira etapa). Posteriormente, as quatro autoras fizeram a leitura dos textos completos pré-selecionados na primeira etapa. Em ambas as etapas, os conflitos foram resolvidos por consenso entre as autoras.

Extração de dados

A extração das informações relevantes foi realizada em uma planilha eletrônica padronizada por quatro autoras. Os seguintes dados foram extraídos:

- Dados gerais: autor, ano de publicação, país de realização;
- Características metodológicas: delineamento do estudo;
- Dados de interesse: número de participantes, características demográficas do paciente (sexo, idade); características clínicas do paciente (tipo de micobactéria, tipo e local da infecção, caso refratário); tratamento anterior ao uso de bedaquilina e sua respectiva posologia; tipo de antimicrobiano(s) combinado com a bedaquilina e suas respectivas posologias; posologia da bedaquilina; resultados dos desfechos sobre eficácia ou efetividade da bedaquilina; resultados dos desfechos sobre segurança da bedaquilina (óbito, desenvolvimento de morbidades; exceto reações adversas); informações sobre resistência a bedaquilina (ocorre quando os microorganismos sofrem alterações quando expostos a antimicrobianos e como resultado, os medicamentos tornam-se pouco eficazes ou ineficazes);

Avaliação da qualidade metodológica e/ou risco de viés

Foram utilizados os seguintes instrumentos validados de acordo com o delineamento dos estudos selecionados:

- Relato de caso: *Checklist for Case Reports* do *Joanna Briggs Institute* [13];
- Série de casos: *Checklist for Case Series* do *Joanna Briggs Institute* [14].

RESULTADOS

Busca

Foram identificadas **483** referências através das buscas nas bases de dados e literatura cinzenta. Após a exclusão de duplicatas, **335** referências foram triadas por título e resumo. **Oito** artigos científicos publicados foram selecionados para leitura de texto completo e **7** ensaios clínicos em andamento, provenientes da base de dados *clinical trials*. Ao final, **5** artigos científicos publicados atenderam ao critério de elegibilidade e compuseram a presente Revisão Rápida. Todo o processo de seleção dos estudos foi descrito no **Apêndice 2**. As referências dos estudos excluídos e as justificativas para exclusão foram expostas no **Apêndice 3**.

Características dos estudos incluídos

Trata-se de **quatro relatos de casos** com foco em infecções provocadas por micobactérias de crescimento rápido das espécies do complexo *Mycobacterium chelonae* [15], *Mycobacterium abscessus* [16,18], *Mycobacterium fortuitum* [17] e **uma série de casos**, envolvendo *Mycobacterium abscessus* [19].

Três estudos foram conduzidos nos EUA [15,16,19], um na Alemanha [17] e o outro na Austrália [18]. As publicações ocorreram entre os anos de 2015 e 2022. O número de pacientes reportados nesses 5 estudos foi pequeno, totalizando 8 pacientes. Todos eram adultos, com idade variando entre 20 e 67 anos, sendo 5 homens e 3 mulheres. Apenas dois estudos [15,19] reportaram casos de pacientes refratários.

As características e os locais de infecção variaram entre os casos e entre as espécies de micobactérias. O relato da infecção provocada pela espécie do complexo *Mycobacterium fortuitum* [17] acometeu a região de membro inferior e a espécie *Mycobacterium chelonae*, o membro superior [15]. As infecções decorrentes da *Mycobacterium abscessus* [16,18,19] atingiram o joelho, vertebrae torácicas e pulmão, respectivamente. Dentre os estudos incluídos, foram identificados 14 diferentes antimicrobianos combinados à bedaquilina, sendo os mais comuns: amicacina, tigeciclina, azitromicina e clofazimina. Na maioria dos casos, a bedaquilina foi associada a três ou mais antimicrobianos [15,18,19] e nenhuma combinação foi similar entre os estudos. Anteriormente ao tratamento com a bedaquilina e associações, todos os estudos relataram antibioticoterapia. O detalhamento das infecções, terapias instituídas e os desfechos relacionados a efetividade serão explanados abaixo, de acordo com cada espécie de micobactéria. No presente estudo, foi considerado como desfecho de segurança a ocorrência de óbitos ou desfechos de morbidades associadas ao uso da bedaquilina, os quais não foram reportados em nenhum dos estudos incluídos. Embora alguns dos estudos tenham reportado reações adversas desencadeadas pelo uso da bedaquilina e de outros antimicrobianos, estas não foram foco dessa revisão.

Desfechos relacionados ao desenvolvimento de resistência ao uso de bedaquilina também não foram mencionados em nenhum dos estudos.

Mycobacterium fortuitum

Um relato de caso [17], conduzido na Alemanha, no ano de 2020, apresentou uma mulher caucasiana de 20 anos, com infecção crônica de pele e tecidos moles na perna direita, apresentando lesão purulenta e granulomatosa, após acidente motociclístico. Anteriormente ao diagnóstico definitivo para micobactéria, a paciente foi submetida a diversas consultas, internações, terapia antimicrobiana empírica (sem conhecimento do microrganismo atuante), desbridamento cirúrgico e reconstrução plástica. Após 20 semanas do acidente, através de uma cultura de biópsia do tecido infeccionado, foi identificada a *Mycobacterium fortuitum*. A antibioticoterapia foi instituída com amicacina, imipinem e levofloxacina. Posteriormente, a terapêutica foi redirecionada para a administração de bedaquilina (400 mg, 1 vez ao dia, por 14 dias e depois, continuou com 200 mg, 3 vezes por semana) associada à levofloxacina (500 mg, 1 vez ao dia) por 4 meses. Completado o tratamento de quatro meses, a paciente apresentou melhora clínica com cicatrização da ferida sem sinais de infecção.

Mycobacterium chelonae

Outro relato de caso [15], desenvolvido nos EUA, foi sobre um homem de 56 anos com história clínica prévia de doença renal crônica, problema cardíaco na válvula mitral e artrite, diagnosticado com infecção por *Mycobacterium chelonae*. As lesões eram localizadas no braço esquerdo e apresentavam formas nodulares crescentes e minguentes com drenagem espontânea intermitente. Após o diagnóstico, o paciente iniciou o tratamento com antimicrobianos (azitromicina, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) e tobramicina), entretanto, apresentou toxicidade grave, resultando na modificação do tratamento. Adicionalmente, foi incluída a imunoterapia com tofacitinib, mas posteriormente o paciente desenvolveu múltiplas toxicidades, incluindo lesão renal e ototoxicidade (toxicidade para o ouvido ou nervo auditivo) devido à tobramicina e a TMP/SMX.

