



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Mercaptamina para cistinose nefropática

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A cisteamina (bitartrato de mercaptamina) é uma molécula sintetizada pelos mamíferos, incluindo humanos, através da degradação da coenzima A. Sua função é reduzir o acúmulo de cistina em determinadas células (por exemplo, leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal nesses indivíduos.

Indicação

A cistinose nefropática é uma doença genética rara, com herança autossômica recessiva, causada pelo acúmulo intralissossomal de cistina em diferentes células do organismo. A cistinose nefropática infantil, a forma mais comum e mais grave da doença, manifesta-se em geral em crianças de seis a 18 meses de idade, tendo como sinais clínicos mais frequentes deficiência de crescimento, prejuízo no ganho de peso, febre e desidratação. Com a progressão da doença, é comum levar à insuficiência renal.

Pergunta

A mercaptamina é eficaz para a melhora dos sintomas no tratamento da cistinose nefropática?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence. O *checklist* Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática localizada.

Resultados

Apesar de termos localizado e reportado uma revisão sistemática sobre a utilização da cisteamina na cistinose nefropática, não podemos emitir recomendações a partir de seus resultados. Embora reporte o único ensaio clínico randomizado sobre o tema, este estabeleceu comparação entre diferentes formulações da cisteamina (liberação retardada vs. imediata), o que não é considerado uma comparação ideal para a tomada de decisão.

Conclusão

A cistinose nefropática é uma doença considerada ultrarrara, o que torna limitada a produção de ensaios clínicos randomizados e outros tipos de estudo de alta qualidade metodológica. Sugerimos, diante desse cenário, realizar uma revisão da literatura que englobe os estudos observacionais localizados, além de descrição e análise de seus resultados.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A cisteamina (bitartrato de mercaptamina) é uma molécula sintetizada pelos mamíferos, incluindo humanos, através da degradação da coenzima A¹. Sua função é reduzir o acúmulo de cistina em determinadas células (por exemplo, leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal nesses indivíduos. Está indicada no tratamento da cistinose nefropática².

Os indivíduos normais e os heterozigóticos para a cistinose apresentam níveis leucocitários de cistina $< 0,2$ e < 1 nmol hemicistina/mg de proteína, respectivamente. Os indivíduos com cistinose nefropática apresentam uma elevação da cistina leucocitária > 2 nmol hemicistina/mg de proteína. A cisteamina reage com a cistina para formar um dissulfureto misto de cisteamina e cisteína. O dissulfureto misto é então removido dos lisossomas pelo sistema de transporte de lisina. A redução nos níveis leucocitários de cistina está relacionado com a concentração de cisteamina no plasma, no período de seis horas após sua administração².

O tratamento tem por objetivo manter os níveis de cistina leucocitária inferiores a 1 nmol hemicistina/mg de proteína. Por isso, as concentrações de cistina nos leucócitos devem ser monitorizadas, de forma a permitir o ajuste da dose. Os níveis leucocitários devem ser medidos de cinco a seis horas após a administração e verificados frequentemente (recomendado mensalmente) depois do início do tratamento, e a cada três a quatro meses quando a dose de manutenção for alcançada².

Nesse contexto, a cistinose nefropática é uma doença genética rara, com herança autossômica recessiva, causada pelo acúmulo intralisossomal de cistina em diferentes células do organismo. A cistinose nefropática infantil, a forma mais comum e mais grave da doença, manifesta-se em geral em crianças de seis a 18 meses de idade, tendo como sinais clínicos mais frequentes deficiência de crescimento, prejuízo no ganho de peso, febre e desidratação³.

A doença pode comprometer a função de diversos órgãos, porém ocorre mais frequentemente nos rins, levando à síndrome de Fanconi. Com a progressão da doença, é comum levar à insuficiência renal. Pode ocorrer também fotofobia, causada pelo acúmulo de cristais de cistina na córnea e/ou conjuntiva. O tratamento atualmente é paliativo e inclui correção dos distúrbios eletrolíticos causados pela síndrome de Fanconi, com reposição de substâncias perdidas na urina, além de diálise nos casos de insuficiência renal. O tratamento em última linha no caso do acometimento renal é o transplante³.

A cisteamina (bitartrato de mercaptamina) não está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) até o momento, no entanto faz parte da lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional⁴.

Estágio de incorporação ao SUS

A cisteamina (bitartrato de mercaptamina) ainda não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), e não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) até o momento.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes de tratamento ou protocolos clínicos para cistinose nefropática no SUS.

Pergunta

A mercaptamina é eficaz para a melhora dos sintomas no tratamento da cistinose nefropática?

