



Guia prático de manejo da psoríase e COVID-19

Gleison Duarte

CRM-BA: 18.130

Dermatologista

Mestre e doutor em Ciências da Saúde

Membro titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Membro do Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Ricardo Romiti

CRM-SP: 75.298

Dermatologista

Responsável pelo Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Paulo Antônio Oldani Felix

CRM-RJ: 5.247.865-9

Dermatologista

Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado

Responsável pelos Ambulatórios de Psoríase e Imunossupressores do Hospital Federal dos Servidores do Estado e do Hospital Naval Marcílio Dias (RJ)

Apoio:



Cuidados gerais com pacientes com psoríase

1) Como definir o risco de pacientes com psoríase diante da pandemia de Covid-19?

Com base nas recomendações conjuntas das Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR), Dermatologia (SBD), Infectologia (SBI) e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (Gediib),¹ o manejo dos pacientes levará em consideração duas etapas:

Passo 1 – primeiramente, deverá avaliar o grau de imunossupressão:

ausente, leve ou moderada a grave. Em alusão às cores do semáforo, adaptaram-se as recomendações de acordo com as medicações mais utilizadas no manejo da psoríase (Figura 1).

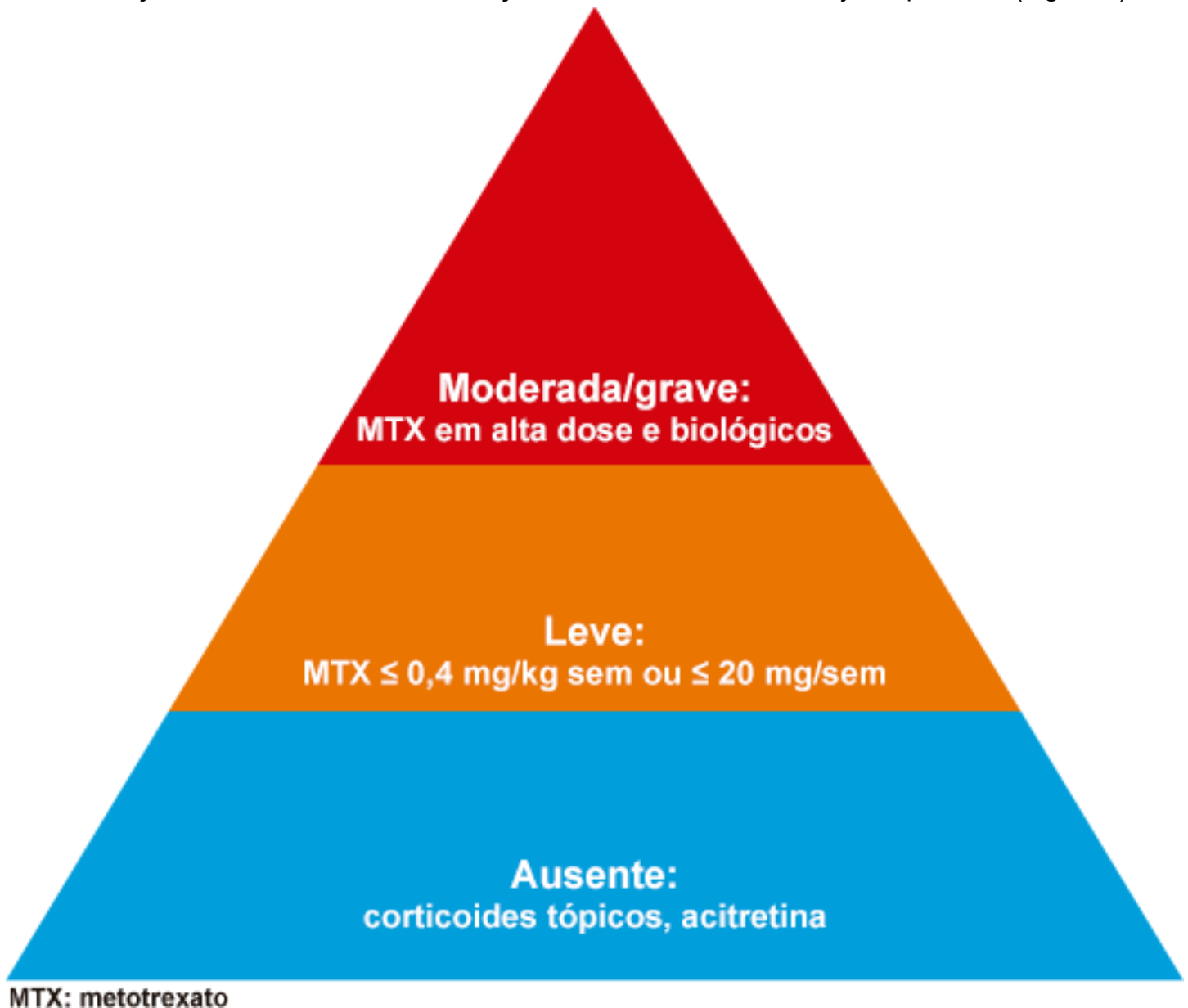


Figura 1. Critérios de imunossupressão em pacientes portadores de psoríase.¹

Passo 2 – Avaliar características individuais e a atividade da doença

Imunossupressão leve – deve-se considerar comorbidades, idade, atividade ou refratariedade da doença.

Imunossupressão moderada a grave – deve-se considerar doença em remissão, comorbidades, idade, atividade ou refratariedade da doença.

Passo 3 – Definir estratégias de prevenção

Imunossupressão ausente: estratégias semelhantes às da população.

Imunossupressão leve: adaptação da jornada de trabalho em caso de atendimento ao público e, se não for possível, afastamento temporário de acordo com julgamento clínico.

Imunossupressão moderada a grave em remissão – semelhante ao descrito em imunossupressão leve.

Imunossupressão moderada a grave e doença em atividade: idem, porém deve-se considerar riscos/benefícios de manutenção da medicação.

A versão desse documento de 17 de março de 2020 alerta mudanças frequentes nas diretrizes e nos conhecimentos sobre a doença. De forma semelhante, uma publicação mais recente elencou os imunobiológicos utilizados na psoríase como medicamentos de provável risco moderado, sejam antifator de necrose tumoral, sejam anti-interleucinas 17, 12/23 ou 23. Desta forma, os autores sugerem que tais fármacos devem ser mantidos na presença de sintomas virais leves, porém deve-se considerar suspendê-los em caso de piora ou febre alta.²

2) Quais manifestações clínicas esperar caso o paciente com psoríase adquira a infecção por SARS-Cov-2?

A Organização Mundial da Saúde classifica a doença em leve, pneumonia (sem sinais de gravidade ou necessidade de oxigênio) e pneumonia grave. Cerca de 90% dos pacientes apresentam mais de um sintoma e 15%, febre, tosse e dispneia.

Doença leve: definida como pacientes com infecção do trato respiratório superior não complicada, com sintomas inespecíficos, como febre, tosse (com ou sem produção de escarro), fadiga, anorexia, mal-estar, mialgia, faringite, dispneia, congestão nasal ou cefaleia e sintomas gastrointestinais.

Pneumonia (sem sinais de gravidade ou necessidade de oxigênio).

Pneumonia grave: diagnóstico mais comum nos pacientes com Covid-19 é o de pneumonia grave, com sinais de gravidade de acordo com a faixa etária e o uso de oxigênio.

Além destes, há indivíduos assintomáticos e formas atípicas em idosos e imunossuprimidos, situações que devem ser lembradas na psoríase. Anosmia e disgeusia podem ser sintomas precoces nos quadros leves e presentes em metade ou mais dos pacientes hospitalizados.³

Manifestações cutâneas fazem parte dos sintomas menos frequentes e incluem rash eritematoso, petéquias, urticária, vesículas com aspecto de varicela e lesões acrais com aspecto de vasculite.^{4,5}

3) Quais cuidados se deve ter na assistência a pacientes em tratamentos imunobiológicos em centros de terapia assistida (clínicas de infusão)?