Dessa forma, foi preconizado um período de monoterapia com azitromicina e subsequentemente houve o desenvolvimento de resistência ao tratamento. A partir de então, foi administrada a bedaquilina associada a linezolida, omadaciclina, clofazimina, imipenem, TMP/SMX e meropenem-vaborbactam, o qual também foi limitado por toxicidade e surgimento de resistência a estes antimicrobianos. Apesar dos esforços para otimizar o tratamento, o paciente desenvolveu artrite séptica e foi submetido à reindução com um regime de 5 medicamentos, sendo eles: bedaquilina combinada a meropenem-vaborbactam, TMP/SMX, omadaciclina, e clofazimina, por um mês. Em seguida, foi transferido para um esquema de 3 medicamentos: bedaquilina, omadaciclina e clofazimina. Dada a infecção refratária, o paciente foi identificado como potencial candidato à

terapia bacteriófaga, a qual juntamente com o tratamento antimicrobiano e procedimento cirúrgico, contribuíram para a evolução clínica do paciente, com melhora das lesões cutâneas, diminuição da inflamação e nodularidade. Ressalta-se que o relato não apresentou clareza acerca do período da inserção da terapia bacteriófaga, não ficando claro se foi adotada antes, após ou durante a terapia com bedaquilina e associações.

Mycobacterium abscessus

Uma série de casos [19], desenvolvida no Texas, Estados Unidos, descreveu 4 relatos de pacientes com doença pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, refratários aos tratamentos há pelo menos 6 meses e resistentes aos antimicrobianos pertencentes à classe dos macrolídeos. Tratava-se de dois homens (31 anos e 36 anos) e duas mulheres (64 anos e 65 anos), com sintomas progressivos e anormalidades radiográficas no pulmão do tipo nodular e cavitária, considerados potencialmente com risco de vida. Nesses casos, a bedaquilina foi empregada na dose 400mg, 1 vez ao dia, por 14 dias e depois, continuou com 200mg, 3 vezes por semana, por 6 meses, sendo associada a diferentes esquemas de antibioticoterapia. Apenas a amicacina foi comum nas terapias empregadas nesses pacientes, as quais apresentaram de 3 a 6 antimicrobianos associados à bedaquilina. Os resultados clínicos dos pacientes variaram mês a mês e entre os 4 pacientes. No terceiro mês do regime com bedaquilina, os quatro pacientes apresentaram melhora dos sintomas clínicos, porém no quinto mês, um paciente piorou e outro permaneceu com quadro inalterado, e no sexto mês, apenas um continuou a apresentar melhora, os outros três permaneceram com quadro inalterado. No geral, os pacientes apresentaram melhora modesta dos sintomas e diminuição do crescimento bacteriano (analisados por meio de culturas semi-quantitativas de escarro).

Um dos relatos de caso [16], também proveniente dos EUA, apresentou um homem de 67 anos com lesão no joelho direito, ocasionada após acidente ao esquiar, sendo necessária uma cirurgia para reconstrução do ligamento anterior. Após procedimento cirúrgico, desenvolveu sintomas sugestivos de artrite séptica com presença de líquido articular purulento e a antibioticoterapia empírica foi administrada. Posteriormente, as culturas intraoperatórias foram positivas para *Mycobacterium abscessus* e o tratamento foi modificado para azitromicina, amicacina e imipenem. Um mês após a cirurgia, foi necessária a modificação da terapêutica para azitromicina, tigeciclina e ceftazidima, devido a ototoxicidade. Três meses depois, o paciente apresentou erupção cutânea generalizada associada à eosinofilia e a ceftazidima foi descontinuada e foi mantida a azitromicina e a tigeciclina. Após quatro meses, a bedaquilina foi introduzida ao tratamento em associação com azitromicina e clofazimina, porém as doses não foram informadas. Em sete meses de tratamento, a antibioticoterapia foi cessada e o paciente continuou a progredir na reabilitação do movimento do joelho.

Outro relato de caso [18], conduzido na Austrália, apresentou um homem de 51 anos, imunossuprimido, com espondilodiscite das vértebras torácicas T8-T10 e infecção por *Mycobacterium*

abscessus, apresentando lesões osteolíticas. Inicialmente, foram utilizadas amicacina, linezolida e tigeciclina, por dois meses. Posteriormente, a terapia foi modificada para bedaquilina associada a baixas doses de tigeciclina, clofazimina e cefoxitina, durante quinze meses. Vale ressaltar que as doses não foram citadas nesse estudo. Após 10 meses da cirurgia, o paciente apresentava controle da infecção (sem progressão), desfechos cirúrgicos favoráveis, com melhora da função, deambulando sem dor.

Quadro 3. Dados sobre o uso de bedaquilina em esquemas de tratamento para micobactérias de crescimento rápido (n=5).

Autor, ano, país, tipo de estudo	Amostra, sexo, idade	Espécie de micobactérias	Local e características da infecção	Casos Refratários	Tratamento anterior à bedaquilina e posologia	Posologia da bedaquilina	Antimicrobiano(s) utilizado em associação à bedaquilina e posologia	Resultado dos desfechos de eficácia ou efetividade da bedaquilina	Resultado dos desfechos de segurança
Little et al., 2022 [15] Estados Unidos Relato de caso	N=1 Masculino 56 anos	<i>Mycobacterium chelonae</i>	Local: membro superior esquerdo Características: lesões nodulares crescentes e minguentes com drenagem espontânea intermitente	Sim	Azitromicina, via oral + trimetoprima/sulfametoxazo, (TMP/SMX), via oral + tobramicina, via endovenosa Terapia imunológica adicional: após um mês de tratamento, o paciente apresentou toxicidade grave e foi adicionado tofacitinib Monoterapia: ainda devido a múltiplas toxicidades foi instituída a monoterapia com azitromicina Presença de infecção refratária: administração de fagos (bariofagos intravenosos) * Dosagem: não informada Tempo de tratamento: em torno de 1 ano	Dosagem: não informada Tempo de tratamento: em torno de 1 ano	1ª fase: Meropenem/vaborbactam, via endovenosa + TMP/SMX, via oral + omadaciclina, via oral + clofazimina, via oral Dosagem: não informada Tempo de tratamento: 1 mês 2ª fase: Omadaciclina, via oral + clofazimina, via oral Dosagem: não informada Tempo de tratamento: em torno de dois meses 3ª fase: Omadaciclina, via oral + TMP/SMX, via oral Dosagem: não informada Tempo de tratamento: 1 mês	Melhora clínica: lesões cutâneas melhoraram significativamente nas primeiras duas semanas de terapia e continuaram a apresentar melhora constante nos meses subsequentes com diminuição da inflamação e nodularidade.	Não reportado

