

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 12/2017**

**Cisteamina para o tratamento da  
cistinose**

**Belo Horizonte**

**Abril - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Procysbi<sup>®</sup> / Cystagon<sup>®</sup> (cisteamina).

**Indicação na bula:** Tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo leucócitos, músculo e hepatócitos) nos pacientes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal.

**Pergunta:** Eficácia e segurança da cisteamina em pacientes com cistinose.

**Evidências:** Foram encontrados quatro estudos que avaliaram a cisteamina para o tratamento da cistinose. O primeiro é um estudo aberto com controle histórico por placebo ou ácido ascórbico, o segundo é um estudo retrospectivo também com controle histórico, o terceiro é um ensaio clínico randomizado cruzado de não inferioridade, e o quarto é uma extensão do ensaio clínico randomizado cruzado para avaliar a eficácia e segurança da cisteamina na forma de liberação prolongada. A proporção de pacientes que atingiram um nível de creatinina sérica menor do que 1,0 mg foi maior para o grupo da cisteamina em comparação com o grupo controle (placebo/ácido ascórbico). Além disso, a depuração da creatinina foi maior e os pacientes apresentaram um melhor crescimento no grupo da cisteamina. Outro estudo avaliou somente pacientes que utilizaram cisteamina e relatou que houve melhora na qualidade de vida, na função escolar e social em comparação com a linha de base em dois anos, sem impacto na função física ou emocional. A taxa de filtração glomerular e a velocidade de crescimento foram mantidas ao longo do acompanhamento.

**Conclusões:** A cistinose é uma condição muito rara, com tratamento baseado em terapia sintomática de suporte e com uso de cisteamina. Existem poucos estudos que avaliaram o uso de cisteamina para o tratamento da cistinose. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. Cisteamina ajuda a manter a função glomerular renal, melhora o crescimento e a qualidade de vida, sendo considerada o tratamento de escolha para a cistinose nefropática.

## CONTEXTO

A cistinose é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por um acúmulo do aminoácido cistina em lisossomos em todo o corpo <sup>(1)</sup>.

### 1-População acometida:

Pacientes com Cistinose.

### 2-Prevalência/Incidência:

Os dados nacionais de prevalência de nascimentos referentes à cistinose são apenas relatados em poucas populações <sup>(2)</sup>. As taxas de incidência global relatadas na França <sup>(3)</sup>, na Austrália <sup>(4)</sup>, na Alemanha <sup>(5)</sup>, na Dinamarca <sup>(6)</sup> e na Suécia <sup>(7)</sup> foram 1: 167.000, 1: 192.000, 1: 179.000, 1: 115.000 e 1: 260.000 nascidos vivos, respectivamente. Altas taxas de incidência são observadas em populações selecionadas com mutações detectadas, como na província Brittany, França (1: 26.000 nascidos vivos) <sup>(8)</sup> ou no Saguenay-Lac-St-Jean, Quebec, Canadá (1: 62.500 nascidos vivos) <sup>(9)</sup>. A maior taxa de frequência de nascimento já relatada foi no grupo étnico paquistanês que vive em West Midlands, Reino Unido (1: 3.600 nascidos vivos) <sup>(10)</sup>. Uma vez que a cistinose é uma doença autossômica recessiva, espera-se que sua incidência seja afetada pela extensão da consanguinidade na comunidade <sup>(2)</sup>.

### 3-Curso da doença:

A cistinose é um distúrbio de armazenamento lisossomal autossômico recessivo causada por mutações no gene CTNS que codifica a proteína transportadora cistinosina, responsável por transportar a cistina para fora do compartimento lisossomal. Como a função da cistinosina está defeituosa ocorre a acumulação de cistina intra-lisossômica em todas as células e órgãos do corpo. Os rins são inicialmente afetados durante o primeiro ano de vida através do dano tubular proximal seguido do dano glomerular progressivo e doença renal no estágio final durante a meia-infância, se não tratada. Outros órgãos afetados incluem olhos, tireoide, pâncreas, gônadas, músculos e sistema nervoso central <sup>(2)</sup>.