As recomendações podem ser divididas em orientações para pacientes e profissionais de saúde. A tabela 1 apresenta sugestões adicionais às recomendadas por um guia específico elaborado pela

Tabela 1. Adaptada de Covid-19: plano de enfrentamento para serviços de terapia assistida – SBR (2020)⁶

Pacientes	Profissionais de saúde
Entrar em contato com o serviço de terapia assistida para informar se apresenta sintomas gripais	Higienizar mãos, objetos e móveis a cada atendimento
Buscar informações sobre as condições do seu agendamento, por meio dos canais de comunicação disponibilizados	Em caso de necessidade inadiável de avaliação de paciente com sintomas gripais: utilizar sala específica destinada a atendimento isolado
Vacinação contra influenza sazonal	Reforçar a importância da avaliação médica para triagem pré-infusional
Evitar ir acompanhado ao serviço de terapia assistida e, quando inevitável, que o acompanhante esteja livre de sintomas gripais	Uso correto de equipamentos de proteção individual (máscara, avental descartável, óculos e luvas) pela equipe médica e outros profissionais de saúde que prestem atendimento ao paciente
Chegar na hora marcada, evitando antecipações ou atrasos que contribuam com aglomerações	Aumentar o espaçamento entre poltronas e leitos
Evitar bolsas e adornos que possam contribuir na transmissão do vírus, portando apenas máscaras e o que for necessário	Se possível, aferir a temperatura antes da admissão do paciente (termômetro digital infravermelho)
Não utilizar luvas como medida de proteção até que novas recomendações sejam emitidas	Garantir canais de comunicação com os pacientes em tratamento

Em situações como fototerapia, não há guias específicos. Centros de fototerapia em funcionamento devem atentar a recomendações gerais de distanciamento, limpeza do piso dentro das cabines de fototerapia, higiene rigorosa do ambiente e avaliação risco/benefício da suspensão, manutenção ou aumento do intervalo entre sessões em pacientes com doença estável.

4) Como orientar pacientes com doença leve?



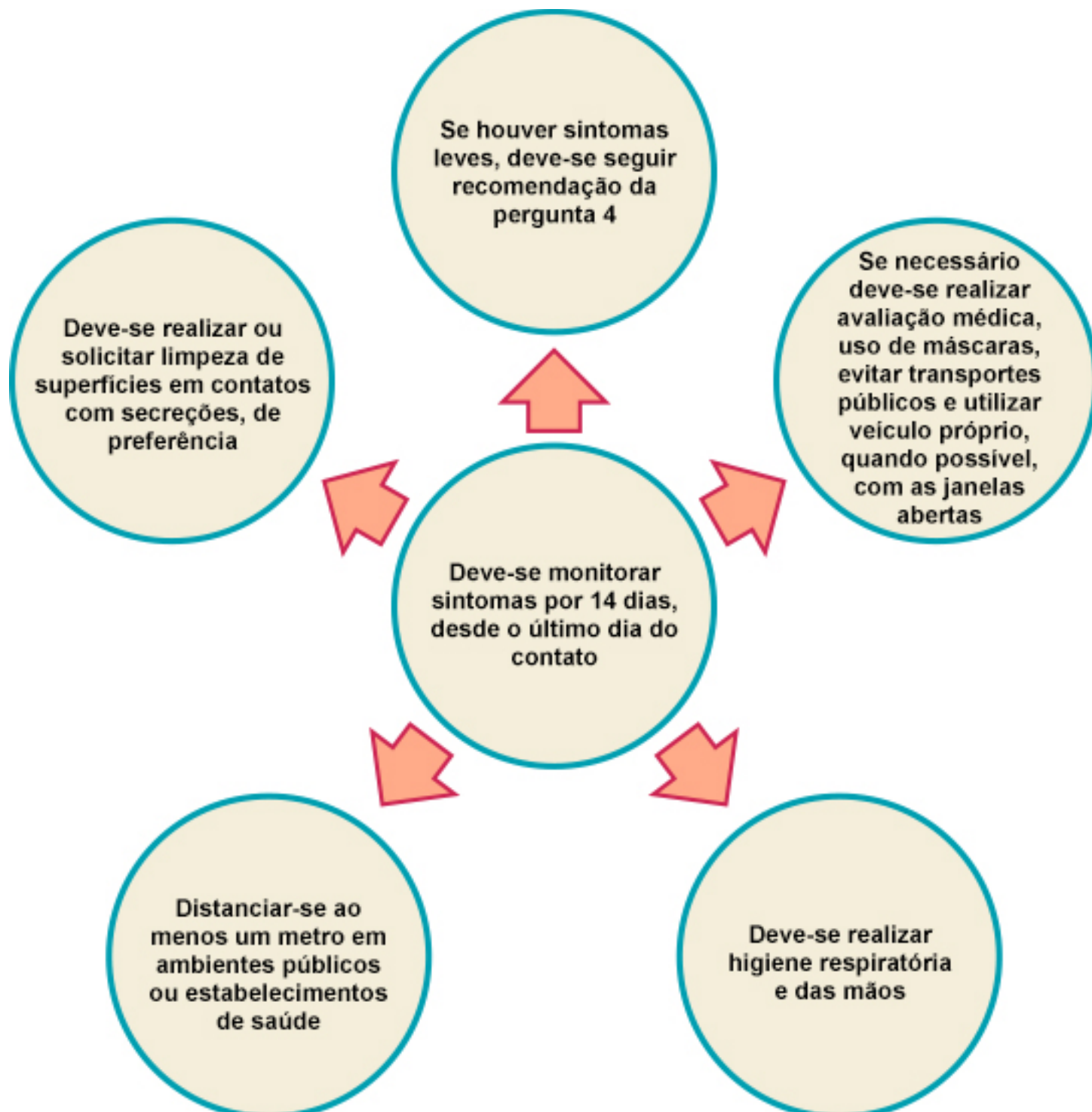
A OMS sugere uso de papel-toalha para secar as mãos e isolamento em quarto, quando possível. Ao mesmo tempo, os pacientes devem ser orientados a buscar atenção médica em caso de exacerbação de sintomas, como dispneia, dor ou opressão torácica, confusão mental ou cianose.^{7,8}

5) Como orientar pacientes que entraram em contato com indivíduos com suspeição de Covid-19?

Contato é definido quando o paciente está envolvido em qualquer uma das situações citadas a seguir, dois dias antes, até 14 dias após o início dos sintomas do paciente suspeito:

- Contato face a face com distanciamento inferior a um metro e por mais de 15 minutos.
- Cuidado direto a portador de Covid-19 sem uso adequado de proteção.
- Compartilhamento de ambiente próximo de paciente com Covid-19 (trabalho, sala de aula etc.) durante qualquer período.
- Viagem com proximidade (menos de um metro) de paciente com Covid-19.
- Outras situações julgadas sob critério local.

Nesses casos, após definir o contato, as orientações recomendadas incluem:⁹



Psoríase e os tratamentos sistêmicos imunossupressores: risco de infecção

Pacientes portadores de psoríase apresentam mais risco de infecção?

Na pele, a barreira cutânea e o sistema de defesa imune se somam no combate às infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias. Peptídeos e proteínas antimicrobianos (AMPs), como catelicidinas e betadefensinas, agem como antibióticos naturais e são parte essencial de nosso armamento de defesa, colaborando com a defesa do epitélio cutâneo.^{10,11}

Na psoríase, ocorre incremento da produção de AMPs a partir de queratinócitos anormais. Diferentes citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa, interferon-gama, interleucinas 17A e 22, são responsáveis pelo aumento da expressão de AMPs nas placas de psoríase, promovendo inflamação e minimizando o risco de infecções cutâneas. Situação oposta pode ser observada em pacientes com dermatite atópica, nos quais expressão inapropriada de AMPs promove aumento de infecções locais.¹¹

Já em relação ao risco de infecções sistêmicas em pacientes com psoríase, os dados são limitados. Um estudo europeu que acompanhou 25.742 pacientes com psoríase durante seis anos observou risco elevado de hospitalização por infecção quando comparado ao da população em geral. As infecções mais comuns foram aquelas dos tratos respiratório, gastrointestinal e pele. A magnitude do risco se associou à gravidade da psoríase e não ao uso de medicações sistêmicas para tal enfermidade.¹² Dados recentes que avaliaram crianças com psoríase demonstraram que o risco de infecções graves foi quase o dobro quando comparado ao da população pediátrica em geral, independentemente do tratamento (RR = 1,84; 1,15, 1,97).¹³

Comorbidades associadas à psoríase elevam o risco e a gravidade da infecção por Covid-19?

O conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e intolerância à glicose, tem alta prevalência em pacientes com psoríase, tanto em adultos quanto em crianças, particularmente naqueles com evolução arrastada e quadro clínico exuberante (Figura 1). A associação de tais fatores caracteriza síndrome metabólica que, por sua vez, eleva substancialmente as taxas de mortalidade e morbidade na população com psoríase.^{14,15}

A ocorrência de síndrome metabólica nessa população triplica o risco relativo de morrer de doença coronariana, especialmente quando adultos jovens com formas graves de psoríase são acometidos. Um estudo retrospectivo realizado para determinar a prevalência das principais doenças concomitantes em doentes com psoríase revelou que hipertensão arterial, dislipidemia, *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares eram as mais comuns.¹⁴



Figura 1. Psoríase e obesidade.