Autor, ano, país, tipo de estudo	Amostra, sexo, idade	Espécie de micobactérias	Local e características da infecção	Casos Refratários	Tratamento anterior à bedaquilina e posologia	Posologia da bedaquilina	Antimicrobiano(s) utilizado em associação à bedaquilina e posologia	Resultado dos desfechos de eficácia ou efetividade da bedaquilina	Resultado dos desfechos de segurança
Emerson et al., 2021 [16] Estados Unidos Relato de caso	N=1 Masculino 67 anos	<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>Massiliense</i>	Local: joelho direito Características: lesão ocasionada após um acidente ao esquiar, sendo necessária cirurgia para reconstrução do ligamento cruzado anterior. Após reconstrução, desenvolveu-se uma artrite séptica com presença de líquido articular purulento.	Não	1ª fase: Azitromicina 500mg/dia, via oral + amicacina 10mg/kg, 1x/dia, via endovenosa + imipenem 500mg, 8/8 horas, via endovenosa Tempo de tratamento: não informado 2ª fase: Azitromicina 500mg/dia, via oral + tigeciclina 50 mg, 12/12 horas, via endovenosa. Após desenvolver ototoxicidade da amicacina e do imipenem, foi realizada a substituição para cefoxitina (3g, 8/8 horas, via endovenosa) Tempo de tratamento: não informado 3ª fase: Cefoxitina foi descontinuada, após erupção cutânea generalizada associada à eosinofilia (18,7%) e foi mantido em azitromicina e tigeciclina. Dosagem: não informada Tempo de tratamento: não informada	Dosagem: não informada Tempo de tratamento: 7 meses	Azitromicina + clofazimina Dosagem e via de administração: não informada Tempo de tratamento: 7 meses	Melhora clínica: antibioticoterapia foi cessada e houve progresso na reabilitação	Não reportado

Autor, ano, país, tipo de estudo	Amostra, sexo, idade	Espécie de micobactérias	Local e características da infecção	Casos Refratários	Tratamento anterior à bedaquilina e posologia	Posologia da bedaquilina	Antimicrobiano(s) utilizado em associação à bedaquilina e posologia	Resultado dos desfechos de eficácia ou efetividade da bedaquilina	Resultado dos desfechos de segurança
Eber et al., 2020 [17] Alemanha Relato de caso	N=1 Feminino 20 anos	Complexo de <i>Mycobacterium fortuitum</i>	Local: perna direita Características: ferida crônica de pele e tecidos moles; inflamação purulenta e granulomatosa após acidente de moto	Não	Amicacina 10-15mg/peso corporal, 1x/dia, via endovenosa, por 5 semanas + Levofloxacina 500mg, 1x/dia, via oral, por 5 semanas + Imipenem/cilastatina 0,5gr/0,5gr, 2x/dia, via endovenosa, por 5 semanas	400mg, 1x/dia, via oral, por 14 dias. Depois, 200mg 3x/semana, via oral, por 4 meses	Levofloxacina 500mg, 1x/dia, via oral, por 4 meses	Melhora clínica: cicatrização persistente e ferida sem sinais clínicos ou radiológicos de infecção	Não reportado
Zhang et al., 2018 [18] Austrália Relato de caso	N=1 Masculino 51 anos	<i>Mycobacterium abscessus</i>	Local: vértebras torácicas T8-T10 Características: espondilodiscite das vértebras torácicas T8-T10, apresentando lesões osteolíticas dos corpos vertebrais	Não	Amicacina, linezolida e tigeciclina Dosagem e via de administração: não informadas Tempo de tratamento: 2 meses	Dosagem: não informada Tempo de tratamento: 15 meses	Baixas doses de tigeciclina + clofazimina + cefoxitina Dosagem e via de administração: não informadas Tempo de tratamento: 15 meses	Melhora clínica: após 10 meses da cirurgia (desbridamento cirúrgico agressivo) + antibioticoterapia contínua, o paciente apresentou controle da infecção (sem progressão) e recuperação da função (mobilização sem dor)	Não reportado
Philly et al., 2015 [19] Estados Unidos Série de casos	N=4 Paciente 1: Masculino, 36 anos Paciente 2:	<i>Mycobacterium abscessus</i>	Local: pulmão Características: infecção pulmonar avançada. Pacientes apresentavam culturas de escarros	Sim, há pelo menos 6 meses	Paciente 1: Amicacina + tigeciclina +linezolida Paciente 2: Amicacina + tigeciclina + azitromicina Paciente 3:	400mg, 1x/dia, via oral, por 14 dias. Depois, 200mg, 3x/semana, por 6 meses	Paciente 1: Amicacina 7 mg/kg, 5x/semana, via endovenosa + tigeciclina 25 a 50mg/dia, via endovenosa + linezolida 300 a 600mg/dia, via oral Tempo de tratamento: no mínimo 6 meses	Melhora clínica (durante 6 meses): no geral, houve uma melhora modesta dos sintomas, com diminuição de tosse e produção de expectoração, aumento dos níveis de energia e/ou	Não reportado

Autor, ano, país, tipo de estudo	Amostra, sexo, idade	Espécie de micobactérias	Local e características da infecção	Casos Refratários	Tratamento anterior à bedaquilina e posologia	Posologia da bedaquilina	Antimicrobiano(s) utilizado em associação à bedaquilina e posologia	Resultado dos desfechos de eficácia ou efetividade da bedaquilina	Resultado dos desfechos de segurança
	<p>Masculino, 31 anos</p> <p>Paciente 3: Feminino, 64 anos</p> <p>Paciente 4: Feminino, 65 anos</p>		<p>positivas persistentes para <i>Mycobacterium abscessus</i> e anormalidades radiográficas do tipo nodular ou cavitária.</p>		<p>Amicacina + claritromicina + moxifloxacino + azitromicina + doxiciclina</p> <p>Paciente 4: Amicacina + linezolida + levofloxacino</p> <p>Dosagem e via de administração: não informadas</p> <p>Tempo de tratamento: Não informado</p>		<p>Paciente 2: Amicacina 7 mg/kg, 5x/semana, via endovenosa + tigeciclina 25 a 50mg/dia, via endovenosa + azitromicina (250 a 500mg/dia, via oral + moxifloxacino (dosagem e via de administração não informadas)</p> <p>Tempo de tratamento: no mínimo 6 meses</p> <p>Paciente 3: Amicacina 7 mg/kg, 5x/semana, via endovenosa + claritromicina (dosagem e via de administração não informadas) + moxifloxacino (dosagem e via de administração não informadas) + azitromicina 250 a 500mg/dia, via oral + doxiciclina (via oral, dosagem não informada) + tigeciclina 25 a 50mg/dia, via endovenosa</p> <p>Tempo de tratamento: no mínimo 6 meses</p> <p>Paciente 4:</p>	<p>estabilização do peso.</p> <p>Análise semi-quantitativa de cultura de escarro (em 6 meses): os resultados variaram ao longo dos meses e entre os pacientes.</p> <p>Paciente 1: Iniciou com média de crescimento sólido de ≥ 300 colônias, no 5° mês apresentava entre 50 a 99 colônias e no 6° mês 100-199 colônias</p> <p>Paciente 2: Iniciou com média de crescimento sólido de 50-99 colônias, no 5° mês apresentava 16 colônias e no 6° mês 200 a 299 colônias</p> <p>Paciente 3: Iniciou com média de crescimento sólido de ≥ 300 colônias, no 5° mês não apresentava crescimento de</p>	

