

CICLOSPORINA A

IMUNOSSUPRESSOR

FÓRMULA MOLECULAR

 $C_{62}H_{111}N_{11}O_2$

PESO MOLECULAR

1202,63 g/mol

CAS

59865-13-3

DCB

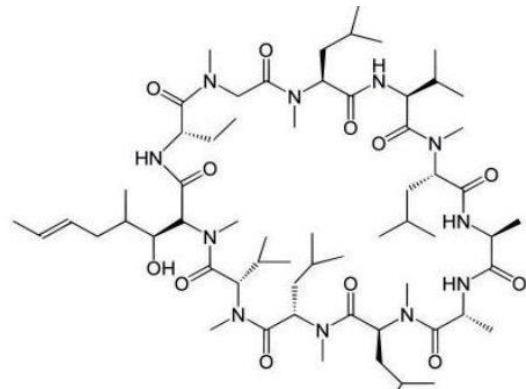
02036

CLASSE

Imunossupressor

Metabólito polipeptídico cíclico lipossolúvel

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

A ciclosporina destaca-se como opção versátil no tratamento de várias condições em cães e gatos, abrangendo uma variedade de doenças, incluindo doenças autoimunes, dermatite atópica, fístulas perianais, anemia hemolítica imunomediada (IMHA) e bloqueio da rejeição a transplantes. Além disso, é também indicada para adenite sebácea, paniculite nodular estéril idiopática, lúpus eritematoso cutâneo vesicular, trombocitopenia imunomediada, doença inflamatória intestinal (DII), poliartrite imunomediada, miastenia grave, hepatite crônica idiopática, anemia aplástica e meningoencefalite granulomatosa. Embora sua eficácia seja limitada para o pênfigo foliáceo imunomediado (PF) em cães, benefícios potenciais são observados para o tratamento do PF em gatos. Em gatos, a ciclosporina apresenta efeitos benéficos no tratamento do complexo granuloma eosinofílico (EGC), DII, dermatite atópica (60% eficaz), estomatite oral e doença das vias aéreas (asma felina). Embora a eficácia para muitas dessas indicações não seja totalmente respaldada por estudos clínicos controlados, a ciclosporina tem sido recomendada com base na experiência clínica e nas orientações de especialistas. Recomenda-se tratar infecções bacterianas e fúngicas antes do seu uso.¹⁻⁵

MECANISMO DE AÇÃO

A ciclosporina é um imunossupressor não citotóxico que atua principalmente inibindo respostas imunes mediadas por células, com algum efeito imunossupressor humoral. Seu mecanismo exato de ação não é completamente compreendido, mas acredita-se que atue por meio da inibição específica e reversível de linfócitos imunocompetentes nas fases G0 ou G1 do ciclo celular. Os linfócitos T auxiliares são o principal alvo, embora as células T supressoras também sejam afetadas. A ciclosporina inibe a produção e liberação de linfocinas, incluindo a interleucina-2 (IL-2) e o fator de crescimento de células T. Além disso, a ciclosporina se liga a receptores celulares específicos da calcineurina, inibindo a via de transdução de sinal do receptor ativado de linfócitos T. Seus efeitos principais incluem a supressão da liberação de IL-2 e outras citocinas, bloqueando a proliferação de linfócitos T ativados, com uma notável especificidade para linfócitos T em comparação com linfócitos B. Além disso, exerce ação inibitória sobre os poros de transição de permeabilidade mitocondrial, contribuindo para atenuar lesões miocárdicas durante reperfusões.¹⁻⁵

CICLOSPORINA A

FARMACOCINÉTICA

Manipulada em microemulsão oferece uma biodisponibilidade de 35% com 20-25% em comparação à manipulação em veículo oleoso. A microemulsão também diminui a variabilidade individual de absorção, devido ao aumento da biodisponibilidade absoluta e da ausência de efeito da secreção de bile na absorção. Com o veículo oleoso a absorção é muito influenciada pela secreção biliar por emulsificação da solução.