A forma mais grave e frequente de cistinose, afetando cerca de 95% dos pacientes, é denominada cistinose nefropática infantil. Neste caso, os pacientes geralmente desenvolvem sintomas clínicos relacionados à síndrome de Fanconi<sup>1</sup> renal durante o primeiro ano de vida. A cistinose nefropática juvenil ou de início tardio é geralmente diagnosticada na infância ou durante a adolescência. Os pacientes apresentam formas mais leves de síndrome de Fanconi renal ou com proteinúria isolada. Finalmente, a forma ocular ou adulta é caracterizada por sintomas isolados relacionados a depósitos de cristal de cistina na córnea e raramente é diagnosticada antes da idade adulta <sup>(1,11)</sup>. Devido à raridade da cistinose nefropática, o diagnóstico é muitas vezes demorado e alguns pacientes são diagnosticados apenas quando apresentam doença renal no estágio final <sup>(12)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Procysbi<sup>®</sup> / Cystagon<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** Cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina)

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, até o momento não existe registro de uso desse medicamento no Brasil.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim  Não

<sup>1</sup>Caracteriza-se por ser uma tubulopatia renal proximal rara, na qual é encontrado distúrbio na reabsorção de glicose, aminoácidos, fosfato, bicarbonato e potássio, bem como proteinúria tubular, concentração urinária alterada e distúrbios no processo de acidificação.

PROCYSBI<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da cistinose nefropática em adultos e crianças com idades iguais ou superiores a seis anos <sup>(13)</sup>.

CYSTAGON<sup>®</sup> está indicado para o tratamento da cistinose nefropática em crianças e adultos <sup>(14)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

PROCYSBI<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em algumas células (por exemplo leucócitos, células musculares e hepáticas) de pacientes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, retarda o desenvolvimento de insuficiência renal <sup>(15)</sup>.

CYSTAGON<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em algumas células (por exemplo leucócitos, células musculares e hepáticas) de pacientes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, retarda o desenvolvimento de insuficiência renal <sup>(16)</sup>.

O Cystagon é encontrado na forma de liberação imediata, usado a cada seis horas. Já o Procysbi é encontrado na forma de liberação controlada, sendo utilizado a cada 12 horas.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento sintomático ótimo da síndrome de Fanconi renal e das complicações extra-renais, combinadas com a cisteamina, representam o pilar do tratamento da cistinose<sup>(12)</sup>.

O diagnóstico precoce é de vital importância para assegurar um melhor controle da cistinose, uma vez que o início precoce do tratamento específico garante um melhor crescimento e atrasa o início da doença renal em estágio final e a maioria das complicações renais<sup>(2)</sup>.

O tratamento sintomático de suporte da cistinose visa<sup>(2)</sup>:

- Manter uma adequada substituição de fluidos e eletrólitos e assegurar o equilíbrio ácido-base;
- Fornecer suporte nutricional;
- Prevenir o desenvolvimento de raquitismo;
- Garantir a substituição adequada dos hormônios necessários.

Este tratamento de suporte consiste em<sup>(2,12)</sup>:

- Soluções orais de bicarbonato de sódio ou citrato de sódio / potássio (substituição de eletrólitos).
- Fosfato de sódio ou potássio e 1-25- (OH) 2 colecalciferol (compensa o desequilíbrio do fosfato e previne o raquitismo).
- Indometacina (diminui a poliúria e reduz as perdas de eletrólitos).
- Carnitina (devido aos baixos níveis plasmáticos e muscular de carnitina).
- Dieta com alto teor calórico (devido a progressiva incapacidade de crescimento).
- Alimentação por sonda nasogástrica (especialmente em crianças com anorexia, queixas de anorexia e vômitos frequentes, ou para facilitar a administração de tratamento médico).