Autor, ano, país, tipo de estudo	Amostra, sexo, idade	Espécie de micobactérias	Local e características da infecção	Casos Refratários	Tratamento anterior à bedaquilina e posologia	Posologia da bedaquilina	Antimicrobiano(s) utilizado em associação à bedaquilina e posologia	Resultado dos desfechos de eficácia ou efetividade da bedaquilina	Resultado dos desfechos de segurança
							Amicacina 7 mg/kg, 5x/semana, via endovenosa + linezolida 300 a 600mg/dia, via oral + levofloxacino (dosagem e via de administração não informada) + imipenen 500 a 1000mg, 2x/dia, via oral Tempo de tratamento: no mínimo 6 meses	bactérias e no 6º mês 32 colônias Paciente 4: Iniciou com média de crescimento sólido de ≥ 300 colônias e manteve esse resultado ao longo dos 6 meses, sem alteração	

*Terapia bacteriófaga ou terapia com fagos: vírus que naturalmente atacam bactérias e apresentam a função de infectar e matar hospedeiros bacterianos.

Avaliação da qualidade metodológica

Esta revisão incluiu quatro estudos com delineamento de relato de casos [15-18] e somente um estudo com o delineamento de série de caso [19]. De acordo com as avaliações de qualidade realizadas pelos instrumentos adequados para cada delineamento, previamente citados, observou-se que no estudo de Zhang et al [18], o histórico do paciente não foi claramente descrito e apresentado como uma linha do tempo, os efeitos adversos ou eventos inesperados não foram identificados e descritos, além de não ter fornecido lições-chaves aprendidas; três dos quatro estudos não tiveram sua intervenção ou procedimentos de tratamento claramente descritos [15,16,18]; e dois estudos não descreveram claramente a condição clínica pós-intervenção [16, 18] (**Figura 1**).

Em relação à única série de caso incluída [19], observou-se pela sua avaliação metodológica que não apresentou a inclusão completa de participantes, uma vez que foram incluídos apenas os pacientes que tiveram condições financeiras de obter a bedaquilina. A análise estatística não foi realizada, pois trata-se de análises semiquantitativas relacionadas a cultura de escarro, crescimento de colônias e melhora dos sintomas. Os demais critérios da ferramenta de avaliação foram atendidos (**Figura 2**). As avaliações de qualidade metodológica podem ser observadas em detalhes nos **Quadros 4 e 5**.

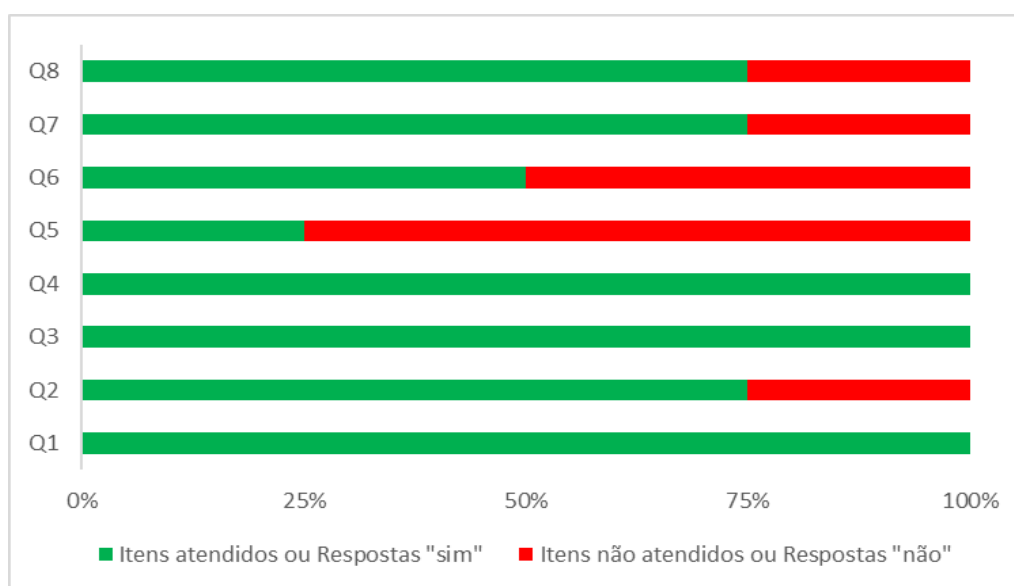


Figura 1. Porcentagem de respostas por pergunta da ferramenta JBI para relato de caso.

Fonte: Elaboração própria.

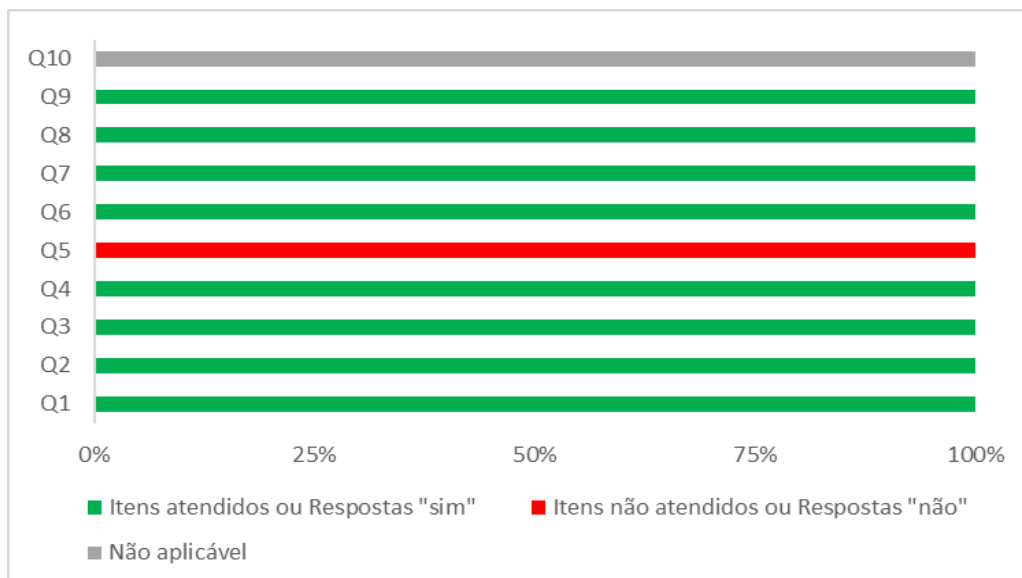


Figura 2. Porcentagem de respostas por pergunta da ferramenta JBI para série de casos

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 4 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos com delineamento de relato de caso (n=4).