Em cães, a bile pode resultar em redução de 75-80% da absorção da droga se manipulada em óleo. A biodisponibilidade não é influenciada pela secreção biliar quando a ciclosporina A é manipulada em microemulsão. Sua meia vida é de 8,4 horas (oscilando entre 5 a 18 horas), sendo o pico de concentração da mesma no sangue entre 1,5 e 2 horas após administração. A ciclosporina distribui-se amplamente fora do volume sanguíneo. No sangue, 33% a 47% estão presentes no plasma, 4% a 9% nos linfócitos, 5% a 12% nos granulócitos e 41% a 58% nos eritrócitos. No plasma, aproximadamente 90% estão ligados às proteínas, principalmente lipoproteínas.

A ciclosporina é extensivamente biotransformada em aproximadamente 15 metabólitos, não havendo uma via metabólica principal única. Sendo metabolizada principalmente no fígado e intestino. A eliminação é principalmente biliar e somente 6% da dose oral é excretada na urina; somente 0,1% são excretadas na urina, na forma não alterada. Existe uma alta variabilidade de dados registrados sobre a meia-vida terminal da ciclosporina, conforme o método de ensaio aplicado e a população-alvo. Em cães, mesmo em microemulsão, a absorção é reduzida quando administrada com alimento e a variabilidade individual aumentada.

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos colaterais comuns da ciclosporina incluem vômitos, anorexia e diarreia, enquanto hiperplasia gengival, salivação, hipertricrose (crescimento excessivo de pelos), queda excessiva de pelos, lesões papilomatosas na pele, orelhas vermelhas e inchadas, fraqueza muscular e câibras musculares são relatados. Cães podem apresentar vômitos no início da terapia, mas geralmente diminuem com o tempo. Em gatos, níveis sanguíneos elevados podem levar a anorexia, distúrbios gastrointestinais e reativação de infecções virais latentes. Em geral, vômitos e diarreia são leves e transitórios, não exigindo a interrupção do tratamento. A nefrotoxicidade e hepatotoxicidade são possíveis, mas geralmente requerem níveis sanguíneos mais elevados. Níveis superiores a 1.000 ng/mL podem predispor a infecções e o uso prolongado, especialmente com outros imunossuppressores, pode aumentar o risco de neoplasias. A imunossupressão pode determinar o desenvolvimento de infecções sérias.¹⁻⁶

CONTRAINDICAÇÕES

A ciclosporina não deve ser utilizada em gestantes e lactantes, e cautela é necessária em pacientes nefropatas e hepatopatas. É contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a seus componentes e em animais com histórico de neoplasia maligna. O uso sistêmico não é recomendado em cães e gatos com até 6 meses de idade, em animais com menos de 2 kg. Não deve ser administrada junto com vacinas vivas, e seu uso é desaconselhado em cães diabéticos ou gatos com FeLV/FIV.^{1-3,5,6}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Essas interações medicamentosas foram observadas ou são consideradas teóricas em seres humanos ou animais que recebem ciclosporina, e podem ter importância relevante em pacientes veterinários:^{1-3,5}

Aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina:

Acetazolamida, alopurinol, amiodarona, amlodipina, azitromicina, antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, fluconazol), bromocriptina, bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, verapamil, diltiazem), carvedilol, cimetidina, cloranfenicol, ciprofloxacino/enrofloxacino, cisaprida, colchicina

CICLOSPORINA A

(os níveis de colchicina também podem aumentar), corticosteroides, danazol, digoxina, estrogênios, fluvoxamina, glibenclamida/glípezida, suco de toranja / pó de suco de toranja, imipenem, losartana/valsartana, antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina, claritromicina), metoclopramida, metronidazol, omeprazol, sertralina, tinidazol.

Diminuição dos níveis sanguíneos de ciclosporina:

Azatioprina, carbamazepina, clindamicina (pode diminuir a biodisponibilidade da ciclosporina), ciclofosfamida, famotidina, griseofulvina, nafcilina, octreotídeo, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, erva de são joão, sulfadiazina/sulfametoxazol, sulfassalazina, terbinafina, trimetoprim (também pode aumentar o risco de nefrotoxicidade), varfarina (também pode reduzir a eficácia da varfarina).

