

# CAPÍTULO 10

## CICLOSPORINA NA PSORÍASE

**Jesus Rodriguez Santamaria**<sup>1</sup>  
**Tania F. Cestari**<sup>2</sup>

**Colaboradora: Mariana Soirefmann**<sup>3</sup>

---

1 Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná, Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba-UFPR. Coordenador do Ambulatório de Psoríase do Hospital de Clínicas de Curitiba. Coordenador do Ambulatório de Fototerapia do Hospital de Clínicas de Curitiba. Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

2 Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas de Porto Alegre-UFRGS. Coordenadora do Setor de Fotomedicina, Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

3 Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS. Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia

## Introdução

As propriedades imunossupressoras da ciclosporina foram demonstradas no início da década de 70, e logo passou a ser utilizada como medicação imunossupressora nos transplantes de órgãos. Atualmente, as indicações se estenderam e a ciclosporina é usada também para controlar doenças inflamatórias, em vários órgãos, como pele, articulações e trato gastrointestinal.<sup>1,2,3</sup>

Os relatos da utilização da ciclosporina no tratamento da psoríase, começaram a ser publicados, no final da década de 1970, logo após um melhor entendimento da fisiopatogenia da doença.<sup>4, 5</sup> Em 1986, foi publicado o primeiro estudo clínico randomizado, duplo cego, que demonstrou a eficácia da medicação na psoríase.<sup>6</sup> Estes resultados se repetiram, em diversos outros relatos, comprovando a hipótese da etiologia autoimune da doença, que é mediada por linfócitos T, citocinas e outras células inflamatórias.<sup>7, 8</sup>

## Mecanismo de ação

A ciclosporina é um peptídeo derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* *gams*.

A maioria dos dados sobre a ciclosporina refere-se ao uso da formulação original (Sandimmun<sup>®</sup>), caracterizada por baixa biodisponibilidade, com grande variação interindividual e intraindividual. Este fenômeno deve-se à alta lipofilicidade da ciclosporina, sendo a sua absorção influenciada por fatores como o fluxo de bile, a dieta e a motilidade gastrointestinal.<sup>9</sup>

A principal vantagem da medicação é que, ao contrário dos outros imunossupressores citotóxicos como a azatioprina, a ciclosporina não induz mielossupressão importante nas doses utilizadas em dermatologia (máximo 5 mg/kg/dia).<sup>10</sup>

A disponibilidade da ciclosporina depende primariamente da atividade da proteína transportadora intestinal p-glicoproteína (P-Gp) e da atividade hepática da família 3A, do sistema citocromo P-450 (CYP3A).<sup>11</sup>

Sua ação supressora depende da formação de complexos, com a imunofilina citosólica, a ciclofilina. O complexo atua inibindo a atividade da enzima intracelular calcineurina fosfatase, que participa no processo de regulação da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T.<sup>12,13</sup> Uma dessas proteínas, o fator nuclear de células T ativado (NF-ATc), desloca-se para o núcleo e liga-se à região promotora de genes, relacionados à citocinas, induzindo à transcrição e secreção de citocinas pró-

inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF $\alpha$  e Interferon  $\gamma$  que atuam ativando células T, em diversas doenças inflamatórias, inclusive na psoríase. Com o bloqueio do NF-ATc, todo o processo de transcrição fica inibido, prejudicando a formação de citocinas.<sup>12,11</sup>

A ciclosporina também é parcialmente responsável pela inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e pelo mecanismo de inibição de várias moléculas de adesão celular.<sup>14</sup> A diminuição na expressão das moléculas de adesão nos capilares endoteliais da derme, nas lesões de psoríase, reduz a migração das células T e dos neutrófilos. A ciclosporina age ainda através de efeito inibitório nas células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans e dendríticas, que são os principais agentes estimuladores das células T. Não há evidências concretas até o momento de que a ciclosporina tenha algum efeito antiproliferativo direto nos queratinócitos.<sup>12</sup>