P: Pacientes com cistinose nefropática

I: Mercaptamina

- C: Placebo ou tratamentos disponíveis no SUS
- O: Eficácia (melhora nos sintomas)
- S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da utilização da mercaptamina para tratamento da cistinose nefropática.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, no dia 7 de dezembro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed Clinical Queries Systematic Reviews	("Cysteamine"[Mesh] OR ("cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamine"[All Fields] OR "mercaptamina"[All Fields]) AND ("Cystinosis"[Mesh] OR ("cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	15
NICE Evidence Systematic Reviews	Cysteamine AND Cystinosis	15

^a Filtro para Health Technology Assessments

Seleção das evidências

Foram identificadas 30 referências utilizando as estratégias de busca descritas acima. Entre essas, uma revisão sistemática foi selecionada para análise.

Avaliação da qualidade das evidências

O *checklist* Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁵ foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática localizada.

Evidências

As características e as evidências da revisão sistemática incluída estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Goran et al., 2017⁶	Resumir a evidência clínica disponível para as preparações de bitartrato de cisteamina no tratamento da cistinose nefropática.	Revisão sistemática	<p>Foram incluídas 103 publicações e 10 registros de ensaios clínicos. Destes, 9 estudos descrevem o bitartrato de cisteamina liberação retardada (n = 267 pacientes), 42 descrevem o bitartrato de cisteamina liberação imediata (n = 1.427 pacientes) e em 53 estudos não foi especificada a preparação (n = 906 pacientes).</p> <p>Com relação a ensaios clínicos randomizados, apenas 1 foi localizado (comparando formulações de liberação retardada e imediata). A maioria dos estudos (47%) foi representada por relatos de casos (n = 49).</p>	<p>Inclui apenas 1 ECR, porém este compara duas formulações de cisteamina entre si.</p> <p>Os demais estudos incluídos são observacionais e não foram descritos apropriadamente.</p>	6/11

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluída

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Goran <i>et al.</i> , 2017 ⁶	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	S	6

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Apesar de termos localizado e reportado uma revisão sistemática sobre a utilização da cisteamina na cistinose nefropática, não podemos emitir recomendações a partir de seus resultados. Embora reporte o único ensaio clínico randomizado sobre o tema⁷, este estabeleceu comparação entre diferentes formulações da cisteamina (liberação retardada vs. imediata), o que não é considerado uma comparação ideal para a tomada de decisão.

Nesse estudo, a cisteamina de liberação retardada foi não inferior em comparação com a cisteamina de liberação imediata na manutenção de baixos níveis de cistina nas células brancas do sangue. No entanto, o número de efeitos colaterais gastrointestinais foi três vezes maior com a cisteamina de liberação retardada.

Os outros estudos localizados pela revisão sistemática incluída foram estudos clínicos não randomizados, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos e relatos de caso (n=49).

Na busca por evidências científicas realizada nesta revisão rápida, localizamos, além do ensaio clínico mencionado, outros três ensaios clínicos randomizados^{8,9,10}, porém estes avaliaram a cisteamina na apresentação tópica, para uso como colírio.

Conclusão

A cistinose nefropática é uma doença considerada ultrarrara, o que torna limitada a produção de ensaios clínicos randomizados e outros tipos de estudo de alta qualidade metodológica. Sugerimos, diante desse cenário, realizar uma revisão da literatura que englobe os estudos observacionais localizados (cerca de 50 relatos e séries de caso, somando mais de 200 pacientes; dois estudos de caso-controle com 15 pacientes; e estudos observacionais retrospectivos com mais de 300 pacientes) e a descrição e análise de seus resultados.

Referências

1. Wikipedia. Cysteamine. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cysteamine>. Acessado em: 27/12/2017.
2. EMA. Bula do Cystagon® (Cisteamina). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf. Acessado em: 27/12/2017.
3. Brunn DD, Vaisbich MH, Sá LC, Koch VH. Cistinose nefropática: diferentes apresentações clínicas. *Pediatria (São Paulo)*. 2002;24(1/2):65-8.
4. ANVISA. Instrução normativa nº 1, de 28 de fevereiro de 2014. Dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/int0001_28_02_2014.pdf/73203ebb-c27c-4f05-85f5-730491704d5e. Acessado em: 27/12/2017.
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
6. Goran M, van der Weijden M, Karabis A, Hemels M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. *Current medical research and opinion*. 2017 Nov 2;33(11):2065-76.
7. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, Cornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 May 3:CJN-12321211.
8. Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Apr 1;58(4):2275-2283. doi: 10.1167/iovs.16-21080.
9. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1998 Aug;64(4):237-42.
10. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *ArchOphthalmol*. 1990 May;108(5):689-93.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)