



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM ADULTOS
INTERNADOS COM COVID-19: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
PROSPECTIVO**

Aluno: Lucas Frizon Greggianin

Orientadores: Prof.^a Dra Izelda Maria Carvalho Costa

Brasília – DF

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM ADULTOS
INTERNADOS COM COVID-19: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
PROSPECTIVO**

Aluno: Lucas Frizon Greggianin

Orientadores: Prof.^a Dra Izelda Maria Carvalho Costa

Monografia apresentada na conclusão do programa de residência médica em Dermatologia no Hospital Universitário de Brasília em 2022.

Brasília – DF

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Dedicatória

Dedico o trabalho aos meus pais, Eugênio e Cristina, e à minha esposa, Isabella.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais Eugênio Greggianin e Maria Cristina Frizon pelo apoio e dedicação, desde sempre.

Gratidão ao companheirismo dos meus irmãos Bruna, Gabriel e Laura.

Aos meus colegas de residência por tornarem esse período intenso e árduo da residência um pouco mais leve e agradável.

A todos os pacientes que participaram do meu aprendizado e confiaram sua saúde aos meus cuidados.

A todos meus professores que contribuíram para minha formação: Dra Carmen Déa Ribeiro de Paula, Dra Gladys Aires, Dra Ana Maria Costa Pinheiro, Dra Bárbara Uzel, Dra Mariana Cesetti, Dra Izelda Costa, Dra Jorgeth Motta, Dra Jussara Capita, Dr André Moreira, Dr Fernando Espírito Santo, Dr Alessandro Guedes, Dr Fernando Adolfo, Dr Gustavo Takano e Dr Eduardo Botelho.

Gratidão especial à minha esposa, Isabella Brant, por todo carinho, paciência e amor diariamente demonstrado ao longo dessa trajetória.

Por fim, à Deus, que permitiu que tudo isso fosse possível e sempre me deu forças para seguir firme com disposição e alegria.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Sumário

1. Resumo.....	5
2. Introdução.....	6
3. Objetivos.....	7
4. Metodologia.....	7
5. Resultados.....	9
6. Discussão.....	18
7. Considerações Finais.....	25
8. Referências.....	26

1. Resumo

A COVID-19 teve seus primeiros casos registrados em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e rapidamente se espalhou pelo mundo, tendo sido declarada Pandemia em 11 de março de 2020. Desde então, diversos novos sinais e sintomas foram evidenciados e descritos. Vários trabalhos até o momento abordaram as manifestações dermatológicas nesses pacientes. Os resultados mostraram grande divergência nos dados de incidência dessas lesões. Além disso, revelaram uma grande variedade de possíveis manifestações cutâneas associadas a doença, com provável valor diagnóstico e prognóstico. A fisiopatogenia dessas lesões ainda não é muito bem conhecida.

O melhor entendimento das manifestações dermatológicas tem o auxilia no diagnóstico precoce da doença, especialmente em regiões com escassez de testes diagnósticos, e pode otimizar a terapêutica desses pacientes ao se correlacionar com um melhor entendimento da fisiopatogenia e prognóstico. Além disso, os conhecimentos adquiridos ao longo desta pandemia terão grande valor diante de uma eventual nova epidemia.

O presente estudo avaliou prospectivamente 227 pacientes internados com COVID-19 em dois hospitais de Brasília-DF, Brasil. Foi realizada uma avaliação presencial e rotineira quanto à presença de novas manifestações dermatológicas que pudessem ser relacionadas à infecção da COVID-19.

Palavras-chave: Covid-19. Coronavírus. Manifestações Dermatológicas. Lesões Cutâneo-Mucosas. Pele.

2. Introdução

Em dezembro de 2019 casos inexplicados de pneumonia foram inicialmente reportados em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, China. O patógeno, o novo coronavírus, nomeado SARS-CoV-2, foi isolado de amostras do trato respiratório inferior de pacientes infectados, e a nova doença foi então denominada COVID-19 em 15 de fevereiro de 2020.