## Efeitos Adversos

A incidência e a gravidade dos efeitos adversos da ciclosporina no tratamento da psoríase parecem estar relacionados à dose cumulativa e/ou à duração do tratamento.<sup>15</sup> Os mais comuns são: nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica e risco de malignidade.<sup>13,15,16</sup>

Os efeitos renais são dose-dependentes e ocorrem, quase exclusivamente, nas exposições continuadas, ou com doses superiores a 5 mg/kg/dia.<sup>15</sup> A hipertensão arterial deve ser tratada com a suspensão da ciclosporina ou com medicações anti-hipertensivas (bloqueadores do canal de cálcio, preferencialmente),<sup>13</sup> nos casos onde este sintoma é discreto ou quando a relação risco-benefício for favorável à manutenção da medicação.<sup>12</sup> A maior parte das alterações na função renal causadas pelo uso da ciclosporina é rapidamente revertida com a sua suspensão.<sup>2</sup>

O potencial de malignidade é relacionado a tumores de pele (não-melanoma) e tumores de tecido linfóide. O risco é relacionado ao tempo de exposição ao medicamento e à dose utilizada,<sup>12</sup> sendo maior em pacientes que já fizeram terapia com PUVA.<sup>2,17,18</sup>

Outros efeitos adversos, associados à ciclosporina, incluem sintomas gastrointestinais, como: diarreia, náuseas e vômitos, sintomas neurológicos centrais e periféricos (cefaleia e parestesias), fadiga e hiperplasia gengival, geralmente,

leves e autolimitados.<sup>12,13,15</sup> A hipertricrose, também frequente, tende a piorar com o tratamento prolongado e não resolve espontaneamente.<sup>13</sup>

### Interações medicamentosas

Algumas medicações aumentam os níveis séricos da ciclosporina, incluindo, aciclovir, amiodarona, anfotericina, bomocriptina, cefalosporinas, cimetidina, claritromicina, corticosteroides, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, estatinas, flucanazol, furosemida, gentamicina, inibidores da protease (siquonavir), itraconazol, cetoconazol, metoclopramida, nicardipina, nifedipina, norfloxacin, quinolonas, contraceptivos orais, diuréticos tiazídicos, ranitidina, tobramicina, verapamil e varfarina. Outras, como a carbamazepina, ácido valproico, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ticlopidina, nafcilina, reduzem os níveis séricos da ciclosporina. Há medicamentos que aumentam o risco de nefrotoxicidade, se utilizadas concomitantemente à ciclosporina, entre eles estão: o aciclovir, a cimetidina, o cotrimoxazol, a gentamicina, o cetoconazol, a ranitidina e o diclofenaco.<sup>13, 15,19,20</sup>

### Indicações

A ciclosporina está indicada em pacientes adultos e imunocompetentes com psoríase vulgar moderada a grave, extensa ou incapacitante, que falharam em responder a pelo menos uma terapia sistêmica (PUVA, metotrexate, retinoides).<sup>8,13</sup> É também recomendada para as situações em que a terapia sistêmica está contraindicada ou não foi bem tolerada,<sup>21</sup> na psoríase pustulosa disseminada<sup>16</sup> e na artrite psoriática<sup>16</sup>, quando esta não responder aos anti-inflamatórios convencionais não esteroides (AINEs). A ciclosporina é efetiva em todas as formas de psoríase e tem rápido início de ação, particularmente quando utilizada em altas doses.<sup>21</sup>

### Contraindicações

As contraindicações ao uso da ciclosporina são: anormalidades na função renal, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, malignidades, amamentação, tratamentos concomitantes com PUVA, UVB, coaltar e radioterapia. O uso deve ser evitado se o paciente apresenta infecção ativa e/ou imunodeficiência. A ciclosporina não é totalmente contraindicada na gestação (categoria C), se bem que possa estar associada a trabalho de parto prematuro e baixo peso ao nascimento (ver secção específica).<sup>15,21</sup>