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Itens atendidos
Eber et al., 2020 [17]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8 de 8
Emmerson et al., 2021 [16]	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	6 de 8
Little et al., 2022 [15]	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7 de 8
Zhang et al., 2018 [18]	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	3 de 8

Tradução livre não oficial: Instrumento (*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*) [13]: 1. As características demográficas dos pacientes foram descritas claramente? 2. O histórico do paciente foi claramente descrito e apresentado como uma linha do tempo? 3. As atuais condições clínicas dos pacientes foram descritas claramente? 4. Os métodos de avaliação ou testes diagnósticos foram descritos claramente? 5. A intervenção ou procedimento foram descritos claramente? 6. A condição de pós-intervenção clínica foi claramente descrita? 7. Os efeitos adversos (danos) ou eventos inesperados foram identificados e descritos? 8. O relato de caso fornece "lições aprendidas" (*takeaway lessons*)?

Quadro 5 - Avaliação da qualidade metodológica do estudo com delineamento de série de casos (n=1).

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Itens atendidos
Phillely et al., 2015 [19]	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não se aplica	9 de 10

Tradução livre não oficial: Instrumento (*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*) [14]: 1. Havia critérios claros para inclusão na série de casos? 2. A condição foi medida em um padrão, confiável para todos os participantes incluídos na série de casos? 3. Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos? 4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes? 5. A série de casos teve a inclusão completa de participantes? 6. Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo? 7. Houve relato claro de informações clínicas dos participantes? 8. Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados? 9. Houve um relato claro das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) apresentados? 10. A análise estatística foi apropriada?

DISCUSSÃO

Esta Revisão Rápida identificou 4 relatos de casos e 1 uma série de casos envolvendo o uso de bedaquilina em associação a outros antimicrobianos para tratamento das micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido. Cerca de 60% dos estudos incluídos descreviam infecções pela *Mycobacterium abscessus*, 20% de *Mycobacterium chelonae* e 20% de *Mycobacterium fortuitum*. As infecções provocadas por esses microrganismos apresentaram-se de formas distintas, em diferentes locais de acometimento, com esquemas antimicrobianos divergentes, incluindo a bedaquilina.

A maioria dos estudos não relatou a posologia empregada e as associações utilizadas não seguiram nenhum padrão de semelhança [15-19]. Apesar dessas diferenças que impossibilitaram comparações para corroborar ou diferir os achados, os desfechos de efetividade para a bedaquilina foram favoráveis. Tais resultados foram provenientes de estudos com pequeno número de participantes, com delineamentos observacionais e qualidade metodológica ou grau de confiança variável.

Estudos *in vitro* mostram que a bedaquilina tem atividade bacteriostática no crescimento de *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* e atividade bactericida para algumas espécies como *Mycobacterium fortuitum* [20, 21]. Contudo, a bula do medicamento, comercialmente denominada SIRTURO®, afirma claramente que a segurança e eficácia para o tratamento de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas não foram estabelecidas e, portanto, não são recomendadas nestes casos [22].

Dados de mundo real são poucos e incertos sobre o uso de bedaquilina como agente promissor no tratamento de infecções provocadas por micobactérias não tuberculosas, de crescimento rápido. Na presente Revisão Rápida, os esquemas de tratamento propostos foram diversos, as classes e os números de antimicrobianos utilizados diferiram amplamente, com administração via oral e via parenteral e, portanto, são difíceis de guiar decisões clínicas [15-19]. A dose prescrita de bedaquilina, relatada em apenas dois estudos [17,19], foi semelhante a dose utilizada para tratamento de pacientes adultos com tuberculose multirresistente a outras drogas [22].

Apenas dois estudos incluíram pacientes refratários [15,19], os quais estavam utilizando outros medicamentos, por períodos prolongados, com mínima ou nenhuma resposta clínica. Philley et al. (2015) sugerem que é possível que esses pacientes tenham desenvolvido resistência cruzada à bedaquilina, antes mesmo de apresentar qualquer benefício clínico ou microbiológico. A resistência para micobactérias não tuberculosas ainda não foi totalmente elucidada, porém tais espécies geralmente são resistentes a múltiplos antimicrobianos [15, 23], pois frequentemente não respondem a primeira linha de tratamento, e podem ser naturalmente (sem terapêutica antimicrobiana prévia) ou secundariamente resistentes (após tratamento com outros antimicrobianos) [17, 19].

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicaram diretrizes provisórias para instituir a administração da bedaquilina no manejo de indivíduos com tuberculose multirresistente [24]. De acordo com as recomendações, a bedaquilina seria o primeiro medicamento oral para otimizar os desfechos do tratamento e, concomitantemente, minimizar a toxicidade dos medicamentos injetáveis. A África do Sul foi o primeiro país a incluir o medicamento no tratamento contra tuberculose multirresistente a medicamentos e, hoje, mais de 109 países a utilizam para esses casos [25]. No que concerne as infecções causadas por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, atualmente, a maioria dos estudos identificados na literatura determinam a atividade *in vitro* da bedaquilina, tornando-se necessário ampliar o conhecimento das opções terapêuticas e possibilidades futuras para o desenvolvimento de um arsenal terapêutico, incluindo este medicamento [26-29].

Em 2020, a bedaquilina foi aprovada no Brasil como parte do tratamento para tuberculose resistente a múltiplas drogas, porém trata-se de um medicamento oneroso que provoca um gasto incremental importante. De acordo com a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), a aprovação baseou-se nos resultados de estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, que mostraram melhora clínica nos pacientes tratados com a droga [30].

Atualmente, para o tratamento das micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido não foram identificados ensaios clínicos realizados e/ou em andamento no Brasil e no mundo avaliando a eficácia e segurança da bedaquilina para esses tipos de infecções. As escolhas de tratamento e recomendações são baseadas em estudos frágeis com baixo rigor metodológico, como relato e série de casos, ou em experiências/opiniões de especialistas, ou extrapolações [17,21]. Assim, o guia de recomendações para diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil não prevê o uso dessa medicação [2], embora tenham aparecido solicitações para esses casos.

Ademais, a bedaquilina é um medicamento de alto valor unitário (cerca de 340 dólares para tratamento de uma pessoa por 6 meses), com riscos de possíveis reações adversas graves e toxicidade já documentadas na literatura [30]. Dessa forma, existe a necessidade de monitoramento mais próximo e especializado dos pacientes, devido às incertezas acerca da posologia, efetividade e segurança do medicamento no mundo real.

