



# Esquemas terapêuticos com bedaquilina e tuberculose multirresistente: revisão sistemática e meta-análise

Hossein Hatami<sup>1</sup>, Giovanni Sotgiu<sup>2</sup>, Narjess Bostanghadiri<sup>3</sup>, Sahel Shafiee Dolat Abadi<sup>4</sup>, Bitā Mesgarpour<sup>5</sup>, Hossein Goudarzi<sup>4</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>6</sup>, Mohammad Javad Nasiri<sup>4</sup>

1. Department of Public Health, School of Public Health and Safety; Environmental and Occupational Hazards Control Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Unità di Epidemiologia Clinica e Statistica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia.
3. Department of Microbiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Public and International Affairs, National Institute for Medical Research Development – NIMAD – Tehran, Iran.
5. Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

Recebido: 22 setembro 2021.  
Aprovado: 30 outubro 2021.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa potencialmente fatal. Em 2020, a OMS estimou um total de 10 milhões de casos de tuberculose, 1.400.000 óbitos (com 208.000 óbitos entre pessoas vivendo com HIV) e 465.000 casos de tuberculose resistente.<sup>(1)</sup>

Nas últimas duas décadas, a epidemiologia global da resistência das micobactérias aos medicamentos se deteriorou, especialmente com o surgimento e disseminação da tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês *multidrug-resistant tuberculosis*) e da tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB, do inglês *extensively drug-resistant tuberculosis*).<sup>(1)</sup> A MDR-TB é causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a pelo menos isoniazida e rifampicina. A MDR-TB com resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha, isto é, canamicina, ampicacina e capreomicina, foi inicialmente denominada XDR-TB.<sup>(2)</sup> No entanto, a OMS recentemente modificou a definição de XDR-TB, concentrando-se na resistência aos medicamentos do grupo A, que incluem a bedaquilina.<sup>(3,4)</sup> A OMS também introduziu a definição

## RESUMO

**Objetivo:** A tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês *multidrug-resistant tuberculosis*) é uma doença infecciosa potencialmente fatal. O tratamento exige múltiplos agentes antimicrobianos usados durante longos períodos. O presente estudo buscou avaliar a taxa de sucesso de esquemas terapêuticos com bedaquilina em pacientes com MDR-TB. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos publicados até 15 de março de 2021. As taxas combinadas de sucesso do tratamento e os IC95% foram avaliados por meio do modelo de efeito fixo ou do modelo de efeitos aleatórios. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos para viés de publicação. **Resultados:** Por meio de buscas eletrônicas em bancos de dados, foram recuperados 2.679 artigos. Destes, 29 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 25 eram estudos observacionais (com um total de 3.536 pacientes) e 4 eram estudos experimentais (com um total de 440 pacientes). A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 74,7% (IC95%: 69,8-79,0) nos estudos observacionais e de 86,1% (IC95%: 76,8-92,1;  $p = 0,00$ ;  $I^2 = 75\%$ ) nos estudos experimentais. Não foram encontradas evidências de viés de publicação ( $p > 0,05$ ). **Conclusões:** Em pacientes com MDR-TB tratados com bedaquilina, as taxas de conversão da cultura e sucesso do tratamento são altas mesmo em casos de resistência extensa.

**Descritores:** Tuberculose; Resistência a Medicamentos; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Eficácia.

de pré-XDR-TB, isto é, cepas de MDR-TB com resistência adicional a fluoroquinolonas.<sup>(4)</sup>

Os desfechos do tratamento da MDR-TB são ruins; aproximadamente 50% dos pacientes obtêm êxito no tratamento. Um fator significativo que contribui para a falha do tratamento em muitos contextos é a falta de medicamentos eficazes para controlar a MDR-TB e a XDR-TB.<sup>(1)</sup> Além disso, o tratamento da MDR-TB é longo e caro. Numerosos esforços têm sido feitos para diminuir a duração do tratamento e criar medicamentos mais eficazes. Consequentemente, vários medicamentos novos para o tratamento da tuberculose têm sido avaliados, dentre os quais a linezolida e alguns medicamentos cujos mecanismos de ação são novos, tais como a bedaquilina e a delamanida.<sup>(5)</sup>

A OMS recomendou bedaquilina e delamanida para o tratamento de MDR-TB.<sup>(6)</sup> A bedaquilina, uma diarilquinolina que inibe a ATP sintase micobacteriana, é o primeiro tuberculostático em 40 anos a ser aprovado para pacientes com MDR-TB.<sup>(7-9)</sup>

As diretrizes de 2018 da OMS recomendam a bedaquilina como o primeiro medicamento em um esquema terapêutico

## Endereço para correspondência:

Mohammad Javad Nasiri. Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Arabi Avenue, Daneshjoo Blvd, Velenjak, 19839-63113, Tehran, Iran. Tel.: 98 21 22 43 25 56. E-mail: mj.nasiri@hotmail.com ou Giovanni Battista Migliori. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS, Via Roncaccio 16, 21049, Tradate, Italia. Tel.: 39 0331 829404. E-mail: gbmigliori@fsm.it

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Departamento de Pesquisa da Escola de Medicina da *Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, Teerã, Irã (Processo n. 31141).

totalmente oral projetado para maximizar os desfechos do tratamento e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade dos agentes injetáveis.<sup>(6)</sup>

Nos últimos anos, diversos estudos avaliaram a eficácia da bedaquilina.<sup>(3,10,11)</sup> No entanto, ainda não foi realizada uma análise abrangente. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de sucesso de esquemas terapêuticos com bedaquilina em pacientes com MDR-TB.