### Cuidados no tratamento

Entre os fatores que devem ser observados antes de instituir o tratamento com a ciclosporina estão: hipertensão pré-existente, idade avançada, condições inflamatórias renais e anormalidades na absorção da medicação.<sup>2</sup> O paciente deve ser submetido a exame físico completo, incluindo a verificação de sua pressão arterial e os principais exames laboratoriais a serem solicitados são: creatinina, ureia nitrogenada sérica, magnésio, potássio, ácido úrico, hemograma, colesterol e triglicérides, função hepática.<sup>13,15,16</sup>

É recomendável que o paciente seja monitorado, quanto ao surgimento de efeitos adversos e malignidades, além de realizar os exames laboratoriais citados anteriormente, a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento e após, mensalmente.<sup>13,15</sup>

Mesmo que, após completar o tratamento, os pacientes devam ser avaliados pelo risco potencial de malignidades.<sup>15</sup>

### Dose

Ciclosporina é considerada uma das substâncias mais rápidas e eficazes na terapia da psoríase em placas moderada a grave em adultos.<sup>11</sup>

A dose inicial de ciclosporina, recomendada pela maioria dos autores, é de 2,5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. Esta dose pode ser aumentada gradualmente, a cada 2 a 4 semanas, em 0,5 a 1 mg/Kg/dia, até a dose máxima de 5 mg/Kg/dia.<sup>2,15</sup> Preferencialmente, devem ser prescritos cursos breves e intermitentes, com tempo médio de 12 semanas de duração. Melhoras rápidas e significativas em 80 a 90% dos pacientes foram vistas com doses de 2,5 - 5 mg/kg/dia utilizadas por 12-16 semanas.<sup>2</sup> Dependendo da dose, 50 a 70% dos pacientes tratados com 2,5 a 5,0mg/kg/dia obtiveram remissão parcial (PASI 75) e 30 a 50% remissão completa (PASI 90), após 12 semanas.<sup>11</sup>

Contudo, a medicação deve ser suspensa nos pacientes que falham ao responder a doses máximas de ciclosporina em 6 semanas de tratamento.<sup>15</sup> A terapia continuada pode ser considerada no tratamento de manutenção da remissão, em uma pequena proporção de pacientes com psoríase recalcitrante.<sup>2</sup>

### Terapias Associadas com Ciclosporina

A terapia combinada na psoríase é baseada na associação de medicamentos com mecanismos de ação distintos, permitindo doses menores do que as habituais e eficácia

sinérgica ou aditiva com redução da toxicidade e dos efeitos adversos.<sup>16,21</sup>

A combinação de ciclosporina com metotrexato pode ser prescrita para aumentar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos, que poderiam resultar do uso por longo tempo de um único agente.<sup>21,22</sup>

Aydin et al conduziram um estudo prospectivo com 20 pacientes, nos quais foram administrados, concomitantemente, metotrexato intramuscular, em dose semanal de 10 mg e ciclosporina, na dose de 3,5 mg/kg/dia, dividida em duas doses iguais. A duração média da terapia de combinação foi de 9,5 semanas. Houve resposta boa ou excelente, em 70% dos pacientes, todavia alguns deles saíram do estudo, por falha terapêutica ou por perda de seguimento. Em determinados pacientes, a melhora foi mais rápida do que o esperado, o que pode significar que esta combinação seria particularmente útil, no controle das exacerbações agudas.<sup>22</sup>

A combinação de ciclosporina e acitretin pode ser empregada,<sup>13</sup> com a possível vantagem de a acitretina limitar o surgimento de lesões malignas e pré-malignas, induzidas pela ciclosporina.<sup>16</sup> A avaliação dos níveis de colesterol e de triglicerídeos deve ser rotineira, já que ambas medicações estão associadas com o aumento dos níveis de lipídios.<sup>16</sup>

Feliciane et al 23 conduziram um estudo em 21 pacientes com psoríase ungueal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um deles recebeu como tratamento a combinação de ciclosporina com calcipotriol tópico (aplicado duas vezes ao dia) e o outro, apenas ciclosporina, durante 3 meses. No grupo com a terapia combinada, 79% dos pacientes melhoraram a aparência clínica das lesões ungueais; no grupo que recebeu apenas ciclosporina, essa melhora ocorreu em 47% dos casos.

