

CICLOSPORINA NA PSORÍASE

CYCLOSPORINE IN PSORIASIS

Giselly Figueiredo de Oliveira Borges

Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos –
FAMESC, Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail:
Gyfigueiredo@hotmail.com

Maria do Carmo Boechat Borges de Souza

Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos –
FAMESC, Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail:
m.boechatsouza@gmail.com

Rodney Freire Andrade

Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos –
FAMESC, Bom Jesus do Itabapoana, RJ.
E-mail: rodneyfandrade@hotmail.com

Tamillis Figueiredo de Oliveira

Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos –
FAMESC, Bom Jesus do Itabapoana, RJ.
E-mail: tamillisfoliveira@gmail.com

Laila Poubel Boechat

Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC,
Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail: lailaboechat@gmail.com

RESUMO

As propriedades imunossupressoras da ciclosporina foram demonstradas no início da década de 1970, e logo ela foi usada como droga imunossupressora em transplantes de órgãos. Atualmente, as indicações estão em constante expansão, e a ciclosporina também é usada para controlar doenças inflamatórias de vários órgãos, como pele, articulações e trato gastrointestinal. A ciclosporina não foi aprovada pelo FDA até 1998, após seus excelentes resultados no tratamento da artrite reumatoide e da doença de Crohn. Apesar disso, a droga tem tido baixa aceitação entre os dermatologistas, possivelmente por sua toxicidade, alta taxa de recidiva e limitações quanto ao seu uso. Diante disso, os objetivos do trabalho em questão tornam-se expor e analisar o uso de ciclosporinas no tratamento da psoríase. A metodologia empregada foi por meio da construção do estudo através do desenvolvimento de pesquisa do tipo exploratória e de natureza qualitativa, tendo como técnica de pesquisa a revisão de literatura, sob o formato narrativo, utilizando as bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e Revistas Brasileiras da Área da Saúde. Relatos sobre o uso de ciclosporina para psoríase começaram a ser publicados no final da década de 1970, logo após o melhor entendimento da fisiopatologia da doença. Em 1986, foi publicado o primeiro estudo clínico randomizado, duplo-cego, demonstrando a eficácia de medicamentos no tratamento da psoríase. Esses resultados foram replicados em vários outros relatos, apoiando a hipótese de uma etiologia autoimune da doença, mediada por linfócitos T, citocinas e outras células inflamatórias. Em pacientes criteriosamente selecionados, a ciclosporina continua sendo uma excelente alternativa em regimes de curto prazo, destacando-se seu rápido início de ação e a possibilidade de uso em regimes combinados ou rotativos. Portanto, destaca-se no presente artigo a capacidade da ciclosporina ainda auxiliar indivíduos portadores de psoríase, podendo ser um caminho adequado para a redução dos danos da patologia em questão.

Palavras-chave: Psoríase; Ciclosporinas; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

The immunosuppressive properties of cyclosporine were demonstrated in the early 1970s, and soon it was used as an immunosuppressive drug in organ transplantation. Today, the indications are constantly expanding, and cyclosporine is also used to control inflammatory diseases of various organs, such as skin, joints, and the gastrointestinal tract. Cyclosporine was not approved by the FDA until 1998, after its excellent results in the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Despite this, the drug has had low acceptance among dermatologists, possibly due to its nephrotoxicity, high relapse rate, and limitations on its use. Therefore, the objectives of this study are to expose and analyze the use of cyclosporine in the treatment of psoriasis. The methodology used was the construction of the study through the development of an exploratory research of qualitative nature, having as a research technique the literature review, under the narrative format, using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and Brazilian Health Journals databases. Reports on the use of cyclosporine for psoriasis

began to be published in the late 1970s, soon after the pathophysiology of the disease was better understood. In 1986, the first randomized, double-blind, clinical trial demonstrating drug efficacy in the treatment of psoriasis was published. These results have been replicated in several other reports, supporting the hypothesis of an autoimmune etiology of the disease, mediated by T lymphocytes, cytokines and other inflammatory cells. In carefully selected patients, cyclosporine remains an excellent alternative in short-term regimens, highlighting its rapid onset of action and the possibility of use in combined or rotational regimens. Therefore, this article highlights the ability of cyclosporine to help individuals with psoriasis and may be an appropriate way to reduce the damage of the disease in question.