Fonte: Romiti R. Arquivo pessoal.

Ao analisar os fatores de risco para Covid-19, observa-se nítida sobreposição destes em relação às comorbidades habitualmente associados à psoríase. Uma metanálise que avaliou seis estudos de fatores de risco para Covid-19 identificou hipertensão (OR: 2,29; $P < 0,001$), diabetes (OR: 2,47; $P < 0,001$), doença cardiovascular (OR: 2,93; $P < 0,001$) e doenças cerebrovasculares (OR: 3,89; $P = 0,002$) como fatores de risco independentes associados a pacientes com Covid-19.¹⁶

Portanto, atenção especial deve ser dada a pacientes psoriásicos, suas comorbidades e tratamentos durante a pandemia com Covid-19, principalmente em relação ao risco de infecção e à gravidade do quadro.

Qual é o risco de infecções graves associado ao uso de metotrexato no tratamento da psoríase?

Metotrexato representa o tratamento sistêmico mais tradicional no manejo da psoríase, tendo sido aprovado para tratar as formas moderadas e graves pela Food and Drug Administration em 1972.¹⁷ É um inibidor da enzima di-hidrofolato redutase e antagonista do ácido fólico (Figura 2).

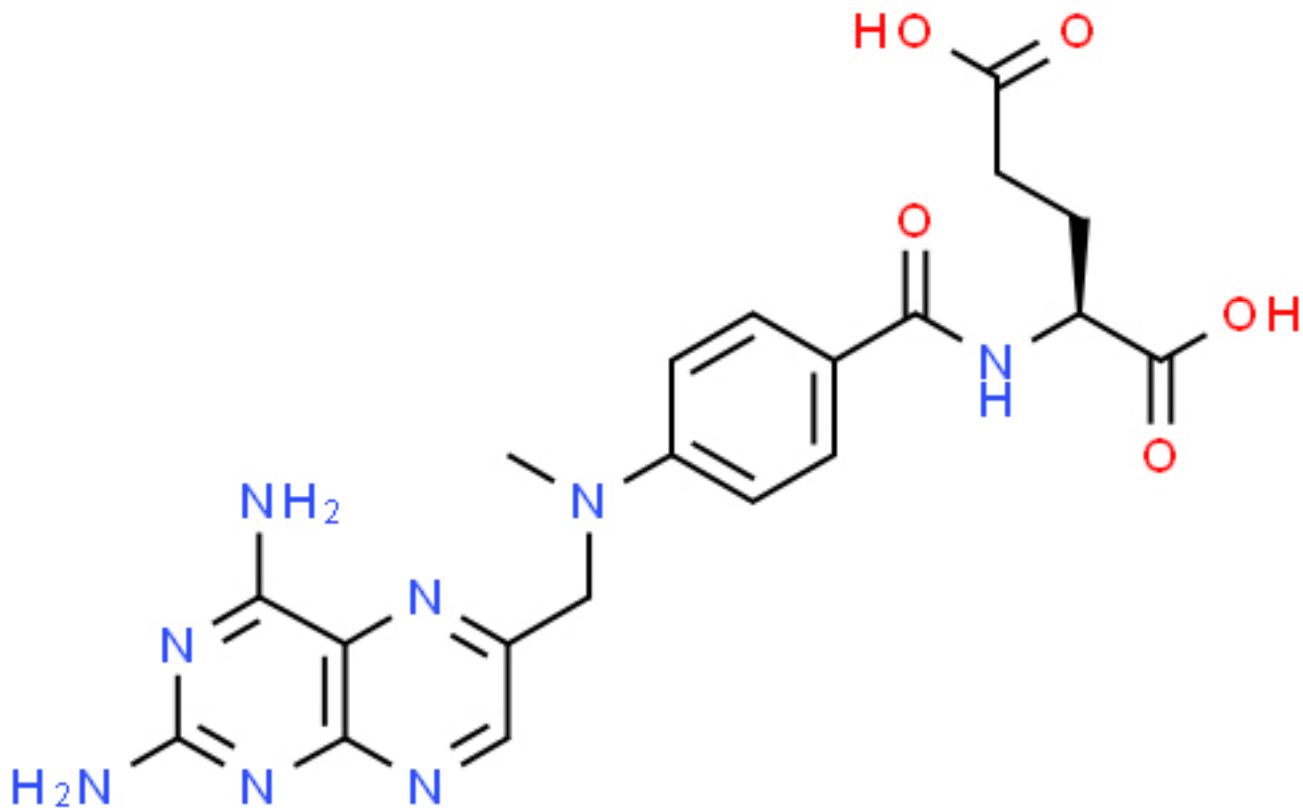


Figura 2. Fórmula de metotrexato.

Tradicionalmente, tem sido associado a incremento modesto nas taxas de infecções respiratórias bacterianas e infecções cutâneas.¹⁸ Na reumatologia, seu uso em reduzidas doses é muitas vezes classificado como de risco mínimo ou mesmo ausente em relação a quadros infecciosos, principalmente quando comparado a outros imunossupressores, como azatioprina e ciclofosfamida.¹⁹

Um estudo observacional que avaliou 107.707 pacientes com psoríase entre 2003 e 2015 não evidenciou diferenças nas taxas de infecção grave para metotrexato quando comparado ao uso de acitretina, adalimumabe e infliximabe. Por outro lado, o risco de infecções graves foi menor para usuários de apremilaste, etanercepte e ustequinumabe quando comparados a metotrexato.²⁰ Já os dados do registro PSOLAR, que seguiu 11.466 pacientes com psoríase entre 2007 e 2013, evidenciaram risco aumentado de infecções graves em usuários de infliximabe e adalimumabe e risco equiparável em usuários de ustequinumabe quando comparados a pacientes em uso de metotrexato.²¹

Durante a pandemia de Covid-19, o uso de antimetabólitos como metotrexato foi classificado como de risco considerável, sugerindo-se considerar a suspensão do tratamento com esse fármaco na

vigência de sintomatologia viral ou em casos com histórico de exposição ao vírus (Tabela 1).²² Por outro lado, ao avaliar o uso de fármacos imunossupressores durante a infecção com coronavírus, uma revisão sistemática da literatura não evidenciou dados que possam sugerir contraindicação ao uso de metotrexato em baixas doses, bem como de anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da JAK ou mesmo biológicos anti-TNF alfa, em quadros de Covid-19.²³

Tabela 1. Considerações para imunomoduladores e imunossupressores frequentemente usados para condições dermatológicas²²

Classe do medicamento	Mecanismo de ação	Nome do medicamento	Risco	Comentários / considerações*
Imunossupressores clássicos				
	Inibidor do fator nuclear kappa B	Corticosteroides	Risco considerável	Considerar suspensão na vigência de sintomatologia viral ou em casos com histórico de exposição ao vírus
	Inibidor da calcineurina	Tacrolimo		
		Ciclosporina		
Antimetabólitos	Agentes antiproliferativos	Micofenolato de mofetila		
		Azatioprina		
		Metotrexato		

* Tratam-se de considerações gerais, o uso de medicamentos deve ser considerado com base no perfil de cada paciente e no risco da doença.

Qual é o risco de infecções graves com o uso de ciclosporina no tratamento da psoríase?

A ciclosporina é um peptídeo derivado de fungos que atua, essencialmente, inibindo linfócitos TCD4 ativados, impedindo a liberação de interleucina-2 (Figura 3). Descoberta em 1970 como potente medicação imunossupressora nos transplantes de órgãos, foi aprovada pela Food and Drug Administration para tratar a psoríase em 1997.²⁴

A melhora do quadro costuma ser precoce, ocorrendo nas primeiras semanas de tratamento. É uma das medicações mais eficientes para a psoríase eritrodérmica, sendo indicada para uso intermitente. É também preconizada para tratar as formas rapidamente progressivas de psoríase em placas generalizadas e os casos de rebote após a retirada de corticosteroides sistêmicos. Apresenta múltiplas interações medicamentosas, porém é um dos poucos tratamentos sistêmicos para psoríase que pode ser utilizado por grávidas (categoria C).^{25,26}

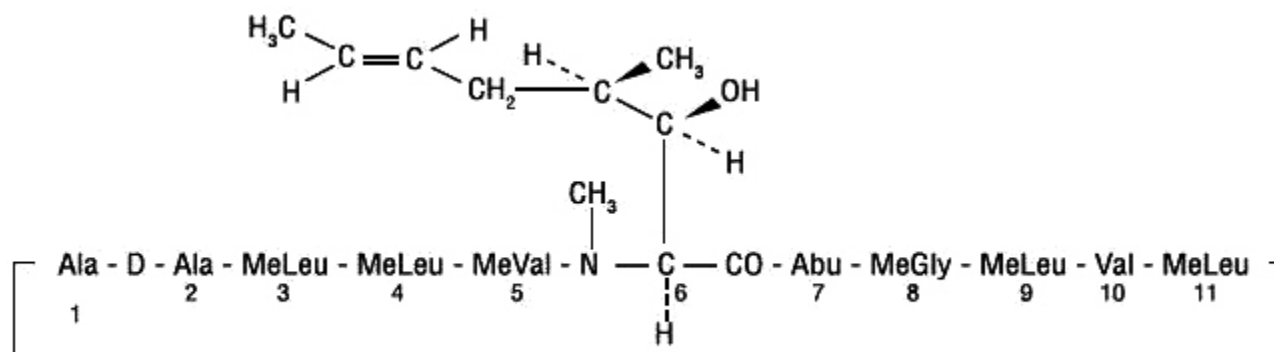


Figura 3. Fórmula da ciclosporina.