A terapia rotacional tem o objetivo de minimizar os riscos de toxicidade cumulativa, através da troca de uma terapia para a outra, antes do agente inicial alcançar níveis potencialmente tóxicos.<sup>21</sup> Ao utilizar micofenolato mofetil com ciclosporina, o esquema foi razoavelmente bem sucedido em um estudo conduzido por Davidson et al.<sup>24</sup> Outros agentes têm sido adicionados a ciclos de tratamento com ciclosporina, incluindo fumaratos, sulfasalazina e novos biológicos. O último grupo pode oferecer uma alternativa à manutenção do tratamento, após a indução de remissão, por cursos pequenos de ciclosporina.<sup>25,26</sup> A combinação de ciclosporina e etarnecepte foi utilizada em pacientes que tiveram piora do quadro clínico, haven-

do rápida melhora das lesões.<sup>27</sup> Embora os agentes biológicos não tenham sido associados à nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade, seu potencial de imunossupressão deve ser considerado se eles forem adicionados à ciclosporina.<sup>21</sup>

A terapia sequencial é realizada colocando-se diferentes tratamentos de forma seriada para ampliar a melhora inicial, com menor toxicidade, em longo prazo. Um dos regimes propõe o tratamento inicial com ciclosporina para alcançar rápida remissão das lesões, seguido por terapia de manutenção com acitretina,<sup>16</sup> incorporando, meses depois, a terapia com PUVA ou UVB se necessário.<sup>28</sup>

O uso de ciclosporina em combinação com PUVA é usualmente contraindicado pelo aumento do risco de câncer, principalmente, de carcinoma epidermoide.<sup>16,21</sup> As terapias imunossupressoras, associadas à fototerapia UVA, não são recomendadas, entretanto a fototerapia com UVB, de faixa estreita, é preferível ao PUVA. A administração de imunossupressores deve ser feita, por períodos curtos de tempo, em pacientes com alta exposição cumulativa ao PUVA2.

Pacientes com fototipo I e II necessitam de controles mais rigorosos e o uso de imunossupressores não é indicado para indivíduos que tiveram melanoma ou carcinoma epidermoide. No entanto, a prescrição de metotrexato, retinoides e fumaratos, antes ou depois da terapia com ciclosporina, é permitida e retinoides orais podem ser úteis no controle das lesões malignas ou pré-malignas, induzidas pela combinação de PUVA com ciclosporina.<sup>29</sup>

Os ésteres do ácido fumárico não devem ser usados, concomitantemente, com a ciclosporina, devido ao maior risco de dano renal.<sup>30</sup>

### Risco/ Benefício

A ciclosporina produz rápida melhora das lesões da psoríase, e o risco/ benefício é considerado aceitável para tratamentos de curta duração, preferencialmente, cursos intermitentes, por até 12 semanas.<sup>13,15</sup>

### Situações Especiais

#### Infância

Na infância, a psoríase não é rara. Cerca de 40% dos adultos com psoríase relata que o início da doença ocorreu na infância.<sup>31</sup> Em um estudo de revisão de 1.262 casos de psoríase infantil na Austrália, 345 dos pacientes tinham menos de 2 anos de idade.<sup>32</sup>

O uso da ciclosporina, na psoríase infantil, tem poucas referências. Por ser uma substância imunossupressora e provocar efeitos adversos, não é comumente prescrita para crianças. Porém, tem provado ser eficaz e bem tolerada, no tratamento de crianças com outras dermatoses, como a dermatite atópica grave.<sup>3</sup>