## MÉTODOS

### Estratégia de busca

Nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE e *Cochrane Library*, foram realizadas buscas de estudos publicados até 15 de março de 2021 a respeito da eficácia de esquemas terapêuticos individualizados com bedaquilina em pacientes com MDR-TB/XDR-TB confirmada por cultura e teste de sensibilidade a medicamentos. Os termos de busca foram os seguintes: ((*tuberculosis*(Title/Abstract)) AND (*bedaquiline*(Title/Abstract)) AND (*efficacy*(Title/Abstract) OR *effectiveness*(Title/Abstract))). Somente estudos escritos em inglês foram selecionados. O presente estudo foi realizado e relatado em conformidade com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.<sup>(12)</sup>

### Seleção de estudos

Os registros encontrados por meio das buscas nos bancos de dados foram mesclados, e as duplicatas foram removidas por meio do programa EndNote X7 (Thomson Reuters, Toronto, ON, Canadá). Dois revisores independentes avaliaram os registros por título/resumo e texto integral a fim de excluir aqueles que não se relacionavam com o tema do estudo. Os estudos incluídos preencheram os seguintes critérios: (i) pacientes com diagnóstico de MDR-TB baseado nos critérios da OMS<sup>(1)</sup>; (ii) pacientes tratados com esquemas que incluíssem a bedaquilina; (iii) sucesso do tratamento (isto é, conversão da cultura). Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, revisões, estudos experimentais com modelos animais e artigos que descrevessem pacientes com tuberculose recrutados sem diagnóstico bacteriológico confirmado.

A definição de pré-XDR-TB foi tuberculose causada por cepas de *M. tuberculosis* que se encaixassem na definição de MDR-TB/tuberculose resistente à rifampicina e que também fossem resistentes a qualquer fluoroquinolona; a definição de XDR-TB foi tuberculose causada por cepas de *M. tuberculosis* que se encaixassem na definição de MDR-TB/tuberculose resistente à rifampicina e que também fossem resistentes a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um medicamento adicional do grupo A.<sup>(4)</sup>

Os desfechos do tratamento foram registrados em conformidade com definições adaptadas das diretrizes da OMS: sucesso do tratamento, cuja definição foi a combinação do número de pacientes curados e

de pacientes que completaram o tratamento; óbito, cuja definição foi morte por qualquer causa durante o tratamento; falha do tratamento, cuja definição foi tratamento malsucedido, evidenciado por culturas positivas ao término do tratamento.<sup>(13)</sup>

### Extração de dados

Dois revisores elaboraram um formulário de extração de dados e extraíram dados de todos os estudos elegíveis; as diferenças foram resolvidas por consenso. Foram extraídos os seguintes dados: nome do primeiro autor; ano de publicação; duração do estudo; tipo de estudo; país ou países onde o estudo foi realizado; número de pacientes com MDR-TB; idade dos pacientes; protocolos de tratamento (esquemas terapêuticos e duração do tratamento); histórico de HIV; dados demográficos; efeitos adversos; resistência a medicamentos; desfechos.

### Avaliação da qualidade

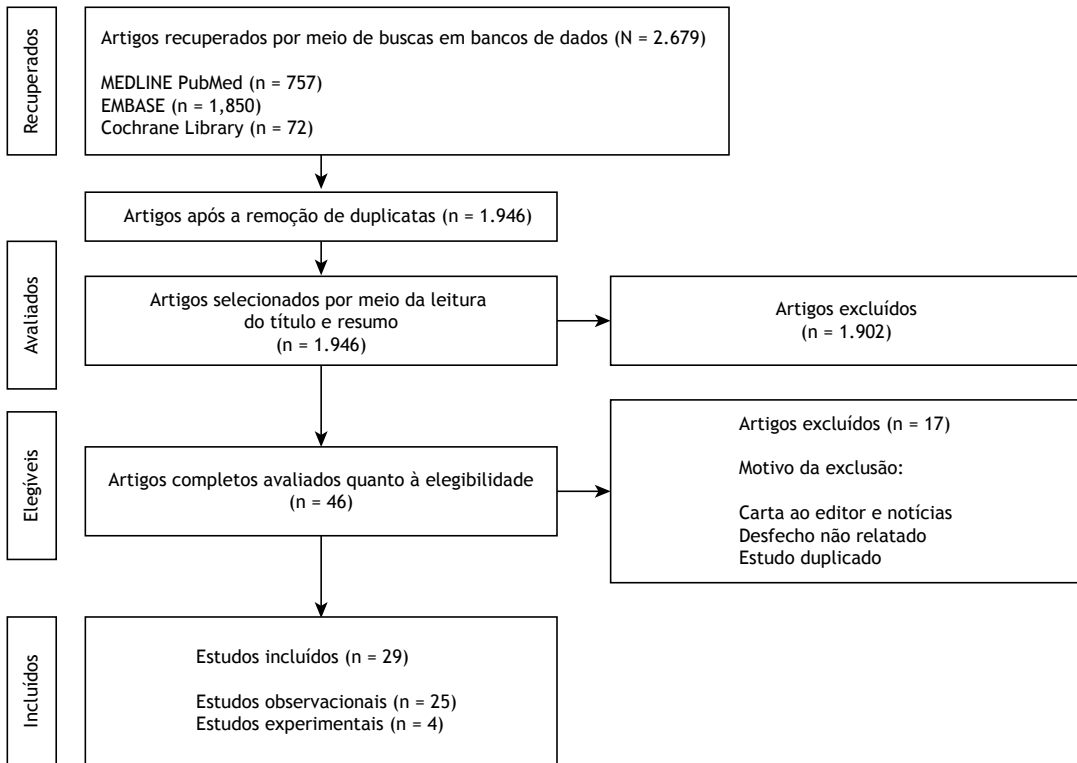
Dois revisores "cegos" avaliaram a qualidade dos estudos por meio de duas ferramentas de avaliação diferentes (listas de verificação): uma para estudos observacionais e outra para estudos experimentais.<sup>(14)</sup> Foram avaliados itens como população do estudo, medidas de exposições, fatores de confusão, extensão dos desfechos, dados de acompanhamento e análise estatística.

