

# Indicações e Resultados de Colírio de Ciclosporina A - Estudo Retrospectivo de 6 anos

Joana Medeiros Pinto<sup>1,2,3</sup>, David Cordeiro Sousa<sup>1,2</sup>, Ana Miguel Quintas<sup>1,2</sup>, Paulo Silva Guerra<sup>1,2</sup>, Walter Rodrigues<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Oftalmologia, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Ponta Delgada, Portugal

## RESUMO

**Introdução:** A ciclosporina A (CsA) tem sido utilizada com eficácia e segurança no tratamento de várias patologias da superfície ocular dependentes de corticoterapia tópica, evitando os seus efeitos indesejáveis. O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar as indicações e resultados da utilização do colírio de CsA a 1% nos últimos 6 anos no Hospital de Santa Maria.

**Material e métodos:** Análise retrospectiva dos processos clínicos de todos os doentes que iniciaram tratamento com colírio de CsA a 1% no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria entre 2009 e 2015.

**Resultados:** Foram incluídos 104 olhos de 62 doentes, com idade média  $36 \pm 24$  anos. As indicações para utilização de CsA a 1% foram: queratoconjuntivite vernal (QCV) (36%), profilaxia ou tratamento de rejeição de enxerto querático (19%), olho seco (15%), queratite numular (11%), doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (6.5%) e outros (13%). Previamente à utilização de CsA, 84% dos doentes receberam tratamento com corticoide tópico. Nestes, foi possível a sua suspensão em 71% dos casos. Verificou-se maior eficácia na suspensão de corticoide tópico na QCV (91%) e na queratite numular (86%). A CsA foi suspensa por intolerância em 9 doentes (15%), 5 dos quais com olho seco.

**Conclusões:** A CsA a 1% tópica mostrou-se sobretudo eficaz no tratamento de QCV. Pode ser também uma boa opção terapêutica na queratite numular, apesar de se ter verificado recorrência após descontinuação da CsA na maioria dos doentes. A tolerância foi baixa nos doentes com olho seco.

**Palavras-chave:** ciclosporina, superfície ocular, corticoterapia, eficácia, tolerância

## ABSTRACT

**Introduction:** Cyclosporine A (CsA) has been used effectively and safely for the treatment of several topical steroid-dependent ocular surface diseases, thus avoiding the corticosteroids undesirable effects. The purpose of this study was to describe and analyze the indications and results of the use of CsA 1% eye drops in the last 6 years in the Hospital de Santa Maria.

**Material and Methods:** Retrospective analysis of the medical records of all patients treated with CsA 1% eye drops in the Ophthalmology Department of Hospital de Santa Maria between 2009 and 2015.

**Results:** One hundred and four eyes of 62 patients were included, with mean age of  $36\pm 24$  years. The indications for the use of CsA 1% eye drops were: vernal keratoconjunctivitis (VKC) (36%), prophylaxis or treatment of corneal graft rejection (19%), dry eye (15%), nummular keratitis (11%), graft versus host disease (GVHD) (6.5%) and others (13%). Prior to the use of CsA, 84% of the patients were treated with topical corticosteroids. Of those, its suspension was possible in 71% of the cases. The efficacy of corticosteroid suspension was superior for VKC (91%) and nummular keratitis (86%). CsA was discontinued due to intolerance in 9 patients (15%), 5 of which with dry eye.

**Conclusions:** Topical CsA 1% proved to be particularly effective in treating VKC. It can also be a good therapeutic option in nummular keratitis, although there has been recurrence after discontinuation of CsA in most patients. Tolerance was low in patients with dry eye.

**Keywords:** cyclosporine, ocular surface, corticotherapy, efficacy, tolerance

---

## INTRODUÇÃO

A ciclosporina A (CsA) é um polipeptídeo imunomodulador pertencente à classe dos inibidores da calcineurina. O seu mecanismo de ação consiste em inibir a expressão de interleucina 2, modulando o recrutamento e a ativação das células T<sup>1,2</sup>. Inicialmente utilizado sobretudo na prevenção de rejeição de transplantes de órgãos sólidos, em oftalmologia, sob a forma tópica, tem sido utilizada no tratamento de várias patologias inflamatórias da superfície ocular, entre as quais o olho seco, blefarite posterior, rosácea ocular, queratoconjuntivite atópica, queratoconjuntivite vernal (QCV), rejeição aguda do enxerto querático, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) ocular e queratite numular, entre outras<sup>3,4,5</sup>.