Uma revisão de duas décadas do uso de ciclosporina não evidenciou risco aumentado de infecções oportunistas nem reativação de tuberculose.²⁷ O registro espanhol BIOBADADERM, que incluiu 2.153 casos de psoríase acompanhados entre 2008 e 2015, demonstrou mais risco de infecções em pacientes tratados com ciclosporina em relação a metotrexato (RR ajustado de 1,58; 95%IC: 1,17 a 2,15), bem como mais risco de infecções graves quando comparada a metotrexato (RR ajustado 3,12; 95%IC: 1,11 a 8,77).²⁸

Qual é a conduta mais acertada ante a ocorrência de infecções nos casos de pacientes com psoríase em uso de imunossupressores?

Na vigência de infecções agudas, como aquela associada ao coronavírus, o uso de metotrexato deve ser suspenso sempre que possível e reintroduzido após a resolução completa do quadro infeccioso e o restabelecimento do paciente. Diante da limitada experiência e do reduzido tempo de acompanhamento de pacientes em uso de metotrexato durante a pandemia de Covid-19, pacientes assintomáticos, do ponto de vista infeccioso e sem dados de exposição ao coronavírus, devem ser avaliados individualmente, verificando-se o risco de contágio, a gravidade da doença de base, a probabilidade de piora com a suspensão do fármaco e o risco-benefício da manutenção do tratamento.^{29,30}

Em relação à Covid-19, de forma semelhante ao que se discutiu em relação ao metotrexato, os inibidores da calcineurina, como ciclosporina e tacrolimus, devem preferencialmente ser suspensos na vigência de sintomatologia viral, principalmente em casos com histórico de exposição ao coronavírus (Tabela 1). Pacientes assintomáticos e sem histórico de exposição ao vírus devem ser avaliados individualmente quanto à decisão de manter ou não tratamento com ciclosporina.²⁹

De acordo com as recomendações das Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR), Dermatologia (SBD), Infectologia (SBI) e Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (Gediib) para os profissionais de saúde e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, ante a infecção pelo 2019-ncov, não existe nenhuma evidência de que interromper o imunossupressor tenha qualquer efeito protetor contra a infecção pelo 2019-ncov. No entanto, em pacientes idosos, tabagistas ou com algum tipo de comorbidade, a interrupção preventiva pode ser avaliada pelo médico-assistente nos locais onde a transmissão sustentada esteja ocorrendo, tendo em vista esse tipo de paciente apresentar mais risco.³¹

Cuidados com pacientes com psoríase em uso de imunobiológico e guidelines

Pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos apresentam mais risco de se infectar com Covid-19

Estudos mostram que pacientes com psoríase apresentam mais chances de ser hospitalizados por eventos infecciosos, como infecções respiratórias, quando comparados com a população geral, porém tal risco está mais relacionado com a gravidade da psoríase do que com o uso de medicações sistêmicas para seu tratamento.^{32,33}

Atualmente, os tratamentos disponíveis para psoríase são, em sua maioria, medicações imunossupressoras/imunomoduladoras, com exceção de acitretina e fototerapia, que não provocam incremento do risco de infecção.³⁴

Quando ocorre qualquer infecção viral, a primeira linha de defesa é o sistema imune inato que, na maioria dos casos, leva à eliminação viral, com resolução da infecção. Várias citocinas estão envolvidas nesse processo, sendo interferon (IFN) tipo 1 a citocina-chave na fase inicial das infecções virais.

Na infecção por coronavírus (Cov), humanos patogênicos, entre eles o Sars-Cov-2, o Mers e o Sars, suprimem a produção dessa citocina, facilitando, assim, a progressão da doença, com a produção de diversas citocinas, entre elas fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), IL-17, IL-1, IL-12 e IFN- γ .³⁵

Atualmente, no Brasil, há nove imunobiológicos aprovados para tratar a psoríase, os quais atuam bloqueando várias citocinas envolvidas na defesa das infecções virais, sendo divididos em quatro classes: anti-TNF- α (TNF-i), anti-IL-12/23, anti-IL-17 e anti-IL-23 (Tabela 1).

Tabela 1. Imunobiológicos aprovados para tratar psoríase

Anti-TNF- α	Adalimumabe
	Certolizumabe
	Etanercepte
	Infliximabe
Anti-IL-12/23	Ustequinumabe
Anti-IL-17	Ixequizumabe
	Secuquinumabe
Anti-IL-23	Guselcumabe
	Risanquizumabe

TNF- α desempenha papel em várias etapas do processo inflamatório, sendo uma citocina produzida tanto por células do sistema imune inato, como queratinócitos, neutrófilos e células natural killer (NK), quanto por células dendríticas e linfócitos Th1, agindo na defesa contra infecções virais.³⁶

IL-17 é produzida por linfócitos Th17, mas também por células do sistema imune inato, como células $\gamma\delta$ T, células *natural killer* (NK), mastócitos, neutrófilos e células linfoides inatas do grupo 3 (ILC3), sendo fundamental à manutenção da integridade da barreira epitelial, impedindo a entrada de agentes patogênicos, como vírus, no organismo, e a ativação de resposta inflamatória Th1, principal via do sistema imune adquirido, responsável pela resolução das infecções virais.³⁶

Vários estudos mostram que, além desse papel protetor na infecção viral, a IL-17 também está envolvida na gênese da síndrome respiratória aguda grave, complicação mais grave da Covid-19. Quando ocorre produção exagerada dessa citocina durante a infecção por Sars-Cov-2, há piores desfechos.^{37,38}

A resposta inflamatória na infecção pelo Sars-Cov-2 é polarizada para o tipo Th1, importante no controle das infecções virais, e o bloqueio da IL-12 pode comprometer a produção de IFN-d, citocina fundamental no controle das infecções virais, por reduzir a diferenciação dos linfócitos para Th1.^{39,40}

O eixo IL-23/IL-17 parece não ser fundamental no desenvolvimento de resposta imune efetiva na Covid-19 e alguns estudos mostram que o bloqueio da IL-23 pode modular a resposta inflamatória, reduzindo a chance de evolução para desfechos desfavoráveis da infecção, a fase de hiperinflamação.³⁹

Até o momento, dados disponíveis na literatura médica são insuficientes para saber se pacientes em uso de imunobiológicos para o tratamento da psoríase apresentam ou não mais risco de infecção ou formas mais graves de Covid-19.⁴¹

Os imunobiológicos são considerados terapias-alvo, ou seja, agem em pontos específicos do processo inflamatório e apresentam, em geral, excelente perfil de segurança, superior ao das medicações imunossupressoras tradicionais.^{42,43}

Ao analisar os dados de segurança apresentados nos estudos clínicos de fase dessas medicações, verifica-se que pacientes no grupo dos biológicos não apresentam aumento substancial do risco de infecções de vias aéreas superiores, influenza, sinusite nem infecções sérias, apesar de esses estudos serem de curto prazo.⁴²

Tais dados são confirmados quando se verificam os dados de estudos de extensão dessas medicações e dados do registro de vida real.⁴⁴ Dados do registro PSOLAR demonstram que pacientes em uso de ustekinumabe tiveram menos infecções sérias do que os em tratamento não biológico.⁴⁵ Outros registros, como o BADBIR e o DERMBIO, também demonstram que não houve aumento do risco de infecções no grupo em uso de biológicos.^{46,47}

Recentemente, Damiani et al. publicaram um estudo de caso controle na Lombardia, com 1.193 pacientes com psoríase tratados com imunobiológicos ou pequenas moléculas, e demonstraram que aqueles em uso de biológicos apresentaram mais risco de testar positivo para Sars-Cov-2 (OR: 3,43; 95%IC: 2,25-5,73; $p < 0,0001$) e hospitalização (OR: 3,59; 95%IC: 1,49-8,63; $p = 0,0044$), porém menos chance de evoluir para formas graves.⁴⁸

Pacientes em uso de imunobiológicos apresentam mais risco de desenvolver forma graves de Covid-19?