### Análise dos dados

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Comprehensive Meta-Analysis*, versão 2.0 (Biostat Inc., Englewood, NJ, EUA). A taxa combinada de sucesso com o IC95% foi avaliada por meio do modelo de efeitos aleatórios ou do modelo de efeito fixo. O modelo de efeitos aleatórios foi usado em virtude da heterogeneidade estimada dos verdadeiros tamanhos dos efeitos. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pelo coeficiente I<sup>2</sup>. As análises de subgrupos estratificadas por tipo de estudo e esquema terapêutico (esquema com bedaquilina, delamanida ou ambas) foram realizadas para minimizar a heterogeneidade. O viés de publicação foi avaliado estatisticamente por meio dos testes de Egger e de Begg e de gráficos de funil; valores de  $p < 0,05$  foram considerados indicativos de viés de publicação estatisticamente significativo, e a assimetria do gráfico de funil sugeriu a presença de viés.<sup>(15)</sup>

## RESULTADOS

O processo de seleção de artigos é apresentado na Figura 1. Foram encontrados 2.679 artigos por meio das buscas nos bancos de dados; após a remoção das duplicatas, foram avaliados o título e o resumo de 1.946 artigos. Destes, 44 preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para uma avaliação do texto integral. Após a avaliação do texto integral, foram selecionados 29 artigos. Os estudos<sup>(10,11,16-42)</sup> foram divididos em dois grupos:



**Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos para inclusão na revisão sistemática e meta-análise.

25 estudos observacionais, com um total de 3.536 pacientes, e 4 estudos experimentais, com um total de 440 pacientes (Tabela 1). O estudo mais antigo foi publicado em 2014, e os mais recentes, em 2021. A média de idade dos pacientes foi de 39,0 anos.

### Qualidade dos estudos incluídos

A lista de verificação de estudos observacionais<sup>(14)</sup> mostrou que os estudos observacionais incluídos apresentavam baixo risco de viés (Tabela 2). Por outro lado, a lista de verificação de estudos experimentais<sup>(14)</sup> mostrou que os estudos experimentais incluídos apresentavam um alto risco de viés no que tange à randomização, sigilo de alocação, designação dos participantes e cegamento dos avaliadores (Tabela 3).

### Desfechos nos estudos observacionais

A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 74,7% (IC95%: 69,8-79,0;  $I^2 = 86\%$ ; Figura 2). Não foram encontradas evidências de viés de publicação ( $p > 0,05$ ).

As taxas combinadas de óbito e falha do tratamento foram de 9,0% (IC95%: 6,8-12,0;  $I^2 = 75\%$ ) e 5,7% (IC95%: 3,6-8,9;  $I^2 = 85\%$ ), respectivamente.

### Desfechos nos estudos experimentais

A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 86,1% (IC95%: 76,8-92,1;  $p = 0,00$ ;  $I^2 = 75\%$ ; Figura 3). Não foram encontradas evidências de viés de publicação ( $p > 0,05$ ).

As taxas de mortalidade foram relatadas em 2 estudos, e a taxa combinada de óbito foi de 3,6%

(IC95%: 0,6-9,2). Apenas 1 estudo relatou a taxa de falha do tratamento, que foi de 1,8%.

### Efeitos adversos

Os principais eventos adversos potencialmente atribuíveis aos esquemas terapêuticos com bedaquilina foram sintomas gastrointestinais (15,3%), neuropatia periférica (13,8%) e distúrbios hematológicos (13,6%; Tabela 4). Embora houvesse informações limitadas a respeito de quantos pacientes interromperam o tratamento com bedaquilina em virtude de aumento do intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia, 283 de 2.611 pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QT corrigido (taxa combinada: 10,4%).

### Análise de subgrupos

A Tabela 5 mostra a análise de subgrupos dos estudos com base no esquema terapêutico e tipo de estudo. A taxa de sucesso do tratamento em pacientes que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina foi de 74,5%. Em pacientes que receberam tratamento com bedaquilina e delamanida, a taxa de sucesso do tratamento foi de 73,9%. As taxas de sucesso do tratamento nos estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise foram de 74,7% e 86,1%, respectivamente.

## DISCUSSÃO

O tratamento da tuberculose resistente a medicamentos tem limitações graves, tais como resistência extensa que limita o número de medicamentos eficazes, alto risco de eventos adversos e alta taxa de falha do