As patologias inflamatórias crónicas da superfície ocular, além de provocarem sintomas com impacto na

qualidade de vida dos doentes, estão associadas a possíveis complicações, como as úlceras de córnea e a diminuição da acuidade visual, transitória ou permanente, tornando-se muitas vezes dependentes de corticoterapia tópica<sup>6</sup>. A grande vantagem da utilização da CsA tópica é a possibilidade de controlar estas patologias evitando os efeitos adversos da corticoterapia, entre os quais o desenvolvimento de catarata e a hipertensão ocular ou glaucoma<sup>7,3</sup>.

As concentrações utilizadas variam entre 0.05 e 2%. Por se tratar de uma molécula hidrofóbica, foram inicialmente utilizados como veículo óleo de milho, de amendoim ou de azeitona, no entanto o veículo estava muitas vezes associado a baixa tolerância por efeitos adversos locais<sup>8</sup>. Um grande avanço na aplicação clínica da CsA foi o desenvolvimento de uma emulsão lipídica com óleo de rícino que também inclui glicerina, polisorbato 80 e hidróxido de sódio, com melhor tolerância e alta

concentração de CsA na superfície ocular (Restasis®, Irvine, CA; Allergan, 2004)<sup>3,9</sup>. A utilização de lágrimas artificiais como veículo é menos estudada, mas parece ser também eficaz e bem tolerada<sup>6,10,11,12</sup>.

Apesar dos benefícios, já referidos, e da ausência de efeitos secundários sistémicos<sup>3</sup>, a CsA tópica apresenta ainda alguns problemas, entre os quais o facto de não estar disponível comercialmente na farmácia comunitária em Portugal, sendo apenas dispensada na farmácia hospitalar, e a baixa tolerância por efeitos secundários locais em alguns doentes. Ademais, diferentes concentrações e veículos podem ter efeitos diferentes a nível de eficácia e tolerância. O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar as indicações e resultados da utilização do colírio de CsA a 1% nos últimos 6 anos no Hospital de Santa Maria (HSM).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram consultados os registos clínicos eletrónicos de todos os doentes medicados com colírio de CsA no HSM até Dezembro de 2015. No HSM a concentração de CsA disponível é de 1%, sendo utilizado como veículo a hidroxipropilmetilcelulose. Foram excluídos 3 doentes, dos quais não havia registos clínicos. Assegurou-se o respeito pelo sigilo médico dos dados consultados durante todo o processo.

Foram avaliadas as indicações, as terapêuticas prévias e concomitantes, a duração e a posologia do tratamento com CsA a 1%, a sua tolerância e eficácia na resolução dos sintomas e na suspensão de corticoterapia tópica. Foi realizada a análise descritiva dos dados com recurso ao Microsoft Office Excel®.

## RESULTADOS

Foram incluídos 104 olhos de 62 doentes (26 mulheres), com idade compreendida entre 6 e 86 anos (média 36±24 anos) no início do tratamento (gráfico 1).

As indicações para utilização de CsA a 1% foram: QCV em 22 doentes (36%), profilaxia ou tratamento de rejeição de enxerto querático em 12 doentes (19%), olho seco em 9 doentes (15%), queratite numular em 7 doentes (11%), DECH em 4 doentes (6.5%), queratite ulcerativa periférica em 2 doentes (3.2%), neovascularização após úlcera de córnea em 2 doentes (3.2%), rosácea ocular em 1 doente

(1.6%), blefarite posterior em 1 doente (1.6%), queratoconjuntivite flictenular em 1 doente (1.6%) e perfuração de úlcera querática assética associada a artrite reumatoide em 1 doente (1.6%). (gráfico 2)