O vírus que causa a COVID-19 é denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é um membro da beta-subfamília de coronavírus (Coronaviridae) e é um vírus de RNA de cadeia simples envelopado coberto com proteínas spike. A COVID-19 é uma nova forma de infecção do trato respiratório que pode ser complicada por pneumonia grave e síndrome respiratória aguda grave (SARS).

Nos últimos 20 anos, infecções respiratórias graves relacionadas ao coronavírus com alta morbidade e mortalidade afetaram milhões de pessoas. SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) em 2002/2003 e MERS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio) em 2012 causaram dois grandes surtos de doenças¹

A COVID-19 rapidamente se espalhou pela China e pelo mundo, até que em 11 de março de 2020 foi declarada Pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS)². Até o momento, dezembro de 2022, há registro de 636.839.292 casos confirmados no mundo e 34.938.073 casos com 688.764 mortes no Brasil (Johns Hopkins Corona Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu>).

Manifestações cutâneas ocorrerem comumente durante a vigência de infecções virais e, ocasionalmente, essas manifestações têm valor diagnóstico e prognóstico³. No caso da COVID-19, vários estudos pelo mundo têm contribuído para aprofundar o conhecimento a respeito das manifestações dermatológicas. Entretanto a maioria dos trabalhos realizados são relatos de casos ou estudos observacionais retrospectivos⁴, com algumas limitações frequentes como: pequeno número de pacientes avaliados; escassez de registros fotográficos; grande número de pacientes suspeitos não confirmados; e poucas escassas avaliações de pacientes graves internados em UTI.

Nosso estudo avaliou prospectivamente pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 confirmado por meio de testes laboratoriais (teste rápido para ou RT-PCR) em dois hospitais de Brasília-DF, Brasil, no período de junho de 2020 a junho de 2022. Os hospitais incluídos foram o Hospital Universitário de Brasília (HUB) e o Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), este último considerado o hospital referência para casos de COVID-19 do Distrito Federal. Foi realizada avaliação rotineira quanto à presença de manifestações dermatológicas que pudessem ser relacionadas à infecção da COVID-19. Além disso, realizamos também revisão da literatura quanto ao tema.

3. Objetivos

Realizar um estudo observacional prospectivo com pacientes adultos internados no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Somente serão incluídos pacientes confirmados para COVID-19, seja por meio de PCR positivo para SARS-CoV-2 (swab de nasofaringe e orofaringe) ou teste rápido positivo para COVID-19 (teste sorológico).

Avaliamos a incidência, nos nossos pacientes, de novas manifestações dermatológicas, assim como exacerbações de dermatoses prévias. Adicionalmente, realizamos o registro fotográfico e a devida descrição e classificação das lesões. Por fim, fizemos revisão da literatura sobre o tema, com enfoque nas possíveis manifestações cutâneo-mucosas da COVID-19, com seus achados de histopatologia e hipóteses fisiopatológicas.

4. Metodologia

O trabalho incluiu pacientes tanto do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), hospital de referência da Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) para tratamento de pacientes com COVID-19, quanto do Hospital Universitário de Brasília (HUB), envolvendo os setores de enfermagem, semi-intensiva e UTI. A participação da pesquisa tem caráter voluntário e a não adesão à pesquisa não acarretou, em hipótese nenhuma, em déficit de assistência dermatológica.

Somente foram incluídos pacientes adultos (> 18 anos) e que já possuam confirmação para COVID-19. Será considerado COVID-19 positivo somente aqueles que possuírem PCR positivo para SARS-CoV-2 (swab de nasofaringe e orofaringe) ou teste rápido positivo para COVID-19 (teste sorológico).

A detecção de lesões cutâneas-mucosas possivelmente relacionadas à COVID-19 ou a exacerbação de dermatoses prévias ocorreu por meio do rotineiro questionamento por parte dos pesquisadores aos pacientes quanto ao surgimento de novas lesões em pele ou mucosas, bem como pela realização do exame físico. A avaliação de pacientes inconscientes se deu somente por meio do exame físico, com enfoque para lesões em pele. Quando detectada lesão possivelmente relacionada à COVID-19, procedeu-se ao devido registro fotográfico e preenchimento de formulário (figura 1) por nos elaborado, sempre com o consentimento do paciente ou do acompanhante quando necessário.