**Tabela 1.** Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/mediana da idade	HIV +, n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa	N. de pacientes tratados com BDQ	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Sucesso do tratamento	Desfechos
Koiraia et al. <sup>(11)</sup>	2021	Multicêntrico	PC	39	27 (5,7)	329	MDR/XDR	383	Esquema recomendado pela OMS	6	284	11 25
Kwon et al. <sup>(16)</sup>	2021	Coreia do Sul	RC	49	0	19	Pré-XDR/XDR	28	DLM+LZD+CFZ+MEM/CLV+CYC	6	23	2 1
Shi et al. <sup>(17)</sup>	2021	China	RC	49,8	N/R	186	MDR Pré-XDR XDR	72 78 64	FLQs+LZD+CFZ+CYC	6	197	4 0
Gao et al. <sup>(18)</sup>	2021	China	RC	40	1 (0,6)	168	MDR Pré-XDR XDR	39 56 82	FLQs+LZD+CFZ+CYC	6	151	23 3
Banvaliya et al. <sup>(19)</sup>	2020	Índia	PC	31	N/R	110	Pré-XDR XDR	87 40	FLQs+LZD+CFZ	5,5	102	10 14
Kashongwe et al. <sup>(20)</sup>	2020	Congo	RC	32,4	3 (9,4)	23	Pré-XDR XDR	29 3	FLQs+LZD+CFZ+CYC	20	17	0 15
Das et al. <sup>(21)</sup>	2020	Índia	RC	Crianças/adolescentes	0	N/R	Pré-XDR/XDR	13	DLM+ LZD+CFZ	22	12 ou 13	N/R N/R
Lee et al. <sup>(22)</sup>	2020	Coreia do Sul	RC	49,8	1 (1,4)	49	MDR Pré-XDR XDR	13 41 20	DLM+FLQs+ LZD+CFZ+CYC	5,5	42	1 4
Kim et al. <sup>(23)</sup>	2020	Coreia do Sul	RC	33	9 (3,5)	254	MDR Pré-XDR XDR	159 51 44	AMGs+FLQs+LZD+CYC	6	139/225	35/225 15/225
Mase et al. <sup>(24)</sup>	2020	EUA	RC	43,5	1 (7)	5	MDR Pré-XDR XDR	7 4 3	Esquema recomendado pela OMS	5,5	12	N/R 1
Olayanju et al. <sup>(25)</sup>	2020	África do Sul	PC	33	42 (51)	40	MDR Pré-XDR XDR	5 10 67	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+TRD	6	52	N/R N/R
				34	22 (55)	29	MDR Pré-XDR XDR	6 15 19	DLM+AMGs+FLQs+LZD+CFZ+TRD	6	27	N/R N/R

Continua...▶

**Tabela 1.** Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/mediana da idade	HIV +, n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa tratada com BDQ	N. de pacientes	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Sucesso do tratamento	Desfechos	Falha do tratamento	Óbito
Salhotra et al. <sup>(26)</sup>	2020	Índia	PC	Variação: 18-50	8 (1,3)	600	MDR	524	AMGs+FLQs+CFZ	6	513	N/R	73	
							XDR	96						
Chesov et al. <sup>(27)</sup>	2020	Moldávia	RC	37	17 (14,9)	58	MDR	114	AMGs+FLQs+Cyc+PZA	6	63	31	10	
							XDR	43						
Kang et al. <sup>(28)</sup>	2020	Coreia do Sul	RC	51,7	0	55	Pré-XDR	47	AMGs+FLQs+LZD+Cyc	6	86	1	13	
							XDR	17						
							MDR	8						
Sarin et al. <sup>(29)</sup>	2019	Índia	PC	Variação: 21-33	0	N/R	MDR/Pré-XDR/XDR	42	DLJM+ FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	25	N/R	10	
							XDR	22						
Kempker et al. <sup>(30)</sup>	2019	EUA	PC	37,3	2 (3)	8	MDR/XDR	64	DLJM+AMGs+FLQs+LZD+Cyc	6	58	3	3	
							XDR	22						
Taune et al. <sup>(31)</sup>	2019	Nova Guiné	RC	39	1 (1,3)	33	MDR	55	FLQs+LZD+CFZ+Cyc+IMP	5,5	42	1	0	
							Pré-XDR/XDR	10						
Ferlazzo et al. <sup>(32)</sup>	2018	Armênia, Índia, África do Sul	RC	32,5	11 (39)	4	MDR	2	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+Cyc+PZA	6	72	N/R	5	
							Pré-XDR/XDR	12						
Hewison et al. <sup>(33)</sup>	2018	Armênia, Geórgia	RC	40,5	4 (4,8)	N/R	MDR	6	DLJM+ FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	48	6	10	
							Pré-XDR/XDR	36						
Ndjeka et al. <sup>(34)</sup>	2018	África do Sul	PC	34	134 (67)	N/R	MDR	40	FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	146	9	25	
							Pré-XDR/XDR	122						
Zhao et al. <sup>(35)</sup>	2018	África do Sul	RC	Variação: 35-49	110 (68)	N/R	MDR	162	FLQs+LZD+CFZ	6	111/146	7/119	11/145	
Kim et al. <sup>(36)</sup>	2018	Coreia do Sul	RC	52	N/R	N/R	MDR/Pré-XDR/XDR	39	FLQs+PZA+ETH+INH+ETM+TRD	5,6	24	N/R	N/R	

Continua...▶

**Tabela 1.** Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/mediana da idade	HIV +, n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa	N. de pacientes tratados com BDQ	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Sucesso do tratamento	Desfechos	Falha do tratamento	Óbito
Achar et al. <sup>(37)</sup>	2017	África do Sul, Tadjiquistão, Uzbequistão, Bielorrússia	PC	Crianças/adolescentes	0	N/R	Pré-XDR/XDR	23	FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	23	0	0	0
Guglielmetti et al. <sup>(38)</sup>	2017	França	RC	38	2 (4,4)	34	MDR/Pré-XDR/XDR	45	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+CYC+PZA+ETH+ETM	6	36	1	3	3
Borison et al. <sup>(10)</sup>	2017	Multicêntrico	RC	35	94 (22,1)	334	MDR/XDR	233 195	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+IMP	5,5	176/247	18/247	33/247	33/247
Conradie et al. <sup>(39)</sup>	2020	África do Sul	EC	35	56 (51)	N/R	MDR/XDR	38 71	LZD+PMD	6	98	2	7	7
Tweed et al. <sup>(40)</sup>	2019	África do Sul, Tanzânia, Uganda	EC	34	25 (42)	N/R	RR	60	FLQs+PZA+PMD	6	58	N/R	0	0
Pym et al. <sup>(41)</sup>	2016	Multicêntrico	EC	32	8 (4)	177	MDR/Pré-XDR/XDR	124 44 37	AMGs+FLQs+CYC+PZA+ETH	6	163	N/R	N/R	N/R
Diacon et al. <sup>(42)</sup>	2014	Multicêntrico	EC	32	5 (8)	N/R	MDR	66	AMGs+FLQs+CYC+PZA+ETH	6	52	N/R	N/R	N/R