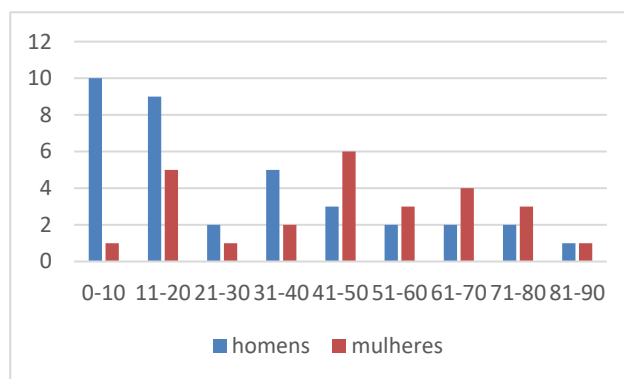
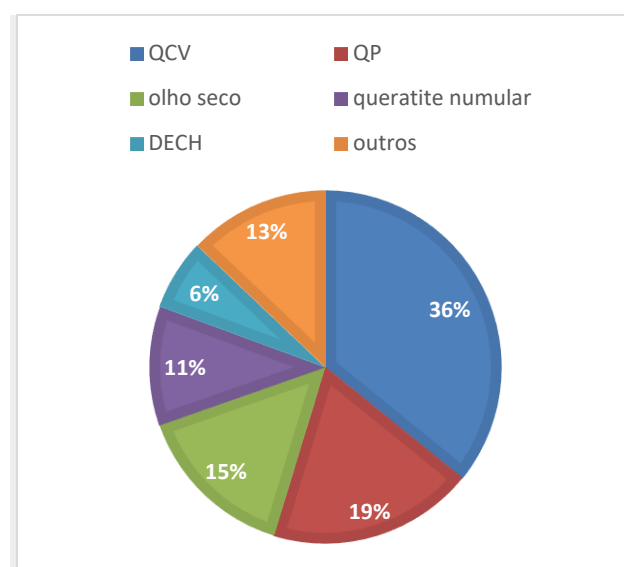


Gráfico 1 – distribuição da utilização do colírio de ciclosporina A a 1% por idade e sexo



DECH – doença do enxerto contra hospedeiro, QCV – queratoconjuntivite vernal, QP – queratoplastia penetrante

Gráfico 2 – indicações da utilização do colírio de ciclosporina A a 1%

De toda a amostra, 14 doentes (23%) encontravam-se sob tratamento à data da recolha dos dados. Nos restantes casos, a duração média do tratamento com CsA a 1% foi de 10±11 meses (variando de 1 a 48 meses). A posologia inicial variou entre 2 a 6 (média 3.5) instalações diárias. Previamente à utilização de CsA, 52 doentes (84%) receberam tratamento com corticoide tópico. Nestes, foi

possível a sua suspensão em 37 casos (71%). A CsA foi suspensa por intolerância em 9 doentes (15%).

O grupo de doentes com QCV era constituído por 4 do sexo feminino e 18 do sexo masculino, com idade compreendida entre 6 e 20 (12±5) anos. Todos os doentes tinham sido medicados previamente com corticoide tópico, que foi possível suspender por melhoria clínica em 20 (91%) doentes. Cinco doentes encontravam-se sob

tratamento com CsA à data da colheita dos dados, sendo que a duração do tratamento nos restantes doentes variou entre 3 e 45 (13±28) meses. Três doentes apresentaram recorrência após suspensão da CsA, que foi resolvida com ciclo de corticoide tópico em 2 doentes e com novo ciclo de ciclosporina em 1 doente. Foi suspenso o tratamento com CsA tópica por intolerância em 1 doente (4.5%). (tabela 1)

Tabela 1 - dados relativos às indicações mais frequentes da ciclosporina A a 1%

	Homens	Mulheres	Idade (média ± desvio padrão)	Posologia inicial (instalações diárias - média)	Duração do tratamento (meses - média ± desvio padrão)	Corticoides previamente	Suspensão de corticoides por melhoria com CsA	Recidiva após suspensão da CsA	Suspensão por intolerância
<b>QCV</b>	18	4	12±5	3	13±28	22 (100%)	20 (91%)	3 (15%)	1 (4.5%)
<b>QP</b>	7	5	49±21	5	12±15	10 (83%)	2 (20%)	-	0
<b>Olho seco</b>	4	5	57±17	3	9±8	3 (33%)	1 (33%)	-	5 (56%)
<b>Queratite numular</b>	3	4	36±21	3	4±1	7 (100%)	6 (86%)	4 (67%)	0
<b>DECH</b>	2	2	41±15	4	12±12	2 (50%)	1 (50%)	-	1 (25%)

DECH – doença do enxerto contra hospedeiro, QCV – queratoconjuntivite vernal, QP – queratoplastia penetrante