- 1 – Sexo
- 2 – Idade
- 3 – Momento da apresentação das lesões dermatológicas: antes, durante ou após os outros sintomas
- 4 – Exacerbação de alguma lesão cutânea prévia
- 5 – Presença de sintomas cutâneos: prurido, ardência ou dor
- 6 – Outros sintomas associados: febre, dispneia, tosse, mialgia/artralgia, sintomas gastrointestinais (náuseas/vômitos, dor abdominal ou diarreia) ou ageusia/anosmia
- 7 – Uso recente de alguma medicação além das prescritas no ambiente intra-hospitalar
- 8 – Presença de outras comorbidades relevantes
- 9 – Exacerbação de alguma condição de base
- 10 – Tempo de internação

Figura 1: Questionário aplicado nos pacientes que apresentavam lesões dermatológicas

O contato com os pacientes e o registro fotográfico se deu sempre com o uso de EPIs (equipamento de proteção individual) respeitando todas as normas e protocolos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da unidade. Em nenhum momento os pacientes foram identificados ou terão dados pessoais divulgados. Aos que desejarem participar da pesquisa será enviado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o endereço eletrônico do participante, deste modo se evitará a circulação de objetos potencialmente transmissores do vírus.

A aquisição de dados ocorreu durante dois anos de pandemia, de julho de 2020 a julho de 2022, neste período foram incluídos, portanto, pacientes de várias ondas de casos de COVID-19 que ocorreram no Brasil. A terceira onda foi a causada pela variante Ômicron e foi caracterizada por altas taxas de transmissibilidade, porém com menores taxas de morbimortalidade em relação às primeiras duas ondas, conforme os dois gráficos abaixo que mostram o número de casos diário de COVID-19 no Brasil (gráfico 1) e o número de óbitos diários por COVID-19 no Brasil (gráfico 2).

Avaliamos os dados obtidos, com enfoque para a taxa de incidência das lesões dermatológicas, tempo médio de internação dos pacientes, assim como taxa de mortalidade. Por fim, realizamos revisão de literatura sobre o tema, com enfoque nas possíveis manifestações cutâneo-mucosas da COVID-19, com seus achados de histopatologia e hipóteses fisiopatológicas.

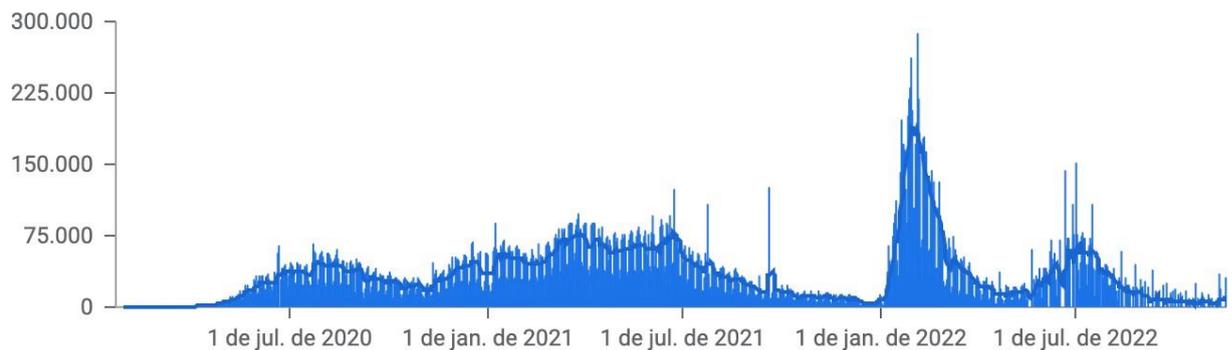


Gráfico 1: Número de casos diários por COVID-19 (fonte: [Universidade Johns Hopkins](#))