Keywords: Psoriasis; Cyclosporine; Quality of Life.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória, crônica e recidivante que afeta principalmente a pele e as articulações e se manifesta histologicamente por hiperproliferação celular. O início e o curso dependem de fatores genéticos, comportamentais e ambientais. Apesar de sua evolução benigna, a psoríase determina um impacto significativo na qualidade de vida (QV) dos pacientes, interferindo em suas atividades diárias, relações sociais e interpessoais, afetando até mesmo aspectos psicossociais. O índice de área e gravidade da psoríase (Pasi) foi usado para avaliar a gravidade da doença em uma escala de 0 a 72. Um índice maior que 18 indica doença grave. Por outro lado, a referência Pasi significa uma redução de 75% no índice de pré-tratamento e é utilizada para avaliar o sucesso do tratamento (ARRUDA; CAMPBELL e TAKAHASHI, 2001)

Quando esse indicador aumenta em 50% após um período de melhora, é uma recidiva da doença. No entanto, Pasi não considerou o impacto da doença na QV, o que é importante na escolha do tratamento na prática clínica diária. Casos graves e generalizados de psoríase são difíceis de controlar para a maioria dos dermatologistas. Diante das opções disponíveis na época, obtendo resultados variáveis, muitas vezes frustrantes, além de efeitos colaterais indesejados e frequentes. Desde 1954, o psoraleno e a radiação ultravioleta A (PUVA) têm sido usados para tratar casos graves de psoríase. Em 1971, o metotrexato (MTX) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar casos graves, mesmo antes de ser aprovado para artrite reumatoide. Somente em 1986, 15 anos depois, o primeiro retinóide oral, o etretinato, tornou-se disponível (KIRBY e GRIFFITHS, 2001).

A ciclosporina não foi aprovada pelo FDA até 1998, após mostrar excelentes

resultados no tratamento da artrite reumatoide e da doença de Crohn. Apesar disso, a droga não tem sido aceita pelos dermatologistas, possivelmente por causa de sua nefrotoxicidade, alta taxa de recidivas e restrições ao seu uso. No entanto, a ciclosporina continua sendo uma excelente alternativa em regimes de curta duração em pacientes cuidadosamente selecionados, destacando-se seu rápido início de ação e possibilidade de uso em regimes combinados ou rotativos (ARRUDA e MORAES, 1978).

Com o avanço da elucidação da patogênese da psoríase, as alterações imunológicas da doença começaram a ser investigadas, principalmente após o início da ciclosporina. Assim, entende-se que a hiperproliferação de células consideradas causadoras de doenças é resultado de um processo inflamatório mediado por células (MACKAY e ROSEN, 2001)

Com base nesses mecanismos patogênicos e na experiência no manejo de outras doenças imunológicas, reumatológicas e gastroenterológicas, iniciaram-se os ensaios clínicos com uma nova classe de medicamentos, medicamentos que alteram a resposta biológica, ou simplesmente, biológicos (NAJARIAN e GOTTLIEB, 2003; DEVENTER, 2002). Dessa forma, os objetivos do trabalho em questão demonstram-se em tornar-se exposto e analisar o uso de ciclosporinas no tratamento da psoríase e seus efeitos adversos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo obteve como metodologia empregada a construção do estudo através do desenvolvimento de pesquisa do tipo exploratória e de natureza qualitativa, tendo como técnica de pesquisa a revisão de literatura, sob o formato narrativo, utilizando as bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e Revistas Brasileiras da Área da Saúde.

DESENVOLVIMENTO

A imunopatogênese da psoríase é complexa, envolvendo o sistema imune inato (queratinócitos, células dendríticas-DCs, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais) e o sistema imune adquirido (linfócitos T). Células ativadas do sistema imune inato (SII) produzem fatores, hormônios de crescimento, citocinas e quimiocinas que

atuam nas células do sistema imune adquirido (AIS) e vice-versa (LOWES; BOWCOCK e KRUEGER, 2007).