Outras interações/notas:

- ✓ Inibidores da ECA (benazepril, enalapril, etc.): Foram relatados casos em humanos em que a função renal diminuiu.
- ✓ Digoxina: A ciclosporina pode aumentar os níveis de digoxina, com possível toxicidade.
- ✓ Doxorrubicina: A ciclosporina pode aumentar os níveis de doxorrubicina e doxorrubicinol (metabólito ativo).
- ✓ Cetoconazol e outros antifúngicos azólicos: Demonstrou-se que eles podem reduzir substancialmente o metabolismo da ciclosporina em cães ou gatos, e muitos clínicos estão usando essa interação para reduzir a dose e o custo resultante do tratamento com ciclosporina. Tente isso com cautela apenas, e com a compreensão de que a monitorização dos níveis de ciclosporina pode ser necessária.
- ✓ Melfalana: Aumento do risco de insuficiência renal.
- ✓ Metotrexato: A ciclosporina pode aumentar os níveis de MTX.
- ✓ Micofenolato: Redução nos níveis de micofenolato.
- ✓ Outros medicamentos nefrotóxicos (por exemplo, aciclovir, anfotericina B, aminoglicosídeos, colchicina, vancomicina, AINEs, tacrolimo): Possível nefrotoxicidade aditiva.
- ✓ Espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio: Aumento do risco de hipercalcemia.
- ✓ Vacinações: Podem ser menos eficazes enquanto os pacientes estiverem recebendo ciclosporina; evite o uso de vacinas atenuadas.

DOSES

USO TÓPICO: 0,2% 1 a 2 vezes ao dia.

USO ORAL:

Cães:

- ✓ Dermatite atópica: 3 - 7 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia. A dose inicial típica é de 5 mg/kg. Após o período de indução, alguns cães com dermatite atópica foram controlados com doses tão baixas quanto 5 mg/kg a cada dois ou três dias. ^{1-3,5}
- ✓ Fístulas perianais e doenças imunomediadas (IMHA): 5-8 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia. Quando resposta clínica é observada, a dose e a frequência podem ser reduzidas. ^{1-3,5}
- ✓ Supressão imunológica associada a transplantes de órgãos: 7 - 10 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia. ¹⁻³
- ✓ Doença Inflamatória Intestinal (DII): 5 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia. Reduza a frequência para a cada 24 horas após observar resposta clínica. ^{1,3}
- ✓ Hepatite crônica idiopática: 5-8 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia. ¹
- ✓ Condições diversas: 5 a 10 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia. ⁶

CICLOSPORINA A

Gatos:

- ✓ Condições diversas: 3 - 5 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia; ou 5 - 10 mg/kg em dias alternados;² ou 7,5 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia. Alguns gatos podem ser controlados com essa dose a cada dois dias ou duas vezes por semana. Administrar com uma pequena quantidade de comida ou durante a alimentação.¹
- ✓ Dermatite atópica: 5 - 7 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia ou em dias alternados.^{3,5}
- ✓ Doença mediada pelo sistema imune: 3 - 5 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia ou 5 - 7 mg/kg, 1 vez ao dia.⁵
- ✓ Supressão imunológica associada a transplantes de órgãos: 3 - 5 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.¹⁻²

É importante notar que essas são orientações gerais, e a administração real pode variar dependendo da resposta do animal ao tratamento. Sempre avaliar de acordo com a prescrição do médico veterinário.¹

FARMACOTÉCNICA

USO ORAL: A ciclosporina deve ser manipulada exclusivamente em emulsão não podendo ser manipulada em cápsulas, biscoitos e pastas. A manipulação em emulsão reduz a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e proporciona linearidade entre a droga e a exposição à ciclosporina, com um perfil de absorção mais consistente.

O medicamento tem sabor desagradável, sugerindo o uso de palatilizantes.³

Sugestão 1:

Excipientes: Hidroxitolueno butilado (BHT) 0,1%, α -tocoferol 0,05%, álcool absoluto 12,5%, óleo de rícino hidrogenado (PEG 40) q.s., óleo de oliva* q.s.p.

Preparo:

Fase 1: Solubilizar a ciclosporina com o álcool, reservar.

Fase 2: Macerar o BHT com o α -tocoferol, adicionar o óleo de rícino hidrogenado.

Fase 3: Misturar a fase 1 com a fase 2 e adicionar o óleo de oliva* lentamente sob agitação.

Envasar em frasco de vidro ou PET âmbar.

Rotular "Agite bem antes de usar".