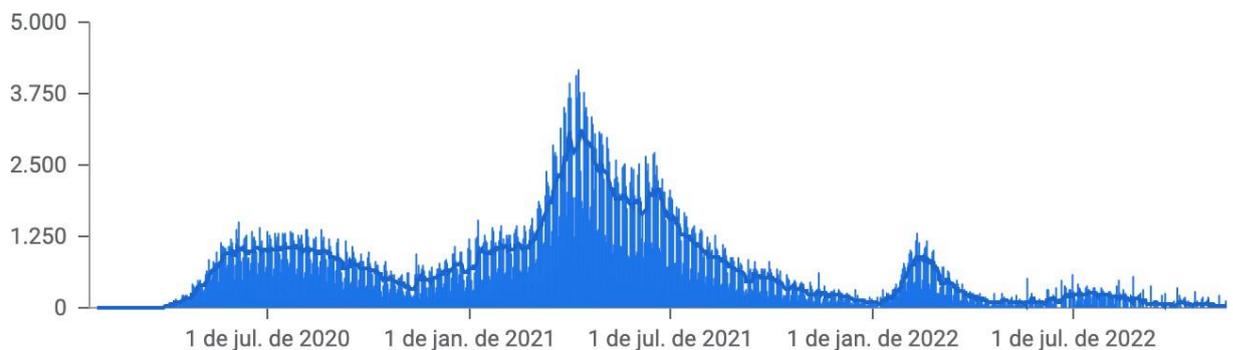


Gráfico 2: Número de mortes diárias por COVID-19 ([Universidade Johns Hopkins](#))

5. Resultados:

O estudo incluiu 227 pacientes no total, sendo 173 destes do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e 54 do Hospital Universitário de Brasília (HUB). O período de obtenção dos dados ocorreu ao longo de 2 anos, de julho de 2020 a julho de 2022. 133 pacientes foram avaliados do período de julho de 2020 a outubro de 2020, período correspondente à primeira onda de casos de COVID-19 no Brasil. Os 94 pacientes restantes foram avaliados de janeiro de 2022 a agosto de 2022, intervalo que corresponde a terceira onda de casos no Brasil, causada pela variante Ômicron, responsável por alta transmissibilidade, porém com menores taxas de morbimortalidade. Vale ressaltar também que neste período correspondente à 3ª onda de casos, o Brasil já estava em uma etapa avançada da vacinação para COVID-19, lembrando que a vacinação para COVID-19 no Brasil iniciou-se em 17 de janeiro de 2021. Vide gráfico 3.

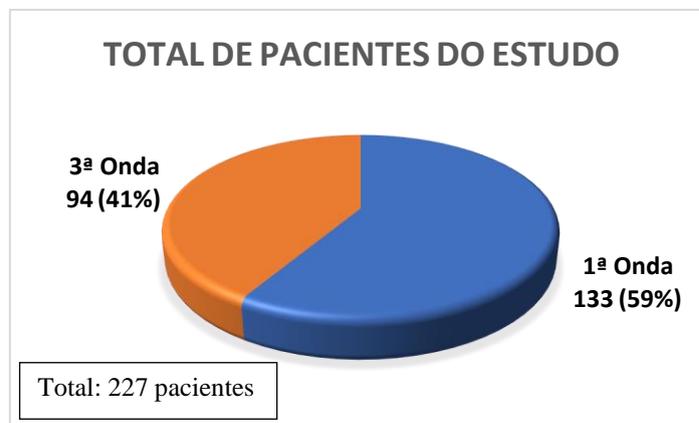


Gráfico 3: distribuição dos pacientes por 1ª e 3ª onda

Dos 133 pacientes da 1ª onda, 54 foram do HUB e 79 do HRAN, conforme gráfico 4. A idade média desses pacientes foi de 61,8 anos de idade, sendo que 60 deles eram mulheres (45%) e 73 homens (55%). Enquanto os pacientes da 3ª onda foram todos do HRAN, com um total de 94 pacientes, 47 foram mulheres (50%) e 47 homens (50%), com idade média de 59,6 anos de idade.