- Terapia de reposição com hormônio de crescimento (previne o retardo do crescimento).
- Testosterona (pacientes com insuficiência testicular primária e níveis baixos de testosterona no plasma).
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina (reduz a taxa de declínio da filtração glomerular, diminui a albuminúria e retarda a progressão da insuficiência renal).
- Transplante renal (devido a insuficiência renal).
- Tratamentos adicionais podem ser necessários para tratar manifestações extra-renais como hipotireoidismo ou diabetes.

A cisteamina foi aprovada em 1994 nos Estados Unidos e em 1997 na Europa. O medicamento melhora o prognóstico global ao atrasar a progressão para a doença renal em estágio final em seis a 10 anos e, portanto, a necessidade de transplante renal durante a infância. Cisteamina mostrou que previne ou adia o desenvolvimento de algumas complicações extra-renais. Reduz a necessidade de terapia de reposição hormonal da tireoide, esgota o parênquima muscular da cistina, reduzindo a miopatia, atrasa a disfunção pulmonar e pancreática e previne a falha de crescimento quando iniciada precocemente na infância <sup>(2,12)</sup>. A cisteamina oral não tem efeito nos cristais de cistina na córnea. Os pacientes precisam ser tratados topicamente com gotas oculares de cloridrato de cisteamina que dissolvem os cristais e aliviam os sintomas em todas as idades <sup>(12)</sup>.

## **2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

## **3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

Dados sobre o preço da cisteamina no Brasil não estão disponíveis<sup>2</sup>, pois o medicamento não tem registro de comercialização no país. O medicamento foi aprovado no FDA e EMA.

Fontes oficiais de preços não foram encontradas. Em 2013, o New York Times informou que o custo da formulação de liberação prolongada (Procysbi) seria em média US\$ 250.000 por ano, comparado a um custo anual de US\$ 8.000 para a formulação de liberação imediata existente (Cystagon)<sup>(17)</sup>.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

---

<sup>2</sup> Não foram encontrados registros na ANVISA e Banco de Preços em Saúde.

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 02/04/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Cisteamina é eficaz e segura para o tratamento da Cistinose?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 02/04/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Cisteamina é eficaz e segura para o tratamento da Cistinose?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram encontrados quatro estudos que avaliaram a cisteamina para o tratamento da cistinose. O primeiro é um estudo aberto com controle histórico por placebo ou ácido ascórbico, o segundo é um estudo retrospectivo também com controle histórico, o terceiro é um ensaio clínico randomizado cruzado de não inferioridade, e o quarto é uma extensão do ensaio clínico randomizado cruzado para avaliar a eficácia e segurança da cisteamina na forma de liberação prolongada.

Gahl et al (1987) realizaram um estudo aberto com controle histórico por placebo ou ácido ascórbico em que 93 crianças com cistinose nefropática foram tratadas com cisteamina oral (dose média, 51,3 mg por quilograma de peso corporal por dia) por até 73 meses. A depleção média de cistina dos leucócitos foi de 82%. Um grupo controle histórico de 55 crianças recebeu ácido ascórbico (27 crianças) ou placebo (28 crianças), estes dados foram obtidos de outro estudo<sup>3</sup>. Aos seis anos

<sup>3</sup> Um ensaio clínico randomizado comparou ácido ascórbico e placebo e verificou que o uso de ácido ascórbico não é eficaz para o tratamento da cistinose nefropática. Este estudo foi utilizado como controle histórico do estudo de Gahl et al (1987).

de idade, duas das 17 crianças do grupo controle tinham um nível de creatinina sérica menor do que 1,0 mg por decilitro, comparado com 17 das 27 crianças tratadas com cisteamina por pelo menos um ano (*odds ratio*, 12,8; intervalo de confiança de 95%, 2,1 a 33,9). No final do estudo, a depuração da creatinina foi maior no grupo cisteamina do que no grupo controle (38,5 versus 29,7 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup>, intervalo de confiança de 95%, 1,8 a 15,8), embora o grupo cisteamina foi em média 1,4 anos mais velho do que o grupo controle. A cisteamina também melhorou o crescimento, sendo que os pacientes do grupo de cisteamina, entre dois e três anos de idade, cresceram 93% da velocidade normal, em comparação com 54% no grupo controle. A limitação relatada pelo estudo foi a não inclusão de um grupo controle concorrente. Os autores concluíram que a cisteamina oral ajuda a manter a função glomerular renal, melhora o crescimento e constitui o tratamento de escolha para a cistinose nefropática <sup>(18)</sup>.