Os dados disponíveis até o momento não demonstram que pacientes em uso de biológicos ou imunossuprimidos apresentem risco aumento para desfechos desfavoráveis da Covid-19.

Dados de um grande centro de pacientes pediátricos imunossuprimidos (cirrose, transplantes e quimioterapia para hepatoblastoma e doenças hepáticas autoimunes) que apresentaram teste positivo para Sars-Cov-2 não indicaram doença respiratória.⁴⁹

A evolução da Covid-19 pode ser dividida em três fases:

- 1) Infecção inicial (replicação viral)
 - a) Tosse, febre, diarreia, cefaleia, linfopenia, mas sem dispneia.
- 2) Fase pulmonar
 - a) Pneumonia viral, linfopenia e aumento de transaminases.
 - l) Fase 2A: sem hipóxia.

II) Fase 2B: com hipóxia.

3) Hiperinflamação com manifestações extrapulmonares causadas pela tempestade de citocinas.⁵⁰

Nem todos os pacientes passam pelas três fases, podendo a infecção ser assintomática e evoluir até qualquer um desses estágios (Figura 1)^{48,50}

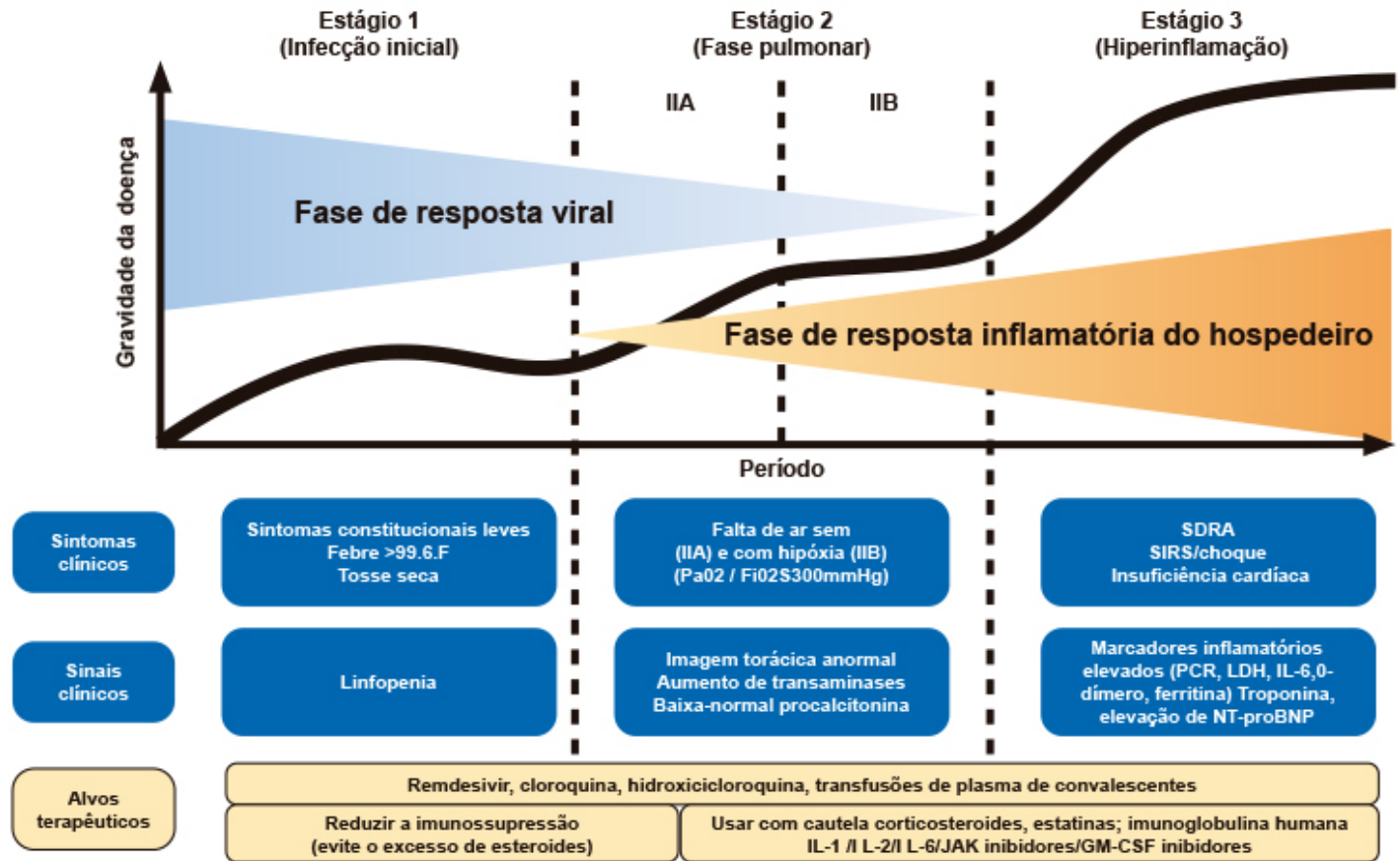


Figura 1. Fases de evolução da COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra três fases de progressão da COVID-19, com sinais e sintomas associados e possíveis terapêuticas específicas da fase. SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; PCR: proteína C reativa; JAK: janus quinase; LDH: lactato desidrogenase; NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF: fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos.

O entendimento desses estágios da doença ajuda a compreender o impacto que os tratamentos imunossupressores podem ter sobre sua evolução. Na Covid-19, essas citocinas inflamatórias assumem um duplo papel: inicialmente, estimulam uma resposta imune efetiva, mas, posteriormente, podem causar uma inflamação exagerada, ocasionando uma tempestade de citocinas ineficaz na destruição do vírus, além de danos a vários tecidos, podendo levar à morte.³⁹

Nas formas graves de Covid-19, os pacientes apresentam uma resposta imune secundária e exagerada, causando uma tempestade de citocinas ineficaz contra o vírus e que provoca lesões teciduais, levando à falência de órgãos e à síndrome respiratória aguda grave. Nesse estado hiperinflamatório, ocorre a produção exagerada de várias citocinas efetoras, como IL-6, IL-10, receptor solúvel de IL-2, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-23 e IL-17.^{51,52}

Muitas dessas citocinas apresentam níveis elevados em pacientes com psoríase, em especial TNF- α , IL-23, IL-17, IL-22, tendo papel central na sua patogênese.^{35,53} Logo, o uso de alguns

imunossupressores/moduladores que reduzam a atividade dessas citocinas pode ser útil nessa fase de hiperinflamação, controlando a tempestade de citocinas.^{35,50,54}

Em um estudo multicêntrico, Gisondi et al. demonstraram em 5.206 pacientes com psoríase em uso de terapia biológica que não houve mortes relacionadas à Covid-19 (IR: 0 por 10 mil pessoas/mês; 95%IC: 0 a 5,1) comparada a IR = 1,6 na população italiana ($p = 0,64$), tendo apenas quatro pacientes necessitado de internação.⁵⁵

Outro estudo acompanhou 159 pacientes em uso de imunobiológicos para psoríase, apenas 25 pacientes que tiveram contato suspeito ou confirmado, tendo a maioria (72%) desenvolvido sintomas leves e apenas três, moderados. Além destes, 23 pacientes apresentaram sintomas compatíveis com Covid-19 e não interromperam o tratamento, tendo todos manifestado formas leve⁵³ e moderada da doença.⁴²

Existem relatos de caso de pacientes em uso de guselcumabe e ixequizumabe que apresentaram quadros leves e evoluíram bem.^{38,39} Vários ensaios clínicos que avaliaram o uso de TNF-i, anti-IL-17 e anti-IL-23 estão em andamento para o tratamento da Covid-19.^{35,38,39}

Deve-se interromper o tratamento com imunobiológicos profilaticamente?

Até o momento, não há evidências de que o uso de imunossupressores seja fator de risco para o desenvolvimento de formas mais graves ou morte por Covid, o que também não é observado em outras infecções por coronavírus, como Sars-Cov e Mers-Cov.^{35,56,57}

Como visto anteriormente, pacientes em uso de imunobiológicos apresentam um incremento de infecções por Sars-Cov-2, mas não foi demonstrado até o momento desfechos desfavoráveis nesse grupo de pacientes.⁴⁸

Já foi demonstrado que o controle inadequado de doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, pode levar a aumento do risco de infecções, o que deve ser considerado ao se decidir pela interrupção do tratamento.⁵⁸ Da mesma forma, a suspensão do tratamento em pacientes que estejam com psoríase controlada pode causar reativação dessa doença, elevando o risco de infecção.