O colírio de CsA a 1% foi usado após queratoplastia penetrante (QP) em 5 mulheres e 7 homens, com idade média de 49±21 (entre 11 e 86) anos. Foi utilizado para profilaxia de rejeição em transplantes de alto risco em 5 doentes, todos em associação com corticoide. Verificou-se sucesso terapêutico da CsA (ausência de rejeição e suspensão do corticoide) em um doente. Ocorreu rejeição do enxerto em um doente, revertido com corticoide tópico e sistémico, e falência do enxerto nos restantes casos. Foi utilizado para tratamento de rejeição do enxerto querático em associação com corticoterapia em 7 doentes, tendo se verificado sucesso terapêutico da CsA (reversão do processo de rejeição e suspensão de corticoide) em um doente. Nos restantes casos houve rejeição ou falência do enxerto querático. (tabelas 1 e 2)

Dos 9 doentes com olho seco medicados com CsA, 5 eram mulheres e 4 homens, com idade compreendida entre os 37 e os 81 (média 57±17) anos. A posologia inicial foi 3 gotas por dia em todos os doentes e a duração média foi 9±8 meses. Foi descontinuada em 5 doentes (56%) por intolerância, sendo que os restantes melhoraram com o tratamento. (tabela 1)

A queratite numular foi indicação para utilização de CsA em 7 doentes, com idade média de 36±21 (entre 8 e 66) anos, 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Neste grupo de doentes, foi possível suspender os corticosteroides tópicos na maioria dos casos (n=6; 86%). No entanto, ocorreu recidiva em 4 doentes (67%) após a suspensão da CsA: num dos casos foi resolvida com ciclo corticoterapia tópica, noutra caso com novo ciclo de CsA e dois doentes mantinham-se sob CsA à data da recolha de dados. (tabela 1)

Quatro doentes receberam CsA para tratamento de DECH ocular, 2 mulheres e 2 homens, com idade entre os 23 e os 53 (média 41±15) anos. Houve melhoria em 3 doentes, sendo que dois mantinham tratamento à data de recolha dos dados. A CsA foi suspensa em um dos doentes por intolerância. (tabela 1)

Os doentes que receberam CsA por queratite ulcerativa periférica tinham 78 e 73 anos. Ambos receberam corticoterapia prévia que foi possível descontinuar. A duração total do tratamento foi de 14 meses num dos doentes, com recidiva após descontinuação, resolvida com novo ciclo de CsA, o outro doente ainda se encontrava sob CsA à data de recolha dos dados.

Tabela 2 - utilização da ciclosporina A a 1% em doentes submetidos a queratoplastia penetrante

	Sexo	Idade	Indicação para QP	Indicação para CsA	Corticoide concomitante	Posologia inicial (instalações diárias)	Duração do tratamento com CsA (meses)	Suspensão de corticoide durante o tratamento com CsA	Resultado
1	F	44	Queratite infecciosa a agente desconhecido	Profilaxia	Tópico, local e sistémico	5	Sob tratamento	Sim	Ausência de rejeição
2	M	27	Queratite infecciosa do enxerto querático prévio por queratocone	Profilaxia	Tópico e sistémico	4	5	Não	Episódio de rejeição revertido com corticoide
3	M	36	Queratite fúngica	Profilaxia	Tópico, iniciado 6 semanas após QP	4	2	Não	Falência do enxerto e retransplante
4	F	71	Falência de enxerto querático prévio por traumatismo químico	Profilaxia	Tópico	4	48	Não	Falência do enxerto por insuficiência límbica
5	F	45	Insuficiência límbica	Profilaxia	Tópico e sistémico	2	4	Não	Falência do enxerto
6	F	86	Queratopatia bolhosa	Rejeição	Tópico, local e sistémico	6	1	Não	Rejeição e retransplante
7	M	34	Queratite infecciosa a agente desconhecido	Rejeição	Tópico, local e sistémico	6	24	Não	Falência do enxerto e retransplante
8	M	62	Queratite infecciosa a agente desconhecido	Rejeição	Tópico, local e sistémico	6	1	Não	Falência do enxerto e retransplante
9	M	58	Falência de enxerto querático prévio por queratopatia bolhosa	Rejeição	Tópico, local e sistémico	6	21	Não	Falência do enxerto e retransplante
10	F	72	Queratopatia bolhosa	Rejeição	Tópico e sistémico	6	6	Não	Falência de enxerto
11	M	43	Queratocone	Rejeição	Tópico e sistémico	4	Sob tratamento	Sim	Melhoria
12	M	11	Falência do enxerto querático prévio por queratite infecciosa a agente desconhecido	Rejeição	Tópico e sistémico	3	5	Não	Falência do enxerto

QP – queratoplastia penetrante

Duas doentes foram medicadas com CsA por neovascularização querática após queratite infecciosa, com 37 e 71 anos. Houve melhoria parcial numa das doentes, em que foi possível suspender o corticoide tópico; na outra doente foi suspensa a CsA por intolerância.