Entre os efeitos adversos que podem ocorrer em crianças, em uso da ciclosporina, encontram-se os linfomas e outros tipos de cânceres. Em crianças com doenças dermatológicas usando entre 2,5 a 10 mg/kg/dia, os efeitos adversos mais notados foram: náusea, vômitos, hipertricrose, hipertensão leve e mudança moderada na função renal, porém, ainda dentro dos limites normais. Outros efeitos relatados foram: dor abdominal, infecções respiratórias, foliculite, infecção por vírus varicela-zoster, infecção do trato urinário, sudorese, perda de apetite, alopecia, hipoproteinemia com edema, tremores, parestesias, hiperplasia gengival, dor de cabeça e perda de peso. A maioria deles foi reversível, após a retirada temporária da ciclosporina, ou redução da dose administrada. Não foram observados efeitos colaterais relacionados à função hepática, parâmetros hematológicos ou desenvolvimento da criança. É importante lembrar que relativamente poucas crianças têm sido tratadas com ciclosporina, e que a ausência de efeitos adversos descritos nesta população não significa que eles não ocorram.<sup>3</sup>

A administração de vacinas, contendo vírus vivo, pode potencializar a replicação do vírus, aumentar os efeitos colaterais da vacina e/ou reduzir a resposta humoral do paciente a antígenos. A imunização, quando em uso de ciclosporina, deve ser realizada, somente, após revisão hematológica. O intervalo entre a retirada da medicação e a restauração da capacidade do paciente em responder à vacina, depende da dose utilizada e da doença subjacente, sendo estimado como de 3 meses a 1 ano. Vacina oral de poliovírus não deve ser utilizada em membros da família nem em pessoas próximas ao paciente.<sup>33</sup>

## Gravidez

Cerca de 75% das mulheres com psoríase tem menos de 40 anos,<sup>34,35</sup> estando em idade reprodutiva. Em muitas pacientes, a gravidez afeta positivamente as manifestações da doença<sup>36</sup>, sendo que a maioria dos autores afirma que há melhora espontânea da psoríase, em 30% a 40% das gestações. Esta melhora pode estar associada à regulação negativa

do sistema imunológico, mediada pelos hormônios produzidos na gravidez, principalmente, a progesterona, que impede a resposta imune da mãe contra o feto.<sup>37</sup> Em cerca de 10% a 20% das gestações, a psoríase piora durante a gravidez, podendo inclusive surgir artrite psoriática.<sup>38</sup> Em 40% a 90% das pacientes pode haver exacerbação no período pós-parto.<sup>37</sup>

O tratamento da psoríase na gravidez é difícil, porque muitas das substâncias disponíveis são potencialmente danosas e, até as aparentemente inócuas só devem ser utilizadas se os benefícios compensarem os potenciais riscos para o feto.<sup>38,39</sup> O tratamento envolve uma progressão ordenada dos medicamentos, considerando a sua segurança e eficácia.<sup>40</sup>

Dos agentes orais disponíveis para o tratamento da psoríase grave, a ciclosporina, categoria C, parece ser o mais seguro para mulheres com potencial para engravidar<sup>41,42</sup> pois o metotrexato e os derivados do ácido retinoico são classificados pelo FDA como medicamentos de categoria X, formalmente contraindicados em gestantes, por serem teratogênicos. Ainda que a ciclosporina não pareça ser teratogênica, pode ocorrer parto prematuro e baixo peso ao nascer.<sup>21</sup>

Alguns estudos mostraram segurança, quanto ao uso de ciclosporina durante a gravidez, para tratamento de impetigo herpetiforme e outras dermatoses, em doses de 3 a 5 mg/dia.<sup>43,44</sup>

Apesar da falta de maior experiência de uso da ciclosporina na gravidez, é possível que os benefícios nos casos graves de psoríase compensem os riscos.<sup>45</sup>

## Idosos

Em idosos, a terapia sistêmica deve ser reservada para casos graves e extensos (envolvimento de mais de 10% da superfície corporal) e/ou que não responderam ou não aderiram ao tratamento tópico, para as formas eritrodérmica e pustulosa, artrite psoriática e psoríase ungueal grave (acrodermatite de Hallopeau).<sup>10</sup>