Além disso, a suspensão do tratamento pode levar a redução ou perda de eficácia e a mais eventos adversos já demonstrados em estudos clínicos.^{43,59-61}

A imunogenicidade dos imunobiológicos depende de vários fatores, sendo um deles a exposição intermitente, o que facilitaria o reconhecimento do fármaco pelo sistema imunológico e a consequente formação de anticorpos antifármacos causando perda de eficácia e aumento de reações adversas.⁵⁷

Até o momento, as evidências disponíveis não mostram que a população em uso de imunossupressores é um grupo de risco para formas graves ou óbito pela Covid-19 e até se cogita que o tratamento imunossupressor possa controlar a tempestade de citocinas e o estágio de hiperinflamação, prevenindo, assim, quadros mais graves.³⁵

Recomendações das Sociedades Médicas

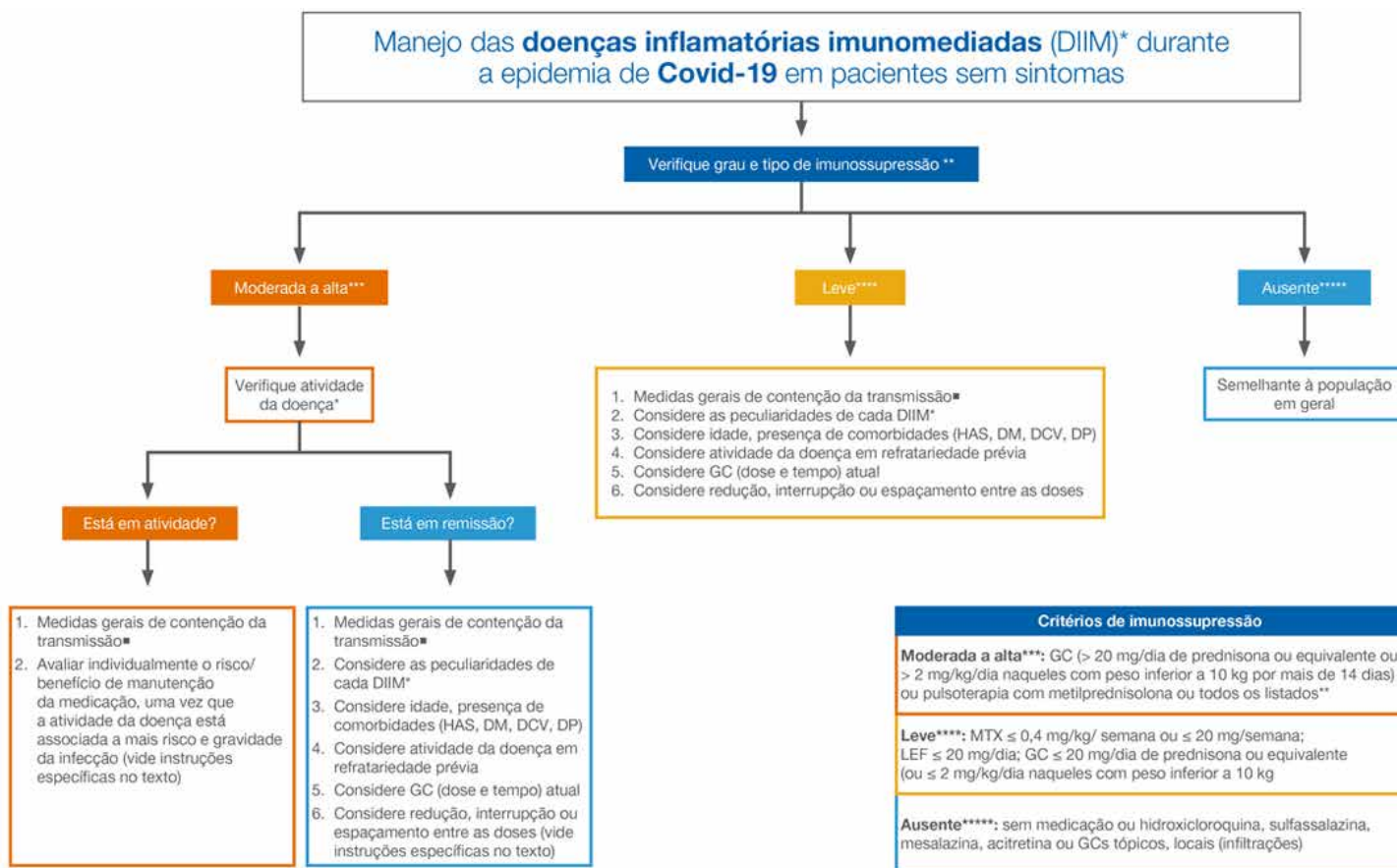
As orientações fornecidas pelas diferentes sociedades são concordantes em relação à conduta com os pacientes em uso de imunobiológicos.

O International Psoriasis Council recomenda suspender imunobiológicos somente nos casos de infecção por Sars-Cov-2 e considerar fatores de risco, como idade superior a 60 anos e presença de comorbidades.⁶²

A American Academy of Dermatology divide sua orientação em três grupos de pacientes:

- Pacientes em uso de biológicos sem teste positivo ou sintomas de Covid-19
 - Não interromper o tratamento.
- Pacientes em uso de biológicos com teste positivo para Covid-19
 - Suspender a terapia biológica até completa recuperação do paciente.
 - Mesma recomendação da guia de manejo a pacientes com sinais de infecção ativa em terapia biológica.
- Pacientes com indicação para início de terapia biológica:
 - Avaliar risco x benefício antes do início.
 - Analisar caso a caso.
 - Adiar o início da terapia em pacientes de risco: aqueles com mais de 60 anos e com comorbidades.⁶³

As Sociedades Brasileiras de Dermatologia, Reumatologia e Infectologia e o Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) (disponível em www.sbd.org.br) se posicionaram de forma semelhante e, mediante comprovação de infecção, tais medicações devem ser interrompidas temporariamente (Figura 2), como habitualmente é conduta nos quadros infecciosos. Assim que os sintomas da doença desaparecerem, a medicação deverá ser reiniciada. Tais medidas devem sempre ser discutidas individualmente, considerando o risco de atividade da doença e do quadro infeccioso pelo especialista que acompanha o caso.



Critérios de imunossupressão
Moderada a alta***: GC (> 20 mg/dia de prednisona ou equivalente ou > 2 mg/kg/dia naqueles com peso inferior a 10 kg por mais de 14 dias) ou pulsoterapia com metilprednisolona ou todos os listados**
Leve****: MTX ≤ 0,4 mg/kg/ semana ou ≤ 20 mg/semana; LEF ≤ 20 mg/dia; GC ≤ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente (ou ≤ 2 mg/kg/dia naqueles com peso inferior a 10 kg)
Ausente*****: sem medicação ou hidroxicloroquina, sulfassalazina, mesalazina, acitretina ou GCs tópicos, locais (infiltrações)

Figura 2. Manejo de doenças inflamatórias.

Manifestações cutâneas da Covid-19

Em dezembro de 2019, surgiram em Wuhan, na China, vários casos de pneumonia de origem desconhecida, alguns com evolução grave, que se disseminaram rapidamente. Somente em 31 de dezembro foi isolado do trato respiratório inferior um betacoronavírus, o SARS-CoV-2 (coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave), tendo a doença recebido o nome de Covid-19 (coronavirus disease 2019)⁶⁴.

Inicialmente, os pacientes apresentavam alguma ligação com um mercado na província de Wuhan, que parece ter sido o foco originador da infecção, já que vários animais convivem em gaiolas próximas umas das outras.

Rapidamente, essa doença se espalhou pelo mundo, tendo atingido todos os continentes e sido declarada pela Organização Mundial da Saúde como pandemia em 11 de março de 2020⁶⁵.

A Covid-19 pode ser transmitida principalmente por gotículas respiratórias, mas também por contato com superfícies contaminadas ou material fecal⁶⁶. Manifesta-se principalmente como síndrome gripal, com tosse seca, dor de garganta, fadiga e pneumonia⁴. Na maioria dos casos, o quadro é leve e o tratamento é feito ambulatorialmente. Entretanto, cerca de 25% podem evoluir com piora dos sintomas respiratórios, necessitando de hospitalização, e em torno de 10% desses pacientes podem evoluir para insuficiência respiratória grave⁶⁴.