PC: prospectivo de coorte; RC: retrospectivo de coorte; EC: ensaio clínico; BDQ: bedaquilina; DLM: delamanida; FLQs: fluoroquinolonas; LZD: linezolida; CFZ: clofazimina; CYC: cicloserina; AMGs: aminoglicosídeos; MEM/CLV: meropenem-clavulanato; TRD: terizidona; IMP: imipenem; ETH: etionamida; INHa: isoniazida em altas doses; ETM: etambutol; PZA: pirazinamida; PMD: pretomanida; MDR: *multidrug-resistant* (multirresistente); XDR: *extensively drug-resistant* (extensivamente resistente); RR: resistente à rifampicina; e N/R: não relatado.

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos na meta-análise.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Koirala et al. <sup>(11)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kwon et al. <sup>(16)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Shi et al. <sup>(17)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Gao et al. <sup>(18)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Barvaliya et al. <sup>(19)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kashongwe et al. <sup>(20)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Das et al. <sup>(21)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Lee et al. <sup>(22)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kim et al. <sup>(23)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Mase et al. <sup>(24)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Olayanju et al. <sup>(25)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Salhotra et al. <sup>(26)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Chesov et al. <sup>(27)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kang et al. <sup>(28)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sarin et al. <sup>(29)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kempker et al. <sup>(30)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taune et al. <sup>(31)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ferlazzo et al. <sup>(32)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hewison et al. <sup>(33)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ndjeka et al. <sup>(34)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Zhao et al. <sup>(35)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kim et al. <sup>(36)</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Achar et al. <sup>(37)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Guglielmetti et al. <sup>(38)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Borisov et al. <sup>(10)</sup>	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

1. Os dois grupos foram semelhantes e recrutados na mesma população?
2. As exposições foram medidas de forma semelhante de modo a designar pessoas para ambos os grupos (isto é, de indivíduos expostos e não expostos)?
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?
4. Foram identificados fatores de confusão?
5. Foram estabelecidas estratégias para lidar com os fatores de confusão?
6. Os grupos/participantes estavam sem o desfecho no início do estudo?
7. Os desfechos foram medidos de maneira válida e confiável?
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?
9. O acompanhamento foi completo e, caso não tenha sido, os motivos da perda de seguimento foram descritos e explorados?
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?
11. Foi usada uma análise estatística apropriada?

**Tabela 3.** Avaliação da qualidade dos estudos experimentais incluídos na meta-análise.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Conradie et al. <sup>(39)</sup>	Não	N/A	N/A	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Não
Tweed et al. <sup>(40)</sup>	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pym et al. <sup>(41)</sup>	Não	Não	N/A	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Não
Diacon et al. <sup>(42)</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

1. Foi usada randomização verdadeira para designar participantes para grupos de tratamento?
2. A alocação para os grupos de tratamento foi sigilosa?
3. Os grupos de tratamento eram semelhantes no início do estudo?
4. Os participantes estavam "cegos" a respeito de qual tratamento receberiam?
5. Os responsáveis por administrar o tratamento estavam "cegos" a respeito de qual tratamento administrariam?
6. Os avaliadores dos desfechos estavam "cegos" a respeito de qual tratamento os pacientes receberiam e os responsáveis pelo tratamento administrariam?
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?
8. O acompanhamento foi completo e, caso não tenha sido, as diferenças entre os grupos quanto ao acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?
9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram aleatoriamente alocados?
10. Os desfechos foram medidos da mesma maneira nos grupos de tratamento?
11. Os desfechos foram medidos de maneira confiável?
12. Foi usada uma análise estatística apropriada?
13. O desenho do ensaio foi apropriado e quaisquer desvios do desenho-padrão do ensaio clínico randomizado foram levados em conta na condução e análise do ensaio?