A população geriátrica é bastante predisposta aos efeitos adversos, induzidos pela ciclosporina, como a nefrotoxicidade, por causa da fibrose intersticial e atrofia tubular renal, hipertensão, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperglicemia e infecções. Desequilíbrio eletrolítico, como: hipercalemia e hipomagnesemia, cefaleia, tremores, hiperplasia gengival e hipertricrose, também são comuns nos idosos.<sup>47</sup> Assim, a ciclosporina deve ser administrada, somente em cursos curtos de tratamento (4 – 12

semanas), principalmente, nos períodos de exacerbação da doença. A dose de início deve ser menor (1,25 -2 mg/kg/dia) do que a usualmente utilizada (3-5 mg/kg/dia). 48 Nos idosos obesos é prudente calcular a dose baseada no peso ideal do paciente e não no seu peso atual, pois os efeitos adversos são mais comuns em obesos. A dose deve ser gradualmente reduzida, antes do final do tratamento, para que não haja exacerbações agudas após a suspensão da medicação.<sup>49</sup>

Várias condições, algumas frequentes em pacientes idosos, constituem contraindicações ao uso de ciclosporina. Essas incluem: hipertensão descontrolada, tolerância reduzida à glicose, hiperlipidemia, doença renal, infecções agudas, infecção crônica ativa ou evidência de infecção prévia, por vírus da hepatite B ou C e história de câncer. Após a instituição do tratamento, a pressão sanguínea, os níveis de creati-

nina sérica e eletrólitos devem ser medidos semanalmente. Os demais exames devem ser solicitados a cada duas semanas, até o término do tratamento. Se os níveis de creatinina se elevarem, de forma persistente (em 3 medidas no período de 1 semana), a ciclosporina deve ser suspensa ou sua dosagem reduzida para 0,5-1 mg/kg/dia. Se continuarem elevados, após 2 semanas, suspender a medicação. Depois que os valores retornarem aos basais, a ciclosporina pode ser reiniciada, na dose anteriormente utilizada. A dose de ciclosporina deve ser reduzida (para 0,5-1 mg/kg/dia), se duas medidas consecutivas da pressão arterial forem indicativas de hipertensão, em paciente previamente normotenso. Caso a pressão arterial se mantiver alta, apesar da redução da dose, inicia-se a terapia anti-hipertensiva (preferencialmente nifedipina) ou suspender a ciclosporina.<sup>41,42</sup> ☞

**TABELA 1: Ciclosporina. Sumário**

Controle recomendado de parâmetros	<b>História clínica/ exame físico:</b> pele e mucosas, sinais de infecção, sintomas neurológicos ou gastrointestinais, pressão arterial. <b>Laboratório:</b> hemograma, creatinina, ácido úrico, potássio. Função hepática, urinalise
Dose inicial recomendada	2,5 -3,0 (máximo 5) mg/kg/dia, divididas em 2 doses diárias
Dose de manutenção recomendada	<b>Terapia curta</b> (8-16 semanas) até a melhora com redução da dosagem 0,5mg/kg a cada 2 semanas ou <b>Terapia a contínua, a longo prazo,</b> com redução da dosagem 50mg, a cada 4 semanas, após a semana 12 e aumento de 50mg se houver recaída. Duração total máxima de 2 anos
Expectativa de início do efeito clínico	4 semanas
Média de resposta	Dose-dependente, após 8-16 semanas com 3mg/kg, PASI 90 em 30 a 50% e PASI 75 em 50-70% dos pacientes
Contraindicações importantes	<b>Absolutas:</b> insuficiência renal, hipertensão arterial não controlada, infecções não controladas, doenças malignas (em atividade ou prévias, particularmente hematológicas e cutâneas com exceção do carcinoma basocelular) <b>Relativas:</b> disfunção hepática, gravidez, lactação, uso concomitante de medicações que interagem com a ciclosporina, uso concomitante de fototerapia ou PUVA terapia prévia com dosagem cumulativa > 1000 J/cm <sup>2</sup> , uso concomitante de agentes imunossupressores, retinoides ou uso prévio, a longo prazo, de metotrexato
Efeitos adversos importantes	Insuficiência renal, aumento da pressão arterial, insuficiência hepática, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, hipertricose, hiperplasia gengival, tremores, parestesias
Interações com drogas importantes	Verificar uso de drogas concomitantes
Outros	Risco aumentado de carcinoma espinocelular em pacientes de psoríase que receberam fototerapia excessiva. Moderadamente efetiva e não aprovada para artrite psoriásica