Gráfico 4: distribuição dos pacientes da 1ª onda por localidade

Manifestações dermatológicas ocorreram em 12 dos 133 pacientes pertencentes a 1ª onda de casos de COVID-19, constituindo uma incidência de aproximadamente 9%, vide gráfico 5. Destes 12 pacientes, 6 foram do HUB e 6 foram do HRAN. Em contrapartida, nenhum paciente da 3ª onda apresentou lesões cutâneo-mucosas, a não ser por 7 pacientes que referiram prurido, seja difuso ou palmo-plantar, porém sem lesões visíveis ao exame físico.

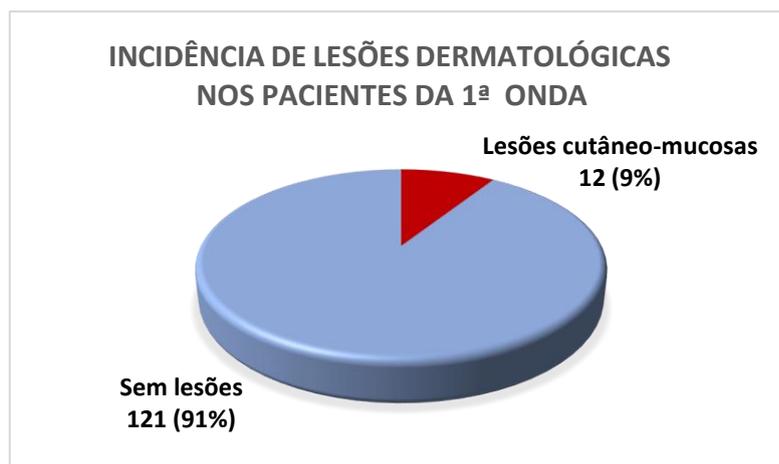
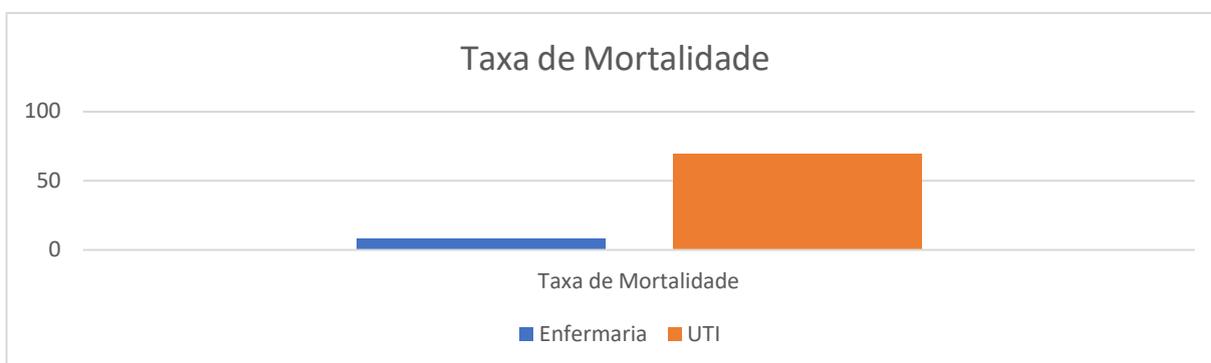


Gráfico 5: Taxa de incidência de lesões dermatológicas nos pacientes da 1ª onda

Dos 54 pacientes que foram avaliados no HUB, 31 estavam internados em leitos de enfermaria e 23 estavam internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e dentre esses houve 2 pacientes com manifestações dermatológicas e 16 óbitos, perfazendo taxa de incidência de lesões também de aproximadamente 9% e uma taxa de mortalidade de aproximadamente 70%. Em contrapartida, a taxa de mortalidade dos pacientes avaliados em leito de enfermaria na 1ª onda foi de 6,3% (7 de 110 pacientes) e na 3ª foi de 9,5% (9 de 94 pacientes), avaliados de maneira retrospectiva.