Com o aumento dos casos, outros sintomas começaram a ser observados nos pacientes com Covid-19, como anosmia e ageusia, quadros de dores abdominais, diarreia, eventos tromboticos e também relatos de lesões cutâneas que poderiam estar relacionados à própria infecção ou a reações aos medicamentos utilizados para seu tratamento⁶⁷⁻⁷⁰.

O primeiro relato de caso de manifestações cutâneas em pacientes com Covid-19 ocorreu na China, tendo sido avaliados 1.099 pacientes. Houve relato de apenas dois casos de rash cutâneo, porém não foram verificadas as características clínicas nem a evolução do quadro⁷¹.

Logo a seguir, Joob et al. relataram um caso de rash cutâneo petequial com trombocitopenia, diagnosticado inicialmente como dengue, já que o país é endêmico dessa arbovirose, porém evoluiu com sintomas respiratórios e PCR-TR para SARS-CoV-2 foi positivo⁷².

Tal caso é fundamental porque em países endêmicos de arboviroses, como dengue, zica, chikungunya ou outras infecções virais que cursam com rash cutâneo, a atenção deve ser redobrada para os diagnósticos diferenciais, assim como para a possibilidade de coinfeção, o que pode agravar o quadro.

Em seguida, foram descritas manifestações cutâneas isquêmicas, que variaram de cianose de extremidades, livedo reticular e gangrena, em pacientes mais graves⁷³⁻⁷⁵. Relatos de vários casos de lesões semelhantes à perniose (chilblain) em mãos e pés, chamada de Covid toes, também passaram a ser verificados principalmente em crianças e adolescentes, tendo surgido semanas após os sintomas da Covid-19 relacionada à boa evolução. Em muitos casos, a comprovação da infecção por SARS-CoV-2 não foi possível⁷⁶⁻⁸⁰.

A explicação para essas manifestações tão distintas entre si não é conhecida. Vários estudos têm sido publicados tentando classificar as diferentes apresentações e relacioná-las com a evolução da infecção. Vários registros estão sendo criados, a exemplo da iniciativa da Academia Americana de Dermatologia, para rapidamente coletar as diversas manifestações cutâneas^{66,81}. Esse tipo de estudo é fundamental para compreender melhor a doença.

Suchonwanit et al. fizeram uma revisão da literatura e propuseram uma classificação das manifestações cutâneas, de acordo com o mecanismo fisiopatogênico, em:

quadro clínico semelhante a exantema viral, uma resposta imune aos nucleotídeos viriais; erupções cutâneas secundárias às consequências causadas pela Covid-19, em especial vasculite e vasculopatia trombótica⁸².

Na Itália, Recalcati publicou um estudo que avaliou 88 pacientes com Covid-19 e 18 (20,4%) apresentaram manifestações cutâneas, como rash eritematoso (14 pacientes), urticária disseminada (3) e lesões variceliformes (1). Na maioria dos casos, tais manifestações surgiram logo no início da doença e não houve correlação com a gravidade do quadro⁶⁵.

Recentemente, foi publicado um estudo espanhol⁶⁸ com uma amostra de 375 casos, a maior até o momento, de Covid-19 com lesões cutâneas, em que se definiram cinco padrões clínicos das lesões cutâneas.

<p>Lesões perniose-símiles (19%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 19% dos casos • Mãos e pés • Crianças e adolescentes • Surgem tardiamente na doença • Duração média de 12,7 dias • Associadas a casos leves • Podem cursar com dor e prurido • 41% de casos confirmados
<p>Erupções vesiculares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 9% dos casos • Em geral, no tronco, mas podem afetar membros e ser hemorrágicas ou grandes e difusas • Pacientes de meia-idade • Duração de 10,4 dias • Surgem antes de outros sintomas • Associadas a casos moderados • Pruridos frequentes • 50% de casos confirmados
<p>Lesões urticariformes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 19% dos casos • No tronco ou disseminadas • Alguns casos palmares • Duração de 6,8 dias • Surgem simultaneamente com outros sintomas • Associadas a quadros mais graves • Pruridos muito frequentes (92%) • 67% de casos confirmados
<p>Erupções maculopapulosas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 47% dos casos • Padrões diferentes: <ul style="list-style-type: none"> ■ Perifolicular com descamação variável ■ Pitiríase rósea símile ■ Púrpura (puntiforme ou em grandes áreas) ■ Pápulas infiltradas nas extremidades, pseudovesiculares ou semelhantes a eritema elevatum diutinum ou eritema polimorfo • Duração de 8,6 dias • Surgem simultaneamente com outros sintomas • Associadas a quadros mais graves • Pruridos frequentes (57%) • 69% de casos confirmados

Livedo ou necrose	<ul style="list-style-type: none"> • 6% dos casos • Graus variados de sinais de isquemia • Acomete tronco e extremidades • Enantema ou lesões purpúricas flexurais • Pacientes idosos • Quadros graves (10% de mortalidade) • 81% de casos confirmados⁶⁸
--------------------------	--

Lesões perniose-símiles

Também foram observados casos de erupção acral de pápulas e máculas eritemato-violáceas, podendo evoluir com vesículas ou edema digital, semelhantes à perniose. Tal quadro é mais frequente em crianças e adolescentes pouco sintomáticos e, em geral, surge em uma fase tardia da infecção, com duração de 12,7 dias em média, estando associado a doenças mais leves^{76,80,83}. A histopatologia revelou infiltrado linfoide denso, perivascular, superficial e profundo e sinais de ativação endotelial⁷⁶.

Curiosamente, em alguns desses pacientes, a infecção por SARS-CoV-2 não conseguiu ser confirmada pelos testes disponíveis e todos evoluíram com resolução espontânea em algumas semanas⁷⁷⁻⁸⁰.

Erupções com lesões eritema-multiforme-símile também foram descritas, acometendo principalmente crianças, com lesões em alvo nas mãos e cotovelos, que surgem alguns dias após o aparecimento de lesões perniose-símiles, estando relacionadas a quadros com bom prognóstico^{66,84}.

Erupções vesiculares

Dois padrões clínicos foram verificados: uma erupção disseminada, que pode acometer palmas e plantas, com lesões polimórficas em diferentes estágios de evolução, composta de pápulas, vesículas e pústulas, e um segundo padrão mais localizado, acometendo, principalmente, o tórax e a parte superior do abdômen, monomórfico, com lesões no mesmo estágio de evolução. Ambos, na maioria dos casos, ocorrem após o início dos sintomas de Covid-19.

A relação entre o surgimento do exantema e o uso de medicações não pode ser estabelecida, não tendo sido possível detectar a presença do SARS-CoV-2 no líquido das vesículas^{66,68}.

Lesões urticadas

Lesões urticadas têm sido descritas surgindo antes ou logo no início dos sintomas típicos de Covid-19, como febre e tosse seca. Parecem estar relacionadas a infecções mais graves. Alguns autores sugerem que febre e rash urticado sejam considerados sintomas indicativos de Covid-19, desde que descartada urticária aguda idiopática ou por fármaco⁶⁶⁻⁶⁸.

Exantema maculopapular

Trata-se de um exantema morbiliforme semelhante ao que ocorre em outras infecções virais. É uma manifestação frequente na amostra do trabalho espanhol, acometendo 47% dos pacientes, e, em geral, acompanhada de prurido, durando em torno de nove dias. Associa-se a casos mais graves de infecção⁶⁶⁻⁶⁸.

Alguns padrões foram observados, como exantemas purpúricos semelhantes ao encontrado na dengue⁸⁵, acometendo áreas flexurais, poupando a mucosa e a região palmoplantar, envolvendo em cinco dias. Na histopatologia, foram observados infiltrado inflamatório linfócito- perivascular com extravasamento de hemácias e edema papilar, podendo demonstrar ou não sinais de vasculopatia trombótica⁸⁶. Esse tipo de rash parece estar relacionado a casos moderados⁶⁶.

Recentemente, uma síndrome inflamatória multissistêmica, com quadro clínico similar ao observado em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico, foi descrita, tendo sido emitido um alerta pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido⁸⁷.

Quadros semelhantes a pitiríase rósea, exantema intertriginoso simétrico e flexural (SDRIFE) também foram descritos em pacientes com Covid-19^{88,89}.

Livedo ou necrose

Manifestações cutâneas isquêmicas variam de cianose de extremidade, bolhas, livedo reticular (tronco e membros), púrpura retiforme, pápulas purpúricas palmoplantares, acronecrose e gangrena seca. Tais manifestações refletem o estado de hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada, presente nas formas graves de Covid-19, em que também foram descritos acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e trombose de artéria pulmonar⁷³⁻⁷⁵.