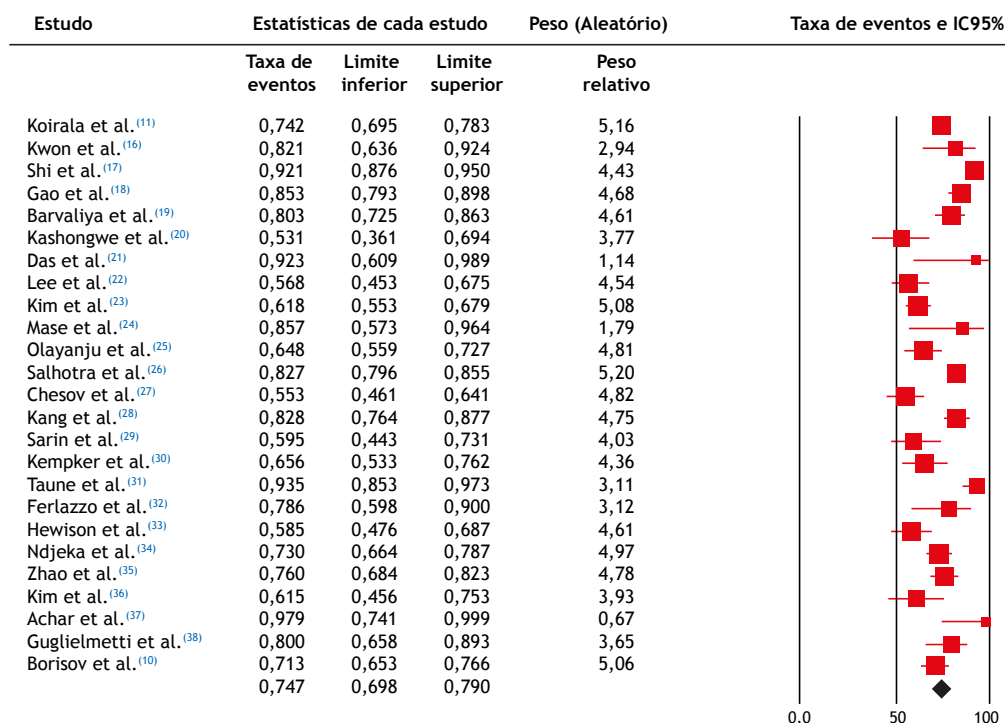


Figura 2. Taxa de sucesso do tratamento nos estudos observacionais incluídos na meta-análise.

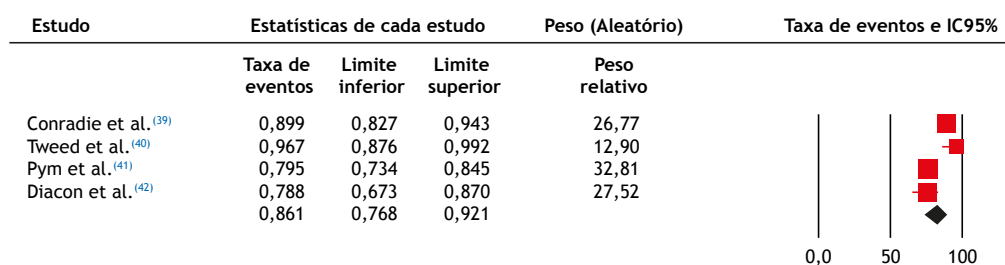


Figura 3. Taxa de sucesso do tratamento nos estudos experimentais incluídos na meta-análise.

tratamento. Em 2020, a OMS introduziu uma nova abordagem para o manejo da tuberculose resistente e uma nova classificação de medicamentos.<sup>(4)</sup> De acordo com as recomendações da OMS, a bedaquilina é o primeiro medicamento em um regime totalmente oral para otimizar os desfechos do tratamento e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos medicamentos injetáveis.<sup>(6)</sup> Embora alguns estudos tenham sido realizados com a bedaquilina e a delamanida para discutir seus benefícios e desvantagens, não foram recentemente publicadas revisões sistemáticas e meta-análises do tema.

No presente estudo, foram avaliados 2.679 artigos e então selecionados 29 estudos que relataram dados a respeito de 3.929 pacientes e descreveram os desfechos do tratamento com esquemas terapêuticos com bedaquilina. A taxa combinada de sucesso do tratamento com esquemas terapêuticos com bedaquilina foi de 74,7% nos estudos observacionais. Nos estudos experimentais, a taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 86,1%.

Estudos anteriores demonstraram que o acréscimo da bedaquilina aos esquemas terapêuticos reduz de maneira eficaz a tuberculose resistente.<sup>(10,43)</sup> No entanto, alguns estudos levantaram a questão de sua possível toxicidade, principalmente quando a delamanida e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT são prescritos no mesmo esquema terapêutico (fluoroquinolonas e clofazimina, por exemplo).<sup>(10,43)</sup>

Duas revisões sistemáticas anteriores a respeito da bedaquilina, uma publicada em 2016 e a outra, em 2018, incluíram um número pequeno de pacientes. Em uma revisão sistemática de 2 ensaios clínicos randomizados (publicados em 3 artigos) com 176 pacientes, não foram observadas diferenças entre a bedaquilina e placebo quanto à conversão da cultura.<sup>(44)</sup> Embora a estimativa pontual tenha mostrado uma melhora de 33% na taxa de resposta com o uso de bedaquilina vs. placebo, esse achado não foi estatisticamente significativo, em virtude do pequeno tamanho das amostras.<sup>(44)</sup>

Pontali et al. relataram uma taxa de conversão da cultura de escarro de 81,4% após 6 meses de