Van't Hoff & Gretz (1995) realizaram um estudo retrospectivo comparado com controle histórico. Cinquenta e nove pacientes com cistinose foram tratados com cisteamina ou fosfocisteamina no Reino Unido até maio de 1990. O tratamento foi iniciado com uma idade mediana de 3,2 anos (0,6 a 24,8 anos) e continuou por uma duração mediana de 3,0 anos (intervalo 0,01 a 11,2 anos). No final do estudo, 46 (78%) pacientes permaneceram em tratamento. Um paciente desenvolveu insuficiência renal no estágio final e seis morreram. A eficácia foi avaliada em 44 pacientes pré-transplante. Os pacientes pré-transplantados apresentaram concentrações plasmáticas de creatinina significativamente menores aos seis e oito anos do que um grupo histórico de pacientes que não receberam cisteamina ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,0003$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes entre os escores de desvio padrão de pré-tratamento e pós-tratamento para a altura final, sugerindo manutenção da taxa de crescimento. A concentração de cistina nos leucócitos foi inferior ao limite superior aceito (1 nmol 1/2 cistina / mg de proteína) em apenas 21% das determinações. Não houve diferenças significantes entre os valores médios de

pré-tratamento e pós-tratamento para a concentração de cistina nos leucócitos. Os autores concluíram que o tratamento com cisteamina foi benéfico, mas podem-se obter melhorias adicionais através de uma melhor monitorização da terapia <sup>(19)</sup>.

Os dois estudos citados acima foram utilizados na avaliação de eficácia para a autorização de registro e comercialização do cystagon pela EMA <sup>(20)</sup>.

Langman et al (2012) conduziram um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, de não inferioridade, cruzado. Trata-se do primeiro ensaio clínico prospectivo que avalia o uso de cisteamina de liberação imediata para o tratamento da cistinose. O objetivo do estudo foi demonstrar a não inferioridade de uma nova formulação de liberação prolongada de cisteamina (a cada 12 horas; RP103; procysbi) em relação a formulação de liberação imediata (a cada seis horas; cystagon) para a manutenção de níveis de cistina nos glóbulos brancos associados a melhores resultados na doença. Quarenta e três pacientes foram randomizados. A idade média dos participantes foi de 11,7 anos (4,2 anos), sendo 27 crianças, 15 adolescentes e um adulto. Foram realizadas análises por intenção de tratar (com 43 participantes) e por protocolo (com 38 participantes). Utilizando um modelo de análise estatística de efeitos mistos, o valor de pico médio de mínimos quadrados do nível de cistina nos glóbulos brancos foi de  $0,62 \pm 0,05$  nmol  $\frac{1}{2}$  cistina/mg de proteína após 12 horas do uso procysbi e  $0,54 \pm 0,05$  nmol  $\frac{1}{2}$  cistina/mg de proteína após 6 horas do uso de cystagon, uma diferença de  $0,08 \pm 0,04$  nmol  $\frac{1}{2}$  cistina/mg de proteína (intervalo de confiança de 95,8%, 0-0,16). A extremidade superior do intervalo de confiança (0,16) foi menor do que o limite de não inferioridade de 0,3 definido a priori ( $P < 0,0001$ ). A dose média diária total no estado estacionário de procysbi foi de 82% da dose média diária total de cystagon em estado de equilíbrio. Houve três vezes mais efeitos colaterais gastrointestinais em comparação com o uso de cystagon. Os autores concluem que a cisteamina a cada 12 horas (procysbi) não é inferior a cisteamina de liberação imediata (cystagon), a cada seis horas, com uma dose média diária total mais baixa <sup>(21)</sup>.