Inicialmente, as células da SII (DCs e queratinócitos) são ativadas. Acredita-se que vários fatores ambientais, como trauma mecânico, infecção, drogas e estresse emocional, desencadeiam o distúrbio. Por exemplo, o trauma mecânico pode ativar os queratinócitos quando eles começam a liberar citocinas (IL-1 e TNF- α) e proteínas de choque térmico. Essas substâncias ativam DCs (células de Langerhans - CL - e DCs residentes) na epiderme e na derme (GUTTMAN-YASSKY e KRUEGER, 2007).

A ligação de antígenos de agentes infecciosos a receptores toll-like em DCs e queratinócitos também pode levar à ativação dessas células. DCs e queratinócitos ativados produzem grandes quantidades de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento. Uma vez ativadas, as DCs processam o antígeno (ambiental ou endógeno, indefinido) e migram para os linfonodos regionais onde são apresentados aos linfócitos T (LT) (GUTTMAN- YASSKY e KRUEGER, 2007).

Para que ocorra a ativação do LT, além da ligação das proteínas da membrana plasmática das DC (ICAM-1; LFA-3; CD80/CD86), é necessária a ligação do antígeno (acoplado às principais moléculas do complexo de histocompatibilidade na membrana das DC) ao LT. receptores) às proteínas da membrana TL (LFA-1; CD2; CD28, respectivamente). Assim, para que ocorra a ativação dos linfócitos, deve-se estabelecer uma "sinapse imunológica" entre a célula apresentadora de antígeno (APC) e as proteínas de membrana do LT (NICKOLOFF e NESTLE, 2004)

Os LT ativados em pacientes psoriáticos diferenciam-se preferencialmente em LTCD4+ tipo 1 (LTh1; produtor de INF- γ , TNF- α e IL-2) e tipo 17 (LTh17; produtor de IL-17, TNF- α , IL-6 IL- 22) e LTCD8+ tipo 1 (LTc1; produtor de TNF- α , INF- γ , perforina e granzima B) (LOWES; BOWCOCK e KRUEGER, 2007).

Os LT ativados migram para a pele por meio da ligação de moléculas de adesão expressas em suas membranas plasmáticas (CLA e LFA-1) àqueles presentes nas membranas das células endoteliais ativadas da pele (E-selectina e ICAM-1). O LTc1 está localizado na epiderme e o LTh está localizado na derme. Na derme, os LTh encontram e interagem com DCs e macrófagos para formar novas "sinapses imunes". As interações entre essas células levam à produção de inúmeras citocinas que sustentam e amplificam o processo inflamatório (GUTTMAN-YASSKY e KRUEGER, 2007).

DCs e macrófagos ativados produzem IL12 e IL-23.4 IL-12 favorece a proliferação de LTh1 e IL-23 favorece LTh17.4,5 A proliferação de Th17 e Th1 na psoríase também é atribuída à diminuição regulatória de LT (responsável por inibir a ativação desses

linfócitos) (LOWES; BOWCOCK e KRUEGER, 2007).

Na psoríase, as DCs dérmicas mais abundantes são do tipo mielóide (CD11c+). Essas células funcionam como APCs de LT e como células inflamatórias (DCi), que são as principais produtoras de IL-20, uma sintetase indutora de óxido nítrico (iNOS), IL-23 e TNF- α . A IL-20 estimula a proliferação de queratinócitos e a vasodilatação do óxido nítrico. Além de IL-17 e TNF- α , a IL-23 favorece a proliferação de LTh17 e a posterior produção de IL22 e IL6 (estimulando a proliferação de queratinócitos) (SUGIYAMA *et al* 2005).

A IL-17 estimula os queratinócitos a produzir substâncias defensivas (proteínas que previnem a infecção da ferida) e IL-8. O TNF- α estimula os queratinócitos a produzirem IL-8 e IP-10 (proteínas quimioatrativas para neutrófilos e LTs, respectivamente), IL-1 e TNF- α propriamente ditos e fatores de crescimento que favorecem a angiogênese. Assim, as citocinas Th17 estimulam os queratinócitos a proliferar e produzir grandes quantidades de proteínas inflamatórias (SUGIYAMA *et al* 2005).