► CONSIDERAÇÕES PARA A PRÁTICA

Existem poucos estudos que avaliaram o uso de bedaquilina para tratamento de micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido. A maioria dos estudos identificados na ampla busca realizada na literatura foram *in vitro*. A temática “eficácia e a segurança da bedaquilina na composição de esquemas de tratamento para micobactérias de crescimento rápido” apresenta lacuna de pesquisa importante, portanto, sendo limitada

para subsidiar a tomada de decisão clínica. Apesar disso, foi possível identificar alguns pontos em comum entre os estudos incluídos na presente Revisão Sistemática Rápida como:

- A bedaquilina associada a outros antimicrobianos apresentou-se de forma efetiva para o tratamento das micobactérias de crescimento rápido, no entanto, os resultados foram provenientes de delineamentos pouco robustos (relatos de casos e série de casos);
- As posologias utilizadas para bedaquilina não foram bem definidas para as condições avaliadas e não houve uma padronização nas terapêuticas adotadas;
- As associações de bedaquilina e outros antimicrobianos foram heterogêneas nos estudos disponíveis; Dados sobre resistência e segurança (óbito e desenvolvimento de morbidades) não foram atrelados ao uso da bedaquilina nos estudos incluídos;
- É preciso avaliar com cautela o custo efetividade do uso da bedaquilina nos tratamentos de infecções por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, a fim de ponderar os custos do medicamento relacionados aos desfechos de saúde, e impacto orçamentário para avaliar o custo da adoção dessa tecnologia no sistema de saúde;
- Necessidade de realizar estudos, com alto grau de confiança (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte), para avaliar os desfechos de eficácia e segurança do uso da bedaquilina no tratamento de pessoas com infecções por micobactérias de crescimento rápido. Ademais, é uma temática importante para vigilância em saúde, pois tais patógenos podem causar uma infinidade de doenças, incluindo infecções pós-traumáticas, as quais diferem em severidade e importância para a saúde pública.

► LIMITAÇÕES

Com o objetivo de fornecer respostas em tempo oportuno para a tomada de decisão, as Revisões Sistemáticas Rápidas podem ser realizadas utilizando adaptações metodológicas em relação ao padrão de execução de uma revisão sistemática [3,4]. Nesta revisão, não foi realizada leitura em duplicidade durante a seleção (triagem e elegibilidade de textos completos), tampouco a extração dos dados foi feita em duplicidade. Assim, existe a possibilidade de perda de estudos ou inconsistências no relato dos achados.

Poucos estudos atenderam a pergunta de pesquisa e um número reduzido de pacientes foram incluídos nos estudos selecionados. Os delineamentos eram frágeis, com qualidade metodológica variável, e se limitaram a descrição individual de um caso (relato de caso) ou a descrição de uma série de pacientes (série de casos) e, portanto, não permitem determinar o efeito causal de uma terapia sobre um desfecho.

Outro ponto que vale ser mencionado é a heterogeneidade dos resultados em relação à: associações de antimicrobianos, dosagens utilizadas, espécies de micobactérias e local da infecção. De forma geral, os

estudos não trouxeram detalhamento sobre a melhora do quadro clínico dos pacientes. Apesar da bedaquilina se mostrar um agente promissor, essas incertezas limitam a interpretação dos resultados encontrados, devendo-se interpretá-los com cautela em relação à sua aplicabilidade no direcionamento da tomada de decisão.

► CONCLUSÃO

Existem incertezas quanto a eficácia e segurança da bedaquilina, especialmente em relação as micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido. As evidências identificadas acerca dessa temática apresentam limitações metodológicas importantes, que geram a necessidade do desenvolvimento de estudos robustos com alto grau de confiança, a fim de obter melhores evidências para auxiliar na tomada de decisão quanto ao uso desse medicamento para as infecções supracitadas.

Este estudo tem caráter meramente informativo e não representa recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão em epígrafe.

► REFERÊNCIAS

- [1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Sirturo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=sirturo>
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_diagnostico
- [3] Tricco AC, Langlois EV, Straus SE (eds.). Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva: World Health Organization; 2017.

- [4] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Rapid Response Reference Lists and Summary of Abstracts Reports Process. CADTH; 2015.
- [5] Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L (2020). Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nature Reviews. Microbiology*, 18(7), 392–407. doi:10.1038/s41579-020-0331-1
- [6] Gonzalez-Santiago TM, Drage LA (2015). Nontuberculous mycobacteria: Skin and soft tissue infections. *Dermatologic Clinics*, 33(3), 563–577. doi: 10.1016/j.det.2015.03.017
- [7] Strnad L, Winthrop KL (2018). Treatment of *Mycobacterium abscessus* complex. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 39(3), 362–376. doi:10.1055/s-0038-1651494
- [8] Hammond SE, Jaller, JA Joumblat N, Kirsner RS, Salgado CJ. (2018). Response to comment on *Mycobacterium chelonae* infection of the buttocks secondary to lipofilling: A case report and review of the literature. *Aesthetic Plastic Surgery*, 42(2), 611–612. doi:10.1007/s00266-017-1042-5
- [9] Bouchentouf R (2018). *Mycobacterium fortuitum* infection associated with achalasia. *La Tunisie Medicale*, 96(5), 311–313.
- [10] Khoshnood S, Goudarzi M, Taki E, Darbandi A, Kouhsari E, Heidary M, et al. (2021). Bedaquiline: Current status and future perspectives. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 48–59. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.017.
- [11] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.*, 6(7).
- [12] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. (2016). Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5:210.
- [13] Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Critical appraisal checklist for case reports. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020 [Internet]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>
- [14] Munn Z, Barker T, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E (2020). Methodological quality of case series studies, *JBI Evidence Synthesis*, doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099.

Estudos incluídos

- [15] Little JS, Dedrick RM, Freeman KG, Cristinziano M, Smith BE, Benson CA, Jhaveri TA, Baden LR, Solomon D A, Hatfull, GF. (2022). Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *Nature Communications*, 13(1), 2313. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29689-4>
- [16] Emerson CP, Brecount H, Quintero D, Greif DN, Jose J, Kaplan L. (2021). *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* infection secondary to traumatic anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Brazilian Journal of Case Reports*, 1(4), 22–30. <https://doi.org/10.52600/2763-583x.bjcr.2021.1.4.22-30>
- [17] Erber J, Weidlich S, Tschaikowsky T, Rothe K, Schmid RM, Schneider J, Spinner CD (2020). Successful bedaquiline-containing antimycobacterial treatment in post-traumatic skin and soft-tissue infection by *Mycobacterium fortuitum* complex: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 365. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05075-7>
- [18] Zhang Z, Su WY, Owler PBK (2018). Disseminated *Mycobacterium abscessus* infection with spondylodiscitis of thoracic spine. *Journal of Surgical Case Reports*, 6: 1-5. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjy141>
- [19] Philley JV, Wallace Jr RJ, Benwill JL, Taskar V, Brown-Elliott BA, Thakkar F, Aksamit TR, Griffith DE. (2015). Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous *Mycobacterium* lung disease. *Chest*, 148(2), 499–506. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2764>