Langman et al (2014) com base no trabalho anterior de não inferioridade de cisteamina de liberação prolongada (a cada 12 horas; procysbi) em relação a cisteamina de liberação imediata (a cada 6 horas), determinaram o efeito do procysbi em longo prazo. Realizou-se um estudo prospectivo, controlado e aberto de procysbi durante 2 anos em 40 pacientes para avaliar a eficácia na depleção de cistina em glóbulos brancos periféricos, para avaliar a dose necessária para manter o conteúdo de cistina menor do que  $1 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ cistina/mg}$  de proteína nos glóbulos brancos, para mensurar a qualidade de vida utilizando o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida, medir a alteração na taxa de filtração glomerular estimada e alteração da escala Z de altura. A idade média dos participantes foi de 11,5 anos (3,6 anos), sendo 25 crianças e 15 adolescentes. Ao longo de 24 meses de estudo, o conteúdo médio de cistina nos glóbulos brancos foi sempre  $< 1 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ cistina/mg}$  de proteína e a dose de procysbi diminuiu de 43,5 mg/kg/dia para 40,1 mg/kg/dia ( $p = 0,05$ ). Houve melhora significativa na função social ( $p = 0,049$ ), na função escolar ( $p = 0,004$ ) e nas pontuações de função total no Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida ( $p = 0,048$ ) em comparação com a linha de base. Não houve impacto nas funções física e emocional em comparação com a linha de base. A taxa de filtração glomerular estimada foi mantida. Também a velocidade de crescimento foi mantida em 24 meses quando comparado com a altura da escala Z na linha de base. Não ocorreram eventos adversos sérios ou inesperados relacionados ao uso de procysbi nos 24 meses de acompanhamento. Todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso decorrente do uso do medicamento. Os distúrbios gastrointestinais foram os mais incidentes, observados em 35 participantes (87,5%), seguido por emese em 28 participantes (70%), cefaleia em 14 (35%), sintomas no trato respiratório inferior em 9 (22,5%) e diarreia em 8 participantes (20%). Durante este período de 24 meses, um paciente foi para transplante aos 17 meses e um paciente foi retirado do estudo, aos 21 meses, com um declínio da taxa de filtração glomerular e foi colocado em diálise de manutenção. Os autores concluem que o uso de procysbi é de grande benefício para a qualidade de vida e para importantes biomarcadores do controle

da doença. Eles sugerem que o medicamento seja considerado para a depleção de cistina em pacientes com cistinose <sup>(22)</sup>.

### **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

A cistinose é uma das doenças descritas pelo CID 10 E72.0 (Distúrbios do transporte de aminoácidos). De acordo com dados do SIGTAP, existe apenas um procedimento específico relacionado ao CID para o tratamento dessa doença <sup>(23)</sup>:

03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS

Cabe ressaltar que o SUS fornece tratamento sintomático de suporte para os pacientes da cistinose. O tratamento irá depender vai depender das doenças ou complicações decorrentes da cistinose como diabetes, insuficiência renal, hipotireoidismo, desequilíbrio de eletrólitos, entre outros.