*O óleo de oliva pode ser substituído por triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico.

Sugestão 2:

Excipientes: álcool absoluto (95%) 13,16%, óleo de oliva 53,3%, polissorbato 80 q.s.p. e soluvet picanha líquido.

Preparo:

1. Triturar a ciclosporina.
2. Adicionar o álcool e levigar.
3. Adicionar o flavorizante ao passo 2.
4. Adicionar o óleo de oliva.
5. Adicionar o polissorbato 80 sob agitação.
6. Envasar em frasco de vidro ou PET âmbar.
7. Rotular "Agite bem antes de usar".

CICLOSPORINA A

USO TÓPICO: A ciclosporina pode ser manipulada na forma de emulsão e pomadas.

Sugestão de excipientes:

Emulsões: Creme não iônico.

Pomadas: Pomada de lanolina e vaselina; ou pomada de polietilenoglicol (Formulário Nacional).

Ideal dispensar em bisnaga de alumínio.

MODO DE CONSERVAÇÃO

Emulsão Uso Oral: Conservar em recipiente fechado sob refrigeração de 2° a 8°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

Emulsão e Pomada Uso Tópico: Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

REVISÃO DE LITERATURA

SILVA JR et al. 2019⁷

A dermatite atópica canina (DAC) é uma condição inflamatória crônica e pruriginosa associada à predisposição genética e produção de anticorpos IgE. Este relato de caso descreve um paciente com DAC, destacando sinais clínicos, diagnóstico e tratamento. O paciente apresentava lesões disseminadas com prurido intenso e infecções secundárias por bactérias e fungos. O tratamento envolveu shampoo tópico a base de clorexidina 2% associado a miconazol 2,5% e, creme hidratante e solução otológica. Após uma resposta inicial insatisfatória, introduziu-se prednisolona, hidroxizina e, posteriormente, ciclosporina (5 mg/kg), resultando em controle efetivo do quadro. O uso combinado do tratamento tópico associado ao uso oral de ciclosporina foi capaz de controlar o quadro dermatológico, sendo uma alternativa viável para casos mais graves da doença. Embora a cura não seja possível, o controle das lesões é a abordagem preferida no tratamento da DAC.

YAZBEK, 2012⁸

A dermatite atópica (DA) é uma doença alérgica crônica em cães, causando prurido intenso. O uso prolongado de glicocorticoides pode ter efeitos colaterais graves. A ciclosporina (CsA) tem sido uma opção terapêutica eficaz. Este estudo avaliou a CsA (5 mg/kg, uma vez ao dia por 60 dias) em 21 cães atópicos, reduzindo lesões cutâneas em 70% e diminuindo o prurido em 52,6%. A CsA mostrou-se eficaz e segura no tratamento da dermatite atópica canina.

OLIVRY et al., 2002⁹

Ciclosporina oral (CsA) tem se mostrado eficaz no tratamento da dermatite atópica (DA) em pacientes humanos, e um estudo randomizado controlado foi conduzido em cães com DA não sazonal. Trinta cães foram divididos aleatoriamente para receber CsA oral (5 mg/kg) ou prednisolona (0,5 mg/kg) diariamente por 6 semanas. Ambos os grupos mostraram redução significativa nas lesões cutâneas e prurido ao longo do estudo, sem diferenças estatísticas entre eles. A tolerabilidade e segurança da CsA foram semelhantes à prednisolona, indicando que a CsA pode ser uma alternativa valiosa para o tratamento de DA em cães.

REFERÊNCIAS

1. PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
2. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
3. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
4. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.

CICLOSPORINA A

5. ALLERTON, F. **BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline**. 10. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2020. 498 p.
6. VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019. 528 p.
7. SILVA JR, J. A. et al. Avaliação clínica e laboratorial da Dermatite Atópica Canina. **Ciência Animal**, v. 29, n. 2, p. 118-127, 2019. Disponível em: <<https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9918>>. Acesso em: 17 nov. 2023.
8. YAZBEK, A. et al. Evaluation of the clinical efficacy of cyclosporine in atopic dogs treatment. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 49, n. 5, p. 360-366, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v49i5p360-366>>. Acesso em: 17 nov. 2023.
9. OLIVRY, T. et al. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00283.x>>. Acesso em: 17 nov. 2023.