Assim, a ciclosporina é conhecida como um peptídeo derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*. A maioria dos dados sobre a ciclosporina refere-se ao uso da formulação original (Sandimmun®), que se caracteriza por baixa biodisponibilidade e grande variabilidade inter e intraindividual. Esse fenômeno se deve à alta lipofilicidade da ciclosporina e sua absorção é afetada por fatores como fluxo biliar, dieta e motilidade gastrointestinal. A principal vantagem dessa droga é que, ao contrário de outros imunossuppressores citotóxicos como a azatioprina, a ciclosporina não causa mielossupressão significativa nas doses utilizadas em dermatologia (máximo de 5 mg/kg/dia). A eficácia da ciclosporina depende principalmente da atividade do transportador intestinal glicoproteína (P-Gp) e da atividade hepática do sistema citocromo P-450 da família 3A (CYP3A). Seu efeito inibitório depende da formação de complexos com imunofilina citoplasmática e ciclofilina (SMITH, 1996 e YOSIPOVITCH, 2000)

O complexo atua inibindo a atividade da enzima intracelular calcineurina, que está envolvida no processo de regulação da expressão gênica de nucleoproteínas envolvidas na ativação celular e formação de linfócitos T. Uma dessas proteínas é o fator nuclear de células T ativadas (NF-ATc), que se desloca para o núcleo e se liga às regiões promotoras de genes relacionados a citocinas, induzindo a transcrição e ativação de citocinas pró- inflamatórias como a IL-1 e secreção de IL-2, IL-4, IL-8, TNF α e interferon gama desempenham um papel em várias doenças inflamatórias, incluindo psoríase,

ativando células T. Ao bloquear o NF-ATc, todo o processo de transcrição é inibido, prejudicando assim a formação de citocinas. A ciclosporina também é parcialmente responsável pelo mecanismo de inibição da liberação de histamina dos mastócitos e inibição de várias moléculas de adesão celular (REICH, ROSENBACH, MOHR, 2007 e HO, 2004).

Seguindo essa perspectiva, houve a criação de um sumário para o uso de ciclosporina, apontando todos os aspectos do fármaco, demonstrados na Tabela 1.

Controle recomendado de parâmetros	História clínica/ exame físico: pele e mucosas, sinais de infecção, sintomas neurológicos ou gastrointestinais, pressão arterial. Laboratório: hemograma, creatinina, ácido úrico, potássio. Função hepática, urinálise
Dose inicial recomendada	2,5 -3,0 (máximo 5) mg/kg/dia, divididas em 2 doses diárias
Dose de manutenção recomendada	Terapia curta (8-16 semanas) até a melhora com redução da dosagem 0,5mg/kg a cada 2 semanas ou Terapia a contínua, a longo prazo, 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	Absolutas: insuficiência renal, hipertensão arterial não controlada, infecções não controladas, doenças malignas (em atividade ou prévias, particularmente hematológicas e cutâneas com exceção do carcinoma basocelular) Relativas: 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 ² , uso concomitante de agentes imunossupressores, retinoides ou uso prévia, 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

Tabela 1: Sumário da Ciclosporina

Fonte: SANTAMARIA; CESTARI e SOIREFMANN, 2009

Através deste sumário torna-se possível apontar todos os aspectos das ciclosporinas, desde as doses até os efeitos adversos, sendo um manual extremamente

importante para o manuseio de tal medicamento (SANTAMARIA; CESTARI; SOIREFMANN, 2009)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de biológicos representa uma nova modalidade de tratamento em dermatologia. Embora sejam utilizados há muitos anos em outras especialidades como a reumatologia, sua toxicidade, seja renal, hepática ou medular, deve ser cuidadosamente considerada, além de efeitos imunossupressores, teratogênicos e carcinogênicos. Ensaio clínico de biológicos mostraram uma melhora significativa nas manifestações clínicas da psoríase, conhecida como Pasi 75, de aproximadamente 40% a 60%. Devido à cronicidade da doença e ao alto custo dos medicamentos, os biológicos têm potencial para terapia combinada, tópica ou sistêmica no Brasil. Como resultado, medicamentos tradicionais como metotrexato (MTX), ciclosporina, ácido retinóico e fototerapia podem continuar.