Abaixo descrevemos os pacientes que apresentaram as lesões dermatológicas referidas, iniciando pelos pacientes do HUB:

1 – WSDJ, 34 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: erupção maculopapular eritematosa, em tronco e membros

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: prurido

Outros sintomas associados: nega

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: nega

Comorbidades: hanseníase tratada

Exacerbação de alguma condição de base: nega

Tempo de internação: 5 dias



Imagens do paciente 1, HUB.

2 – RMSM, 67 anos, sexo feminino.

Tipo de lesão: erupção maculopapular eritematosa, em tronco e membros

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: desconhecido (paciente intubada)

Outros sintomas associados: desconhecido (paciente intubada)

Necessitou de intubação em algum momento: sim

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: desconhecido

Comorbidades: HAS, DM, Obesidade

Exacerbação de alguma condição de base: desconhecido

Tempo de internação: 16 dias



Imagem do paciente 2, HUB.

3 – EPS, 69 anos, sexo masculino

Tipo de lesão: equimoses e púrpuras, difusas e em extremidades

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: desconhecido (paciente intubado)

Outros sintomas associados: desconhecido (paciente intubado)

Necessitou de intubação em algum momento: sim, veio a óbito

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: desconhecido

Comorbidades: pan-hipopituitarismo (retirada cirúrgica por CA em 2007)

Exacerbação de alguma condição de base: desconhecido

Tempo de internação: 11 dias até óbito



Imagens do paciente 3, HUB.

4 – DMS, 23 anos, sexo masculino

Tipo de lesão: erupção maculopapular com distribuição perifolicular, em tronco / alopecia areata (pós-covid)

Momento de aparecimento das lesões: erupção surgiu durante sintomas, enquanto a alopecia areata surgiu após os sintomas da COVID-19

Sintomas cutâneos: nega

Outros sintomas associados: dispneia e tosse

Necessitou de intubação em algum momento: sim

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: desconhecido

Comorbidades: nega

Exacerbação de alguma condição de base: não

Tempo de internação: 20 dias



Imagens do paciente 4, HUB.

5 – LVM, 33 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: erupção pápulo-folicular, em glúteos

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: não

Outros sintomas associados: dispneia, febre, anosmia, disgeusia, náuseas e hiporexia

Necessitou de intubação em algum momento: sim

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: desconhecido

Comorbidades: asma, obesidade

Exacerbação de alguma condição de base: asma

Tempo de internação: 22 dias



Imagem do paciente 5, HUB

6 – ESG, 45 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: papulovesicular, em face

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: prurido e ardência

Outros sintomas associados: nega

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: não

Comorbidades: HAS, DRC

Exacerbação de alguma condição de base: não

Tempo de internação: 10 dias

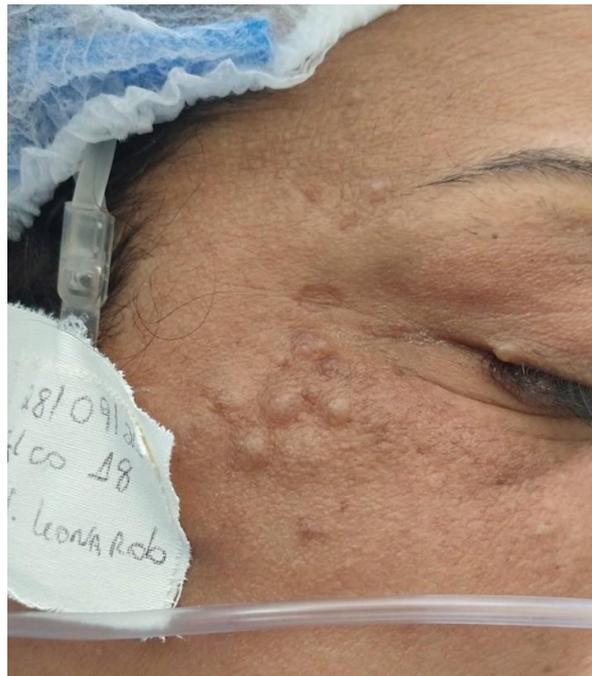


Imagem do paciente 6, HUB.