Discussão

- [20] Pang Y, Zheng H, Tan Y, Song Y, Zhao Y. (2017). *In Vitro* Activity of Bedaquiline contra *Mycobacterias* não intuberculosa na China. *Agentes antimicrob chemother*, 24;61(5): e02627-16. doi: 10.1128/AAC.02627-16
- [21] Alffenaar JW, Märtsen AG, Heysell SK, Cho JG, Patanwala A, Burch G, Kim HY, Sturkenboom MGG, Byrne A, Marriott D, Sandaradura I, Tiberi S, Sintchenko V, Srivastava S, Peloquin CA (2021). Therapeutic Drug Monitoring in Non-Tuberculosis *Mycobacterium* Infections. *Clin Pharmacokinet*, 60(6):711-725. doi: 10.1007/s40262-021-01000-6
- [22] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Consultas. Sirturo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=sirturo>
- [23] Shen Y, Wang X, Jin J, Wu J, Zhang X, Chen J, Zhang W (2018). *In Vitro* Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium fortuitum* Isolates to 30 Antibiotics. *Biomed Res Int*, 2018:4902941. doi: 10.1155/2018/4902941

- [24] Field SK (2015). Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis.*, 6(4):170-84. doi: 10.1177/2040622315582325
- [25] World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneve: WHO; 2009. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>
- [26] Ruth MM, Sangen JJN, Remmers K, Pennings LJ, Svensson E, Aarnoutse RE, Zweijpfening SMH, Hoefsloot W, Kuipers S, Magis-Escurra C, Wertheim HFL, Van Ingen J (2019). A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.*, 74(4):935-943. doi: 10.1093/jac/dky526
- [27] Yu X, Gao X, Li C, Luo J, Wen S, Zhang T, Ma Y, Dong L, Wang F, Huang H (2019). In Vitro Activities of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother.*, 63(8): e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19
- [28] Kim DH, Jhun BW, Moon SM, Kim SY, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, Lee NY, Shin SJ, Daley CL, Koh WJ (2019). In Vitro Activity of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.*, 63(8): e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19
- [29] Martins O, Lee J, Kaushik A, Ammerman NC, Dooley KE, Nuermberger EL (2021). In Vitro Activity of Bedaquiline and Imipenem against Actively Growing, Nutrient-Starved, and Intracellular Mycobacterium abscessus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 65(12):e0154521. doi: 10.1128/AAC.01545-21
- [30] Brasil. Ministério da Saúde. Bedaquilina para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Bedaquilina_TB_RR_MDR_XDR_546_2020_final.pdf

CITAÇÃO

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação Geral de Evidências em Saúde. Protocolo de Revisão Rápida sobre eficácia e segurança do uso do medicamento bedaquilina nos esquemas de tratamento das infecções causadas por micobactérias de crescimento rápido. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

► SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação-Geral de Evidências em Saúde (CGEvi/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão e a formulação de políticas em saúde por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e do fomento a pesquisas secundárias.

► ELABORAÇÃO

Núcleo de Evidências: Izabela Fulone, Sarah dos Santos Conceição, Camille Cristine Gomes Togo, Cinthia Gabriel Meireles, Isabela Toledo e Roberta Borges

Coordenação-Geral de Evidências em Saúde: Daniela Fortunato, Marina Marinho e Fernanda Serpa

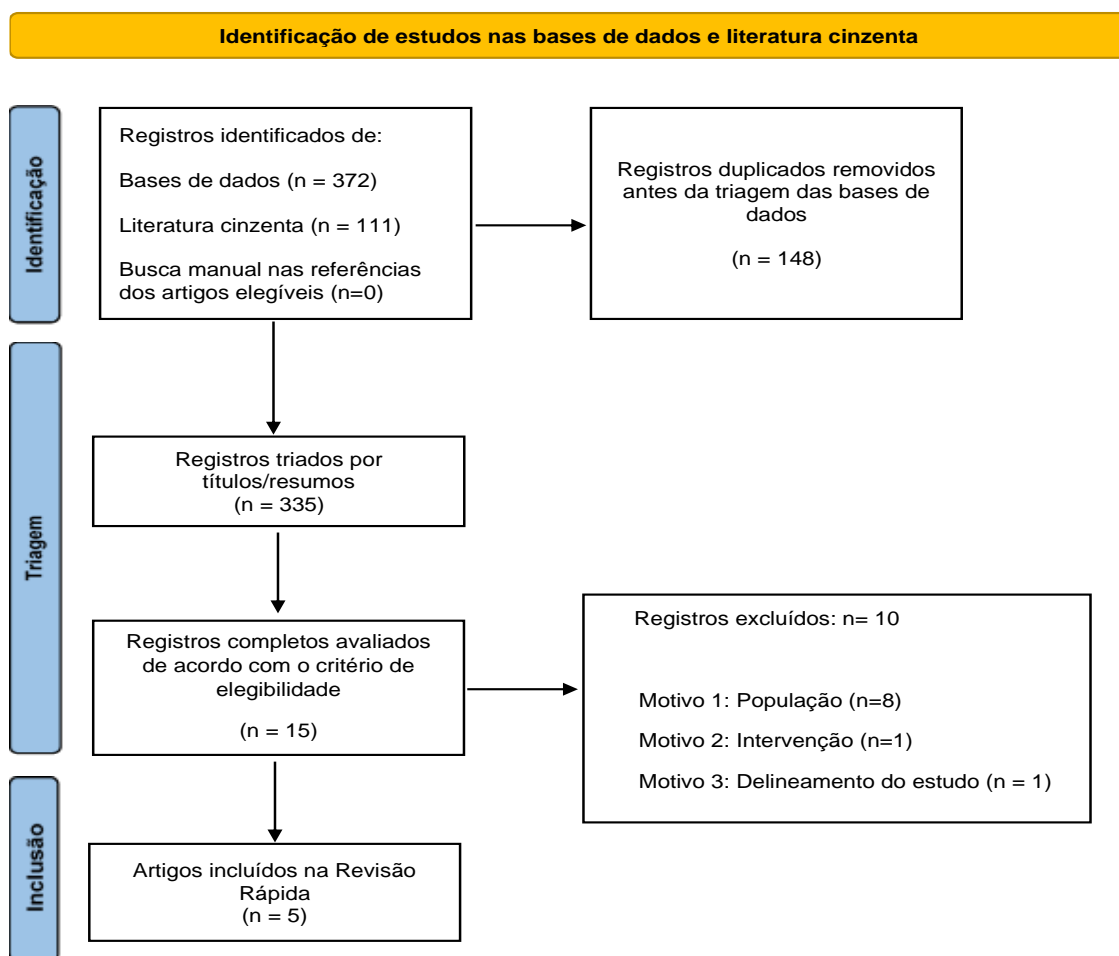
Departamento de Ciência e Tecnologia: Alessandra de Sá Earp Siqueira

Apêndice 1: Estratégias de busca (busca em 24/06/2022)