O tempo médio entre o surgimento das lesões isquêmicas nos membros até o óbito em cinco desses pacientes foi de 12 dias. Os autores relacionaram a presença dessas lesões com pior prognóstico⁷³⁻⁷⁵.

O mecanismo fisiopatológico desse dano endotelial pode ocorrer por ação direta do vírus, levando a coagulação intravascular disseminada, síndrome do anticorpo antifosfolípideo e vasculite similar, e biópsias de pele e pulmão mostram ativação generalizada da via alternativa e da lecitina do complemento⁷⁵.

A Organização Mundial da Saúde já incluiu manifestações cutâneas como sintomas menos frequentes da Covid-19⁹⁰. A Academia Americana de Dermatologia recomendou que pacientes com lesões perniose-símiles sejam orientados conforme as recomendações da guia do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para pacientes suspeitos de Covid-19, seja feito o autoisolamento e sejam coletados testes diagnósticos para Covid-19⁹¹.

O reconhecimento desses sinais é de suma importância não só por muitas vezes serem manifestações iniciais da infecção, possibilitando o diagnóstico clínico precoce de Covid-19, principalmente em locais onde o acesso a testes diagnósticos é limitado, mas também pelo valor prognóstico de algumas lesões.

Referências bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Atualização das recomendações para os profissionais de saúde e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: reumatológicas, dermatológicas e gastrointestinais, frente à infecção pelo 2019-nCoV (17/03/2020). Disponível em: <https://www.sbd.org.br/mm/cms/2020/03/22/atualizacao-covid-19.pdf> Acesso em: 23 abr 2020.
2. Price KN, Frew JW, Hsiao JH, et al. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.046>. Acesso em: 7 maio 2020.
3. BMJ Best Practice. Doença do coronavírus 2019 (Covid-19). Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000168/pdf/3000168/Doen%C3%A7a%20do%20coronav%C3%ADrus%202019%20%28COVID-19%29.pdf>. Acesso em: 4 maio 2020.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar 26.
5. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar 22.
6. Sociedade Brasileira de Reumatologia. COVID-19: plano de enfrentamento para serviços de terapia assistida. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/covid-19-plano-de-enfrentamento-para-servicos-de-terapia-assistida/>. Acesso em: 23 abr 2020.
7. Medscape. Symptoms and Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) FAQ. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2500122-overview>. Acesso em: 24 abr 2020.
8. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Acesso em: 24 abr 2020.
9. WHO. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Acesso em: 24 abr 2020.
10. Al-Khalili A, Dutz JP. Immunosuppression/infections across indications. *Curr Probl Dermatol*. 2018;53:28-36.
11. Takahashi T, Gallo RL. The critical and multifunctional roles of antimicrobial peptides in dermatology. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):39-50.
12. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1135-44.
13. Schneeweiss MC, Huang JT, Wyss R, et al. Serious infection risk in children with psoriasis on systemic treatment: a propensity score-matched population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar 3.
14. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Derml Treat*. 2005;16(5-6):319-23.
15. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J of Dermatol*. 2007;157:649-55.
16. Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(7):6049-57.
17. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Guias de avaliação e tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012.
18. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):955-67.
19. McLean-Tooke A1, Aldridge C, Waugh S, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatol. (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):867-71.
20. Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, et al. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2019 May 10.
21. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-9.
22. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, et al. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar 26.
23. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience*. 2020 Mar 27;14:1022.

24. Soleymani T, Vassantachart JM, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of cyclosporine for psoriasis: a critical appraisal and comprehensive review. *J Drugs Dermatol*. 2016 Mar;15(3):293-301.
25. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol*. 2004 May;150 (suppl. 67):11-23.
26. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep;39(3):464-75.
27. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*. 2005 Mar-Apr;4(2):189-94.
28. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in moderate to severe psoriasis patients treated with biological drugs compared to classic systemic drugs: findings from the BIOBADADERM registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137: 313-21.
29. International Psoriasis Foundation. Disponível em: <https://www.psoriasisCouncil.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>. Acesso em: 1o maio 2020.
30. Eular. Eular guidance for patients COVID-19 outbreak. Disponível em: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm. Acesso em: 1o maio 2020.
31. Atualização das recomendações para os profissionais de saúde e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: reumatológicas, dermatológicas e gastrointestinais, frente à infecção pelo 2019-ncov (17/03/2020).
32. Yiu ZZN, Parisi R, Lunt M, et al. Risk of hospitalisation and death due to infection in people with psoriasis: a population-based cohort study using the clinical practice research datalink. *Br J Dermatol*. 2020:0-2.
33. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1135-44.
34. Maia CPA. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Guias de avaliação e tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012.
35. Torres T, Puig L. Managing cutaneous immune-mediated diseases during the COVID-19 pandemic. *Am J Clin Dermatol*. 2020;(0123456789).
36. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
37. Ma WT, Yao XT, Peng Q, et al. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol*. 2019;9(7).
38. Balestri R, Rech G, Girardelli CR. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020 May.
39. Messina F, Piaserico S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020:0-2.
40. Di Lernia V. Biologics for psoriasis during COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
41. Alpalhão M, Filipe P. Immunomodulators and immunosuppressants in the era of SARS-CoV-2 _ Could laboratory tests be the missing link? *J Dermatolog Treat*. 2020;0(0):1-8.
42. Brownstone ND, Thibodeaux QG, Reddy VD, et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) and biologic therapy in psoriasis: infection risk and patient counseling in uncertain times. *Dermatol Ther (Heidelb)*. April 2020:1-11.
43. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217-8.
44. Gooderham M, Papp K. Clinical trial and registry data. *Curr Probl Dermatology*. 2017;53:15-27.
45. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology*. 2015;151(9):961-9.
46. Yiu ZZN, Griffiths CEM, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):485-91.
47. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014:244-52.
48. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, et al. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during RED-ZONE declaration. *Dermatol Ther*. 2020;66(5):732-40.
49. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transplant*. April 2020:lt.25756.

50. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant*. 2020;(Figure 1):3-5.
51. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, et al. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. March 2020.
52. Murrell DF, Rivera-Oyola R, Lebwohl M. Reply to Biologics for psoriasis during COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020;19(2):2015.
53. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
54. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395(10224):e35-e36.
55. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biologic therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020 Apr.
56. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. Biologic therapy for psoriasis during the COVID-19 outbreak: the choice is to weigh risks and benefits. *Dermatol Ther*. 2020;17(3):127-8.
57. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1135-44.
58. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523.
59. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(6):1004-13.
60. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne JP, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1374-82.
61. Menter A, Feldman SRS, Weinstein GGD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31.e1-15.
62. Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak _ International Psoriasis Council. Disponível em: <https://www.psoriasisCouncil.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>. Acesso em: 2020 Apr 7.
63. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak due. American Academy of Dermatology. Disponível em: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf. Acesso em: 2020 Apr 6.
64. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2.
65. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar:0-1.
66. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, et al. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther*. 2020 May.
67. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 May.
68. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Apr.
69. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. April 2020:0-2.
70. Ghazal S, Litvinov I V, Aljahani N, et al. Cutaneous Manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection — What do we know so far? *J Cutan Med Surg*. 2020;2019:120347542092837.
71. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020:1-13.
72. Joob B, Wiwanitkit V, Joob B, et al. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar:19-22.
73. Ghazal S, Litvinov I V, Aljahani N, et al. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection — What do we know so far? *J Cutan Med Surg*. 2020;2019:120347542092837.
74. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:E006.
75. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis

of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020 Apr.

76. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LAA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr:0-1.
77. Colonna C, Monzani N, Rocchi A, et al. Chilblains-like lesions in children following suspected Covid-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020 May 6.
78. Masson A, Bouaziz J, Sulimovic L, et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May.
79. Colonna C, Monzani N, Rocchi A, et al. Chilblains-like lesions in children following suspected Covid-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020 May:14210.
80. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020 May:14215.
81. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The AAD COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr.
82. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr.
83. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 May.
84. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr.
85. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e177.
86. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatology.* 2020 Apr.
87. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ.* 2020;369(April):m1710-m1710.
88. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020:0-2.
89. Mahe A, Birckel E, Krieger S, et al. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr.
90. OMS. Corovavirus. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. Acesso em: 20 maio 2020.
91. AAD. Statement on dermatologic manifestations of COVID-19. Disponível em: www.aad.org. Published 2020.

BR-09689



Imedica.com.br

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 1.700 – 11º andar

Bela Vista – São Paulo, SP – CEP 01318-002

Tel.: (11) 3151-2144