Descrevemos agora os pacientes do HRAN que apresentaram lesões dermatológicas:

7 – SAF, 57 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: manchas e máculas purpúricas, difusas e em extremidades

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: nega

Outros sintomas associados: odinofagia, cefaleia, náuseas, febre, mialgia, dispneia aos esforços, tosse seca e alteração do paladar.

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: azitromicina, ivermectina, AAS, vitamina C, depura, levofloxacino, loratadina, dipirona, dexametasona, dexclorfeniramina

Comorbidades: hipotireoidismo

Exacerbação de alguma condição de base: não

Tempo de internação: 7 dias



Imagens paciente 7, HRAN.

8 – AMM, 71 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: exantema maculopapular eritematoso, em tronco e membros

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: prurido

Outros sintomas associados: febre, astenia, mialgia, tosse e dispneia

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: xarope vick

Comorbidades: HAS em uso de atenolol e indapamida / Depressão em uso de duloxetine

Exacerbação de alguma condição de base: não

Tempo de internação: 20 dias



Imagens do paciente 8, HRAN.

9 – RES, 50 anos, sexo masculino

Tipo de lesão: Placas eritemato descamativas com escamas graxentas acometendo face e região esternal, sugestivas de ceratose seborreica - exacerbadas após sintomas de covid

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: prurido leve

Outros sintomas associados: febre, tosse, dispneia, anosmia, disgeosmia

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: acetilcisteína

Comorbidades: nega

Exacerbação de alguma condição de base: sim, dermatite seborreica exacerbada

Tempo de internação: 7 dias



Imagem do paciente 9, HRAN.

10 – MEF, 80 anos, sexo masculino

Tipo de lesão: Agrupamento de vesículas, algumas exulceradas em nádegas, sugestivo de herpes simples

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: Prurido e ardência

Outros sintomas associados: não

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: não

Comorbidades: HAS, DRC (CICr: 43), hiperplasia prostática benigna, hematoma subdural em acompanhamento HBDF

Tempo de internação: 13 dias



Imagem do paciente 10, HRAN.

11 –MLO, 72 anos, sexo feminino

Tipo de lesão: exantema maculopapular descamativo

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: prurido intenso

Outros sintomas associados: não

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares: não

Comorbidades: DPOC presumida, ICC, HAS, DM2, hiponatremia, plaquetopenia, ex tabagista

Tempo de internação: 50 dias



Imagem do paciente 11, HRAN.

12 – JDSM, 62 anos, sexo masculino

Tipo de lesão: eritema e descamação em couro cabeludo, graxentas, sugestivas de ceratose seborreica - exacerbadas após sintomas de covid

Momento de aparecimento das lesões: durante

Sintomas cutâneos: nega

Outros sintomas associados: tosse, dispneia, anosmia

Necessitou de intubação em algum momento: não

Uso recente de alguma nova medicação além das intrahospitalares:

nega

Comorbidades: nega

Exacerbação de alguma condição de base: sim, dermatite seborreica exacerbada

Tempo de internação: 54 anos



Imagem do paciente 12, HRAN

6. Discussão

QUANTO À INCIDÊNCIA DE LESÕES DERMATOLÓGICAS:

Os estudos iniciais provenientes da China reportavam frequências muito baixas de manifestações dermatológicas em doentes com COVID-19, pois foram parcialmente ignoradas durante os primeiros meses. Em apenas 0,2% dos 1099 casos confirmados em Wuhan foram reportadas lesões cutâneas⁵.

Com a chegada da pandemia à Europa, muitos médicos de diversas especialidades, incluindo dermatologistas, passaram a constituir equipes que lidavam diretamente com doentes infetados, o que levou a um maior interesse no que concerne a este tipo de sintomas. Na primeira série de casos na Europa relativa a manifestações cutâneas da COVID-19, reportada por Recalcati, demonstrou a ocorrência de lesões em 20,4% (n = 18) dos 88 doentes infetados inseridos no estudo².