**Tabela 4.** Efeitos adversos nos estudos incluídos na meta-análise.

Autor	Prolongamento do QTc	Doença hepática/Enzimas hepáticas elevadas	Insuficiência renal/Aumento da creatinina	Neuropatia óptica/turva de visão	Perda auditiva	Distúrbios hematológicos (anemia, trombocitopenia, eosinofilia)	Sintomas gastrointestinais (diarreia, vômito, náusea, dor abdominal)	Neuropatia periférica	Distúrbio eletrolítico	Artralgia	Transtorno psiquiátrico	Sintomas dermatológicos
Kwon et al. <sup>(16)</sup>	17	NR	N/R	N/R	N/R	N/R	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Shi et al. <sup>(17)</sup>	85	59	21	13	10	24	15	16	5	3	9	2
Gao et al. <sup>(18)</sup>	39	35	9	2	6	15	11	8	11	2	6	N/R
Barvaliya et al. <sup>(19)</sup>	11	6	N/R	5	4	N/R	33	4	N/R	9	4	18
Kashongwe et al. <sup>(20)</sup>	3	1	N/R	2	5	14	15	15	N/R	N/R	N/R	15
Das et al. <sup>(21)</sup>	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Lee et al. <sup>(22)</sup>	23	N/R	1	N/R	N/R	N/R	4	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Kim et al. <sup>(23)</sup>	7	28	N/R	N/R	N/R	N/R	32	N/R	N/R	34	N/R	8
Mase et al. <sup>(24)</sup>	6	N/R	N/R	N/R	2	2	4	7	4	N/R	3	3
Olayanju et al. <sup>(25)</sup>	12	36	N/R	8	59	43	30	30	N/R	20	9	N/R
Salhotra et al. <sup>(26)</sup>	14	13	4	N/R	8	22	35	26	7	N/R	15	1
Kempker et al. <sup>(30)</sup>	1	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Taune et al. <sup>(31)</sup>	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Ferlazzo et al. <sup>(32)</sup>	4	N/R	1	N/R	N/R	N/R	1	1	N/R	N/R	2	N/R
Hewison et al. <sup>(33)</sup>	12	27	5	1	9	3	34	21	N/R	N/R	N/R	6
Ndjeka et al. <sup>(34)</sup>	10	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Achar et al. <sup>(37)</sup>	0	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Guglielmetti et al. <sup>(38)</sup>	13	17	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Borison et al. <sup>(10)</sup>	24/248	N/R	47/413	10/413	N/R	86/412	130/413	96/412	N/R	84/412	29/413	63/412
Conradie et al. <sup>(39)</sup>	0	17	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Tweed et al. <sup>(40)</sup>	0	4	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Efeito aleatório combinado	10,4 (6,2-17,0)	11,7 (6,5-20,0)	4,6 (2,3-8,9)	3,8 (2,4-6,1)	7,8 (2,3-23,0)	13,6 (7,1-24,7)	15,3 (7,5-24,1)	13,8 (9,4-24,0)	4,7 (1,3-15,2)	8,1 (4,3-14,6)	5,1 (3,3-7,9)	7,5 (3,3-16,0)
Heterogeneidade, I <sup>2</sup> (%)	92%	93%	85%	50%	96%	94%	94%	94%	89%	89%	68%	91%
Teste de Begg, p	0,46	0,21	0,13	0,54	0,90	0,71	0,90	0,72	0,65	0,00	0,82	0,22

QTc: QT corrigido; e N/R: não relatado.

**Tabela 5.** Taxas combinadas de sucesso do tratamento em subgrupos de estudos.

Subgrupo	N. de estudos	N. de pacientes	Taxa de sucesso do tratamento (%) (IC95%)	Heterogeneidade I <sup>2</sup> (%)	Teste de Begg valor de p
Esquema terapêutico:					
Esquema com BDQ	22	3.287	74,5 (67,6-80,3)	91	0,61
Esquema com BDQ+DLM	7	292	73,9 (62,1-83,0)	72	0,03
Tipo de estudo:					
Estudo observacional	25	3.536	74,7 (69,8-79,0)	86	0,18
Estudo experimental	4	440	86,1 (76,8-92)	75	0,08

BDQ: bedaquilina; e DLM: delamanida.

tratamento e uma taxa de sucesso do tratamento de 71,4% em uma revisão sistemática de 7 estudos que investigaram 87 adultos com tuberculose resistente tratados com delamanida e bedaquilina.<sup>(45)</sup>

Em um ensaio de fase 2 realizado por Diacon et al., 160 pacientes foram aleatoriamente designados para receber 400 mg de bedaquilina uma vez por dia durante 2 semanas e, em seguida, 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas, ou placebo, ambos em conjunto com o esquema básico preferido.<sup>(42)</sup> Os autores demonstraram que o acréscimo da bedaquilina ao esquema básico preferido durante 24 semanas resultou em conversão mais rápida da cultura e em uma taxa significativamente maior de conversão da cultura em 120 semanas. A taxa de cura em 120 semanas foi de 58% no grupo bedaquilina e de 32% no grupo placebo.<sup>(42)</sup>

Em um estudo de coorte realizado por Mbuagbaw et al. com 537 pacientes tratados com bedaquilina, o uso de bedaquilina no esquema terapêutico por mais de 6 meses apresentou relação com desfechos positivos, com taxa de conversão da cultura de 78% em 6 meses e taxa de sucesso do tratamento de 65,8%.<sup>(46)</sup> Em um estudo retrospectivo de coorte com 102 pacientes, foram investigados o desfecho e a segurança em longo prazo do tratamento prolongado (durante mais de 190 dias) de MDR-TB com bedaquilina.<sup>(38)</sup> Não houve diferença significativa entre o tratamento curto e o prolongado com bedaquilina quanto aos desfechos e efeitos adversos, e a maioria dos pacientes que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina obteve sucesso nos desfechos.<sup>(38)</sup>

A bedaquilina no início do tratamento e como parte de um esquema terapêutico totalmente oral pode preservar bons desfechos gerais do tratamento e, ao mesmo tempo, melhorar o tempo de conversão da cultura e minimizar os efeitos adversos, como a perda auditiva, por exemplo, associados aos agentes injetáveis.<sup>(24)</sup>

Uma porcentagem dos pacientes apresentou eventos adversos relacionados com a bedaquilina nos estudos incluídos em nossa meta-análise: 15,3% relataram sintomas gastrointestinais, 13,8% apresentaram

evidências de neuropatia periférica e 13,6% relataram efeitos tóxicos hematológicos. Embora pacientes que estejam recebendo bedaquilina devam ser monitorados cuidadosamente, os efeitos adversos foram controláveis nos estudos investigados, e eventos adversos com necessidade de suspensão da bedaquilina foram incomuns.

Embora forneça evidências atualizadas sobre a eficácia da bedaquilina, nosso estudo tem algumas limitações. Ele não avalia a adesão aos esquemas terapêuticos com bedaquilina, um importante determinante dos desfechos. Outras limitações incluem a variabilidade dos estudos e as diferenças entre eles quanto às características dos pacientes.