No doente do sexo masculino, de 44 anos que recebeu CsA por rosácea ocular foi possível suspender o corticoide tópico e a CsA foi suspensa ao fim de 7 meses por melhoria clínica.

A doente medicada com CsA por blefarite posterior tinha 78 anos. Foi possível suspender o corticoide tópico durante o tratamento com CsA, que durou 3 meses, no entanto houve recorrência com necessidade de corticoterapia tópica.

A doente com queratoconjuntivite flictenular tinha 12 anos quando iniciou tratamento com CsA, com duração de 15 meses. Só foi possível suspender a corticoterapia com imunossuppressores sistémicos.

A doente com perfuração de úlcera querática asséptica associada a artrite reumatoide tinha 64 anos. Houve melhoria e estabilidade da inflamação da superfície ocular com CsA, que cumpriu durante 8 meses. No entanto teve recorrência da úlcera de córnea ao fim de 2 anos.

## DISCUSSÃO

O colírio de CsA tem sido estudado nas concentrações entre 0.05 e 2%, com eficácia variável em diversas patologias inflamatórias crónicas da superfície ocular<sup>3</sup>. Os estudos realizados com CsA a 1%, apontam para a sua eficácia e segurança na QCV<sup>10,13</sup>, olho seco<sup>14</sup> e queratite numular<sup>4,5,6</sup>.

A CsA a 1% tópica mostrou-se bem tolerada e eficaz no tratamento de QCV, de acordo com o verificado em estudos prévios<sup>10,13</sup> permitindo evitar as potenciais complicações desta patologia bem como os efeitos secundários da corticoterapia tópica, o que se torna especialmente importante nesta população predominantemente pediátrica.

Também na queratite numular se verificou boa tolerância e eficácia do colírio de CsA a 1% na suspensão de corticoides, no entanto verificou-se recorrência após suspensão da ciclosporina numa proporção significativa de doentes, fenómeno também reportado em estudos prévios. No estudo de Jeng e Holsclaw, que incluiu 14 olhos de 7 doentes, verificou-se recorrência após suspensão da CsA em todos os doentes<sup>4</sup>. Noutro estudo houve recorrência após suspensão da CsA em 3 dos 14 doentes tratados com CsA a 1% por queratite numular<sup>6</sup>.

Dos doentes com DECH ocular, 75% beneficiaram com a utilização de CsA a 1%, o que está de acordo com estudos prévios, em que se tem verificado benefício na utilização de CsA tópica nestes doentes, embora a concentração mais frequentemente estudada seja 0.05%<sup>15-19</sup>.

Os resultados não foram tão favoráveis na profilaxia e tratamento da rejeição do enxerto após QP. Um questionário realizado a nível mundial aos membros da *Cornea Society* em 2011 revelou que 48% utiliza a CsA tópica profilaticamente em QP de alto risco e em 24-56% dos casos de rejeição suspeita ou confirmada<sup>20</sup>. Um ensaio clínico aleatorizado em doentes submetidos a QP com alto risco de rejeição medicados com CsA a 2% em associação ao corticoide tópico mostrou maior probabilidade de reversão do episódio de rejeição nos doentes tratados com CsA, embora não previna a ocorrência de rejeição<sup>21</sup>. No

entanto, a maioria dos estudos que testaram a eficácia da CsA tópica (0.05 a 2%) tanto na prevenção como no tratamento de rejeição de enxerto querático não encontraram benefício na sua utilização<sup>22-26</sup>.