Nesse caso, os efeitos de cada medicamento podem ser potencializados, além de reduzir os efeitos tóxicos e os custos do tratamento. No entanto, os conhecidos efeitos tóxicos das drogas clássicas devem ser lembrados quando usados em combinação com biológicos. Essas drogas não são conhecidas por serem nefrotóxicas ou hepatotóxicas e, portanto, parecem ser úteis em combinação com MTX ou ciclosporina.

Outro aspecto a ser considerado é o aumento da imunossupressão quando associado a drogas clássicas, como azatioprina, hidroxiureia e micofenolato de mofetil. De acordo com o estudo atual, os biológicos são menos imunossupressores do que os medicamentos convencionais porque atuam em estágios específicos do processo imunológico. Mesmo assim, o potencial de carcinogenicidade deve ser considerado, principalmente com uso prolongado, ou em pacientes com risco aumentado de câncer de pele, como os que fazem uso prolongado de fototerapia.

Na reumatologia, o infliximabe é usado em combinação com o MTX na tentativa de evitar a formação de anticorpos antiquméricos, e não há relato de aumento da carcinogênese com essa combinação ou com etanercepte e MTX. No entanto, mais e mais pesquisas são necessárias. O momento do uso dessas drogas só pode tirar conclusões definitivas.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, Lúcia Helena Fávaro; CAMPBELL, Gladys AM; TAKAHASHI, Maria Denise F. Psoríase. **An. bras. dermatol**, p. 141-167, 2001.
- DE ARRUDA, L. H. F.; DE MORAES, A. P. F. The impact of psoriasis on quality of life. **British Journal of Dermatology**, v. 144, n. s58, p. 33-36, 2001.
- VAN DEVENTER, S. J. H. Anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease: where are we now?. **Gut**, v. 51, n. 3, p. 362-363, 2002.
- GUTTMAN-YASSKY, E.; KRUEGER, J. G. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 6, p. 1103-1115, 2007.
- HO, V. C. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. **British Journal of Dermatology**, v. 150, n. s67, p. 1-10, 2004.
- GRIFFITHS, C. E.; KIRBY, B. Psoriasis: the future. **Br J Dermatol**, v. 144, n. 58, p. 37-43, 2001.
- LOWES, Michelle A.; BOWCOCK, Anne M.; KRUEGER, James G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 866-873, 2007.
- MACKAY, I. R. e Rosen FS. **Advances in immunology. N Engl J Med**, v. 345, n. 5, p. 340-50, 2001.
- NAJARIAN, David James; GOTTLIEB, Alice B. Connections between psoriasis and Crohn's disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n. 6, p. 805-824, 2003.
- NICKOLOFF, Brian J. et al. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **The Journal of clinical investigation**, v. 113, n. 12, p. 1664-1675, 2004.
- REICH, C.; ROSENBAACH, T.; MOHR, J. Cyclosporine. **J Dtsch Dermatol Ges**, v. 5, n. Suppl 3, p. 36-45, 2007.
- SANTAMARIA, Jesus Rodriguez; CESTARI, Tania F. Ciclosporina na Psoríase. **Consenso Brasileiro de Psoríase, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Cap**, v. 10, p. 75-82, 2009. Disponível em: <<https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340102276Capitulo10.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2023.
- SMITH, S. G. Neoral®(cyclosporin) in dermatology: technical aspects. **British Journal of Dermatology**, v. 135, p. 2-4, 1996.
- SUGIYAMA, Hideaki et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 1, p. 164-173, 2005.
- YOSIPOVITCH, Gil; TANG, Mark BY. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. **Drugs & aging**, v. 19, p. 847-863, 2002.