Em suma, as taxas de conversão da cultura e sucesso do tratamento foram altas em pacientes com tuberculose resistente que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina. A bedaquilina pode ser implantada com sucesso em programas de tuberculose se os obstáculos financeiros e de aquisição do medicamento puderem ser superados de modo a garantir sua disponibilidade. Um sistema eficiente de monitoramento e vigilância é necessário para coletar dados a respeito de pacientes que estejam recebendo novos medicamentos e esquemas terapêuticos, de modo a garantir as melhores práticas de cuidado e tratamento de pacientes com tuberculose resistente.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo fez parte do projeto MPH do Departamento de Saúde Pública da Escola de Saúde Pública e Segurança da *Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, Teerã, Irã.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da redação e revisão do manuscrito, bem como da aprovação da versão final.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito declarado.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Oct 15; cited 2021 Sep 1]. Global tuberculosis report 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>

2. World Health Organization (WHO). Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.
3. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54(6):1901522. <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
4. Viney K, Linh NN, Gegia M, Zignol M, Glaziou P, Ismail N, et al. New definitions of pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis: update from the World Health Organization. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100361. <https://doi.org/10.1183/13993003.00361-2021>
5. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, Goudarzi H, Pormohammad A, Imani Fooladi AA, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017;8:681. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00681>
6. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2009.
7. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2005;307(5707):223-227. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>
8. Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):4202-4204. <https://doi.org/10.1128/AAC.00181-07>
9. Koul A, Vranckx L, Dendouga N, Balemans W, Van den Wyngaert I, Vergauwen K, et al. Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. *J Biol Chem*. 2008;283(37):25273-25280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803899200>
10. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
11. Koirala S, Borisov S, Danila E, Mariandyshev A, Shrestha B, Lukhele N, et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*. 2021;27(5):403-412. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
13. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073611>
14. Joanna Briggs Institute [homepage on the Internet]. Adelaide, Australia: University of Adelaide; c2021 [cited 2021 Sep 1]. Critical Appraisal Tools. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
15. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-1101. <https://doi.org/10.2307/2533446>
16. Kwon YS, Jeon D, Kang H, Yim JJ, Shim TS. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003026. <https://doi.org/10.1183/13993003.03026-2020>
17. Shi L, Gao J, Gao M, Deng P, Chen S, He M, et al. Interim Effectiveness and Safety Comparison of Bedaquiline-Containing Regimens for Treatment of Diabetic Versus Non-Diabetic MDR/XDR-TB Patients in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):457-470. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00396-9>
18. Gao M, Gao J, Xie L, Wu G, Chen W, Chen Y, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):597-602. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.004>
19. Barvaliya SV, Desai MK, Panchal RJ, Solanki RN. Early treatment outcome of bedaquiline plus optimised background regimen in drug resistant tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*. 2020;67(2):222-230. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.03.002>
20. Kashongwe IM, Mawete F, Mbulula L, Nsuela DJ, Losenga L, Anshambi N, et al. Outcomes and adverse events of pre- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236264>
21. Das M, Mamnoon F, Mansoor H, Meneguim AC, Singh P, Shah I, et al. New TB drugs for the treatment of children and adolescents with rifampicin-resistant TB in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(12):1265-1271. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0165>
22. Lee HH, Jo KW, Yim JJ, Jeon D, Kang H, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients treated sequentially with bedaquiline and delamanid. *Int J Infect Dis*. 2020;98:478-485. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.001>
23. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig*. 2020;58(1):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.004>
24. Mase S, Chorba T, Parks S, Belanger A, Dworkin F, Seaworth B, et al. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):1010-1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz914>
25. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901181. <https://doi.org/10.1183/13993003.01181-2019>
26. Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, Parmar M, Ramachandran R, Padmapriyadarshini C, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug-resistant tuberculosis in India: An interim analysis. *Indian J Tuberc*. 2020;67(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.10.002>
27. Chesov D, Heyckendorf J, Alexandru S, Donica A, Chesov E, Reimann M, et al. Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002544. <https://doi.org/10.1183/13993003.02544-2020>
28. Kang H, Jo KW, Jeon D, Yim JJ, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med*. 2020;167:105956. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105956>
29. Sarin R, Vohra V, Singla N, Singla R, Puri MM, Munjal SK, et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a "Salvage Regimen" for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2019;66(1):184-188. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.02.006>
30. Kempker RR, Mikiashvili L, Zhao Y, Benkeser D, Barbakadze K, Bablishvili N, et al. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2336-2344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1107>
31. Taune M, Ustero P, Hiashiri S, Huang K, Aia P, Morris L, et al. Successful implementation of bedaquiline for multidrug-resistant TB treatment in remote Papua New Guinea. *Public Health Action*. 2019;9(Suppl 1):S73-S79. <https://doi.org/10.5588/pha.18.0071>
32. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536-544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)
33. Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, Kotrikadze T, Hayrapetyan A, Avaliani Z, et al. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(7):766-772. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0840>
34. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801528. <https://doi.org/10.1183/13993003.01528-2018>
35. Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1522-1529. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy727>
36. Kim CT, Kim TO, Shin HJ, Ko YC, Hun Choe Y, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>

37. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1711-1713. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>
38. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601799. <https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>
39. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
40. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, Conradie A, Crook AM, Mendel CM, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(12):1048-1058. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30366-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30366-2)
41. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;47(2):564-574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>
42. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014;371(8):723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
43. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis.* 2020;92S:S15-S25.
44. Charan J, Reljic T, Kumar A. Bedaquiline versus placebo for management of multiple drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(2):186-191. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.178839>
45. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800934. <https://doi.org/10.1183/13993003.00934-2018>
46. Mbugbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):936-943. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181823>