A tolerância foi baixa nos doentes com olho seco, em comparação com a que se verifica em estudos com CsA a 0.05 ou 0.1%<sup>28,28</sup>. Num ensaio clínico aleatorizado em que foram comparadas as concentrações de 0.05, 0.1, 0.2 e 0.4%, constatou-se que a CsA a 0.05 ou 0.1% é mais apropriada no tratamento do olho seco uma vez que não houve benefício adicional com as concentrações mais elevadas<sup>29</sup>. Adicionalmente, pode ser necessário terapêutica combinada com corticoide tópico inicialmente, o que se verificou apenas em 33% dos doentes, sendo que o efeito da CsA na melhoria dos sintomas pode se verificar apenas ao fim de várias semanas de tratamento, podendo decorrer até 6 meses até à melhoria máxima<sup>30,31</sup>.

Nas restantes indicações o pequeno número de doentes estudados não permite tirar conclusões sobre a eficácia e tolerância da CsA a 1%.

Em conclusão, a CsA é uma arma terapêutica importante no controlo da inflamação crónica da superfície ocular; a concentração estudada mostrou-se sobretudo eficaz na QCV e na queratite numular. O desenho de estudos que permitam comparar a eficácia de fármacos imunomoduladores permitirá obter evidência e melhorar o tratamento dos doentes em cada uma destas situações clínicas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol*. 1986 Nov-Dec;31(3):159-69.
2. Liu J. FK506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today*. 1993 Jun;14(6):290-5.
3. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Oct;18(5):352-61.
4. Jeng BH, Holsclaw DS. Cyclosporine A 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2011 Sep;30(9):958-61.
5. Levinger E, Slomovic A, Sansanayudh W, et al. Topical treatment with 1% cyclosporine for subepithelial

- infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2010;29:638–640
6. Ragam A, Kolomeyer AM, Kim JS, Nayak NV, Fang C, Kim E, Chu DS. Topical cyclosporine a 1% for the treatment of chronic ocular surface inflammation. *Eye Contact Lens*. 2014 Sep;40(5):283-8.
  7. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000 Dec;11(6):478-83.
  8. Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of ciclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:247–261
  9. Foulks G. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:105–122
  10. Pucci N, Caputo R, Mori F, et al. Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:865–871
  11. Fiscella RG, Le H, Lam TT, Labib S. Stability of cyclosporine 1% in artificial tears. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996 Spring;12(1):1-4.
  12. Kiliç A1, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol*. 2006 Dec;41(6):693-8.
  13. Spadavecchia L et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Nov;17(7):527-32.
  14. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman MH. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993 Jul;12(4):315-23.
  15. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, Kellaway J, Przepiorka D. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Jul;22(2):147-51.
  16. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea*. 2006 Jul;25(6):635-8.
  17. Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea*. 2006 Jul;25(6):674-8.
  18. Wang Y et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Feb;41(3):293-302. Epub 2007 Nov 5.
  19. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, Mian SI. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*. 2010 Dec;29(12):1392-6.
  20. Kharod-Dholakia B, Randleman JB, Bromley JG, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea*. 2015 Jun;34(6):609-14.
  21. Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Aug;248(8):1167-72. Epub 2010 Apr 23.
  22. Price MO, Price FW Jr. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1785-90. Epub 2006 Aug 1.
  23. Poon A, Constantinou M, Lamoureux E, Taylor HR. Topical Cyclosporin A in the treatment of acute graft rejection: a randomized controlled trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jul;36(5):415-21.
  24. Javadi MA, Feizi S, Karbasian A, Rastegarpour A. Efficacy of topical ciclosporin A for treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes. *Br J Ophthalmol*. 2010 Nov;94(11):1464-7. Epub 2010 Jun 24.
  25. Unal M, Yücel I. Evaluation of topical ciclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2008 Oct;92(10):1411-4. Epub 2008 Jul 28.
  26. Ziaei M, Manzouri B. Topical cyclosporine in corneal transplantation. *Cornea*. 2015 Jan;34(1):110-5.
  27. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1790-4.
  28. Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW, Morris S, Villanueva L, Hollander DA. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*. 2016 May 13;10:887-95.

29. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000 May;107(5):967-74.
30. Byun YJ, Kim TI, Kwon SM, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea*. 2009 Aug 31
31. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:337–342

---

## CONTACTO

Joana Medeiros Pinto  
Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
E-mail: joana.r.m.pinto@hotmail.com

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.  
Trabalho submetido no 59º Congresso Português de Oftalmologia.  
Trabalho não publicado, cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.