FONTES	TERMOS	Total
PubMed	<p>#1 "Nontuberculous Mycobacteria" [Mesh] OR "Nontuberculous Mycobacteria" OR "Atypical Mycobacterium" OR "Atypical Mycobacteria" OR "Nontuberculous Mycobacterium" OR "Non-Tuberculous Mycobacteria" OR "Mycobacterium Infections, Nontuberculous" [Mesh] OR "Nontuberculous Mycobacterium Infection" OR "Nontuberculous Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infection" OR "Mycobacterium abscessus Infection" OR "Mycobacterium abscessus Infections" OR "Mycobacterium abscessus" [Mesh] OR "Mycobacteroides abscessus" OR "Mycobacterium abscessus Complex" OR "Mycobacterium chelonae" [Mesh] OR "Mycobacterium chelonae" OR "Mycobacterium fortuitum" [Mesh] OR "Fast-Growing Mycobacteria" OR "rapid-growing mycobacteria" OR "nontuberculous mycobacteria disease"</p> <p>#2 "bedaquiline" [Supplementary Concept] OR (1R,2S)-1-(6-bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-(3-fluorophenyl)-1-phenyl-butan-2-ol OR R207910 OR TMC207 OR AIDS222088 OR AIDS-222089 OR "bedaquiline fumarate" OR bedaquiline</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	94
Embase	<p>#1 'atypical mycobacterium'/exp OR 'atypic mycobacteria' OR 'atypic mycobacterium' OR 'atypical mycobacteria' OR 'mycobacteria other than tuberculosis' OR 'non-tuberculous mycobacteria' OR 'non-tuberculous mycobacterium' OR 'nontuberculous mycobacteria' OR 'nontuberculous mycobacterium'</p> <p>#2 'atypical mycobacteriosis'/exp OR 'atypical mycobacterial infection' OR 'atypical mycobacterium infection' OR 'atypical mycobacterium infections' OR 'nontuberculous mycobacterium infection' OR 'nontuberculous mycobacterium infections'</p> <p>#3 'mycobacterium abscessus'/exp OR 'mycobacteroides abscessus' OR 'mycobacterium abscessus complex'</p> <p>#4 'mycobacterium chelonae'/exp OR 'mycobacterium chelonae'</p> <p>#5 'mycobacterium fortuitum'/exp</p> <p>#6 'fast-growing mycobacteria' OR 'rapid-growing mycobacteria' OR 'nontuberculous mycobacteria disease'</p> <p>#7 'bedaquiline'/exp OR tmc207 OR aids222088 OR 'aids 222089' OR 'bedaquiline fumarate'</p> <p>#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</p> <p>#9 #8 AND #7 AND [embase]/lim</p>	171

BVS	(bedaquiline OR bedaquilina) AND ("Mycobacterium abscessus" OR "Complexo de Mycobacterium abscessus" OR "Complejo Mycobacterium abscessus" OR "nontuberculous mycobacteria" OR "micobactérias não tuberculosas")	36
Cochrane Library	<p>#1 TMC207 OR AIDS222088 OR AIDS-222089 OR "bedaquiline fumarate" OR bedaquiline OR bedaquilina</p> <p>#2 Mesh descriptor: [Nontuberculous Mycobacteria] explode all trees</p> <p>#3 Mesh descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees</p> <p>#4 Mesh descriptor: [Mycobacterium abscessus] explode all trees</p> <p>#5 Mesh descriptor: [Mycobacterium chelonae] explode all trees</p> <p>#6 Mesh descriptor: [Mycobacterium fortuitum] explode all trees</p> <p>#7 "Nontuberculous Mycobacteria" OR "Atypical Mycobacterium" OR "Atypical Mycobacteria" OR "Nontuberculous Mycobacterium" OR "Non-Tuberculous Mycobacteria" OR "Mycobacterium Infections, Nontuberculous" OR "Nontuberculous Mycobacterium Infection" OR "Nontuberculous Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infection" OR "Mycobacterium abscessus Infection" OR "Mycobacterium abscessus Infections" OR "Mycobacterium abscessus" OR "Mycobacteroides abscessus" OR "Mycobacterium abscessus Complex" OR "Mycobacterium chelonae" OR "Mycobacterium chelonei" OR "Mycobacterium fortuitum" OR "Fast-Growing Mycobacteria" OR "rapid-growing mycobacteria" OR "nontuberculous mycobacteria disease"</p> <p>#8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #8 AND #1</p>	5
Epistemonikos	<p>("Nontuberculous Mycobacteria" OR "Nontuberculous Mycobacterium Infection" OR "Atypical Mycobacterium" OR "Mycobacterium abscessus" OR "Mycobacterium chelonae" OR "Mycobacterium fortuitum") AND bedaquiline</p> <p>Filtros: tittle/abstract</p>	3
Clinical Trials	<p>Condition: mycobacterium</p> <p>Other terms: bedaquiline</p>	63
Google Acadêmico	("Nontuberculous Mycobacterium" OR "Mycobacterium abscessus" OR "Mycobacterium chelonae" OR "Mycobacterium fortuitum") AND bedaquiline	100 primeiros hits
MedRxiv	"Nontuberculous Mycobacteria" AND bedaquiline	11
Total: 483		

Apêndice 2: Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.



Apêndice 3 – Lista de estudos excluídos e o motivo para exclusão

Estudos excluídos e motivo de exclusão	
População	
1.	Gao J, Pei Y, Yan X, Shi G, Li T, Gao M, Liu Y, Wang Y, Shu W, Li L, Pang Y. Emergence of nontuberculous mycobacteria infections during bedaquiline-containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis patients. <i>Int J Infect Dis.</i> 2020 Nov; 100:196-198. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.080
2.	NCT02354014. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination with Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB. Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014
3.	NCT02906007. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906007
4.	NCT03959566. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation. Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959566
5.	NCT04550832. PanACEA DElpazolid Dose-finding and Combination Development (DECODE). Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04550832
6.	NCT04545788. Randomized Controlled Multi-center Short Course Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis. Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545788
7.	NCT02589782. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s). Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782
8.	NCT05040126. Modified BPAL Regimen for Managing Pre-XDR TB and MDR (TI/NR) TB in India. Acesso em: 07 Jul 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05040126
Intervenção	
9.	Van Ingen, J., Ferro, B. E., Hoefsloot, W., Boeree, M. J., & van Soolingen, D. Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence. <i>Expert Review of Anti-Infective Therapy</i> , 2013; 11(10), 1065–1077. https://doi.org/10.1586/14787210.2013.830413
Delineamento do estudo	
10.	Lindman M, Dick T. Bedaquiline Eliminates Bactericidal Activity of β -Lactams against <i>Mycobacterium abscessus</i> . <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2019 Aug;63(8):e00827-19. DOI: 10.1128/aac.00827-19.