Fonte: Reich C et al <sup>11</sup>

**REFERÊNCIAS**

1. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:464-75.
2. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150:11–23.
3. Dadlani C, Orlow S J. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: Review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:316-40.
4. Mueller W, Hermann B: Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979;301:555.
5. VanHoof JP, Leunissen KML, Staak WVD. Cyclosporin and psoriasis. *Lancet.* 1985; 1:335.
6. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986;256:3110-6.
7. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2000;4:40.
8. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2005;16:258-77.
9. Smith SG. Neoral (cyclosporin) in dermatology: technical aspects. *Br J Dermatol.* 1996; 135 (Suppl. 48):2-4.
10. Yosipovitch G, Tang MBY. Practical management of psoriasis in the elderly. *Drugs & Aging.* 2002;19:847-63.
11. Reich C, Rosenbach T, Mohr J. Cyclosporine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5( Suppl 3):36-45.
12. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol.* 2004;150 (Suppl 67):1-10.
13. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatol Ther.*1999;11:60–6.
14. Feldman SR, Garton R. Cyclosporin in psoriasis: how?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:250-3.
15. Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 597–615.
16. Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 416-30.
17. Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. Risk of malignancies in psoriasis treated with cyclosporine: a 5-year cohort study. *J Invest. Dermatol.* 2003;120:211–6.
18. Marcl I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001; 358: 1042–5.
19. Workshop of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London; Department of Dermatology, University of Glasgow; British Association of Dermatologists. Guidelines for management of patients with psoriasis. *BMJ.* 1991; 303: 829-35.
20. Koo J, Lee J. Cyclosporine: what clinicians need to know?. *Dermatol Clin.* 1995;13: 897-907.
21. Lebwohl M. A clinician’s paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: S59-69.
22. Aydin F, Canturk T, Senturk N, et al. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:520–4.
23. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P et al. Nail Psoriasis: Combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:122-5.
24. Davison SC, Morris-Jones R, Powles AV, et al. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:405–7.
25. Mrowietz U. Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26: 362–7.
26. Mrowietz U. Treatment targeted to cell surface epitopes. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27: 591–6.
27. Lima HC, Kubo E, Rosas F, et al. Combining biologics and cyclosporine. Poster 3372. Electronic Posters. Meeting AAD, San Francisco, 2009.
28. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:S25–8.

29. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 644–50.
30. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 1999;141:424–9.
31. Rogers M. Childhood psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:404–9.
32. Morris A, Rogers M, Fischer G, et al. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:188–98.
33. Drug Information for the Healthcare Professional - USP DI - Vol.I 21st ed. Englewood, CO: Thomson Health care – MICROMEDEX, 2001; p. 1137.
34. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC et al. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561-70.
35. Barker J. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:321–5.
36. Dunna SF, Finlay AY. Psoriasis: improvement during and worsening after pregnancy. *Br J Dermatol.* 1989;120:584.
37. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM et al. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol.* 1996;35:169.
38. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1989;28:50–2.
39. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 281–5.
40. Spuls PI, Bossuyt PM, van Everdingen JJ, et al. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque-form psoriasis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1591–6.
41. Feldman S. Advances in psoriasis treatment. *Dermatol Online J.* 2000;6:4.
42. Koo YM. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the United States. *J Dermatol.* 1999;26:723–33.
43. Imai N, Watanabe R, Fujiwara H, et al. Successful treatment of impetigo herpetiformis with oral cyclosporine during pregnancy. *Arch Dermatol.* 2002;138:128-9.
44. Finch TM, Tan CY. Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A. *Br J Dermatol.* 2000;142:582-4.
45. Koo YM. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the United States. *J Dermatol.* 1999;26:723–33.
46. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996;132:623-9.
47. Griffiths CE. Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1242-7.
48. Bonifati C, Carducci M, Mussi A, et al. Recognition and treatment of psoriasis. Special considerations in elderly patients. *Drugs & Aging.* 1998;12:177-90.
49. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis: Pt 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:649-61.