### **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS**

CADTH

NICE

Atualmente não existem recomendações nas principais agências de ATS, em busca realizada no dia 4 de abril de 2017.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cistinose é uma condição muito rara, com tratamento baseado em terapia sintomática de suporte e com uso de cisteamina. A cisteamina não tem registro de comercialização no Brasil, sendo registrada na FDA e na EMA desde a década de 90. Existem poucos estudos que avaliaram o uso de cisteamina para o tratamento da cistinose. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. A proporção de pacientes que atingiram um nível de creatinina sérica menor do que 1,0 mg foi maior para o grupo da cisteamina em comparação com o grupo controle (placebo ou ácido ascórbico). Além disso, a depuração da creatinina foi maior e os pacientes apresentaram um melhor crescimento no grupo da cisteamina. Outro estudo avaliou somente pacientes que utilizaram cisteamina e relatou que houve melhora na qualidade de vida, na função escolar e social em comparação com a linha de base em dois anos, sem impacto na função física ou emocional. A taxa de filtração glomerular e a velocidade de crescimento foram mantidas ao longo do acompanhamento. Cisteamina ajuda a manter a função glomerular renal, melhora o crescimento e a qualidade de vida, sendo considerada o tratamento de escolha para a cistinose nefropática.

## REFERÊNCIAS

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002; 347:111-121
2. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 22;11:47. doi: 10.1186/s13023-016-0426-y.
3. Cochat P, Cordier B, Lacote C, Said M-H. Cystinosis: Epidemiology in France. In: Broyer M, editor. *Cystinosis*. Paris: Elsevier; 1999. p. 28-35.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
5. Manz F, Gretz N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. *J Inherit Metab Dis*. 1985;8:2-4.
6. Ebbesen F, Mygind KI, Holck F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. *Danish Med Bull*. 1976;23:216-22.
7. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103:1258-63.
8. Bois E, Feingold J, Frenay P, Briard ML. Infantile cystinosis in France: genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet*. 1976;13:434-8.
9. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered*. 1991;41:141-6.
10. Hutchesson AC, Bunday S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among

different ethnic groups in the West Midlands. UK J Med Genet. 1998;35:366-70.

11. MJ Wilmer, JP Schoeber, LPvan den Heuve, EN Levtchenko. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *PediatrNephrol*. 2011, 26:205-215. doi 10.1007/s00467-010-1627-6
12. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, Janssen MC, Greco M, Topaloglu R, Elenberg E, Dohil R, Trauner D, Antignac C, Cochat P, Kaskel F, Servais A, Wühl E, Niaudet P, Van't Hoff W, Gahl W, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: iv87-iv94 doi: 10.1093/ndt/gfu090
13. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Procysbi. Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 203389. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203389s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203389s0001bl.pdf)>. Acesso em: 01abr.2017.
14. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Cystagon. Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 020392. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/020392s0101bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020392s0101bl.pdf)>. Acesso em: 01 abr. 2017.
15. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Procysbi. Product Information. 11/01/2017 Procysbi -EMA/H/C/002465 - IAIN/0013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002465/WC500151313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf)>. Acesso em: 01 abr. 2017.

16. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Cystagon. Product Information. 14/02/2017 Cystagon -EMA/H/C/000125 - IG/0773/G. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000125/WC500037764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf)>. Acesso em: 01 abr. 2017.
  
17. Morrow T. Do Comparable Efficacy & Convenient Dosing Justify Procysbi's Extremely High Price? <https://www.managedcaremag.com/archives/2013/7/do-comparable-efficacy-convenient-dosing-justify-procysbi%E2%80%99s-extremely-high-price>. Managed Care, July 2013. Acesso: 07 abr. 2017.
  
18. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. N Engl J Med. 1987 Apr 16;316(16):971-7.
  
19. Van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. Pediatr Nephrol. 1995 Dec;9(6):685-9. PubMed PMID: 8747105.
  
20. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Cystagon. Scientific Discussion. 21/10/2005. Cystagon : EPAR - Scientific Discussion. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000125/WC500037760.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000125/WC500037760.pdf)>. Acesso em: 05 abr. 2017.
  
21. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, Cornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S,

Bagger MJ, Rioux P. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1112-20. doi: 10.2215/CJN.12321211.

22. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P, Deschenes G, Cornelissen EA, Morin D, Cochat P, Elenberg E, Hanna C, Gaillard S, Bagger MJ, Rioux P. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):528-33.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.013.
23. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 02 abr. 2017.