Com o passar dos meses e a crescente relevância que adquiriu a COVID-19, as lesões de pele foram chamando maior atenção e tomando maior importância. Desde março de 2020, mais de 2.000 artigos correlacionando “dermatologia” e “COVID-19” foram publicados. Nunca uma quantidade tão grande de informações foi gerada em tão pouco tempo na comunidade científica, incluindo dados relacionados à dermatologia⁶.

Desde então, a estimativa dessa frequência tem sido amplamente variável, em diferentes países, de acordo com dados obtidos por meio de diferentes metodologias. Matar et al. na França, Reknimitr et al. na Tailândia e Solak et al. na Turquia mostraram frequências de 1% (n = 756), 15% (n = 183) e 18,3% (n = 382), respectivamente, por meio de coleta remota de dados por meio de entrevista telefônica após avaliação realizada pelo paciente (auto-exame)^{7; 8; 9}.

As frequências mais baixas foram registradas por Gaspari et al. na Itália (1,4%), Tammaro et al. também na Itália (1,5%, n = 130) e Tamai et al. no Japão (4,3%, n = 69) por meio da avaliação presencial dos pacientes realizada por um dermatologista, fator crucial para maior sensibilidade na detecção de lesões de pele e precisão na atribuição à COVID-19. Utilizando a metodologia mais adequada, acredita-se que a frequência real seja próxima às relatadas por esses últimos estudos^{10; 11; 12}.

Existem poucos estudos prospectivos sobre manifestações cutâneas associadas ao COVID-19 que foram publicados. Tal metodologia, conforme já sugerido por Seque CA et al⁶, forneceria informações mais confiáveis sobre a real prevalência de lesões de pele e os padrões identificados, principalmente por meio da busca ativa de lesões de pele pelo especialista.

Diferentes taxas de prevalência, proporções e classificações de manifestações cutâneas diagnosticadas por dermatologistas em pacientes com COVID-19 prospectivamente foram relatadas. De Giorgi et al. avaliaram 678 pacientes em hospitais na Itália e na China, encontrando uma frequência de 7,8% de lesões de pele¹³.

Rehktman et al. avaliaram 296 pacientes em dois hospitais de Nova York, com frequência de 11,8%¹⁴. Méndez-Maestro et al. avaliaram 75 pacientes em um hospital espanhol, sendo que 14 (18,7%) apresentavam lesões de pele possivelmente associadas à COVID-19¹⁵. No Brasil, até então não há dados sobre a prevalência de lesões de pele¹⁶. Em dois artigos de revisão sistemática, a prevalência de lesões cutâneas em pacientes com COVID-19 foi bastante semelhante: 5,69 e 5,95%¹⁷.

O nosso estudo revelou uma frequência de aproximadamente 9% (12 de 133) nos pacientes avaliados durante a primeira onda de casos no Brasil. Ressalta-se que é difícil determinar se as novas lesões dermatológicas são propriamente relacionadas à infecção da COVID-19, visto que esses pacientes frequentemente fazem uso de diversos medicamentos e a apresentação clínica de farmacodermia é muitas vezes indistinguível. Vimos também que alguns pacientes por nós avaliados apresentavam exacerbação de dermatoses prévias pela infecção da COVID-19, mas não lesões específicas da COVID-19. Tendo isso em vista, é de se inferir que a real frequência das manifestações dermatológicas associadas a COVID-19 deva ser ainda menor, provavelmente se aproximando das taxas de cerca de 6% observadas nas revisões sistemáticas.

Outro ponto importante evidenciado em nosso estudo é que nenhum dos 94 pacientes avaliados pertencentes à terceira onda de casos apresentou lesão dermatológica. Tal fato é devido provavelmente a menor morbimortalidade relacionada aos casos de COVID-19 nesta onda, que foram causados pela variante ômicron, sabidamente relacionada a maior transmissibilidade, porém com menor gravidade e menores taxas de letalidade. Além disso, ressalta-se que a grande maioria desses pacientes já estavam vacinados com mais de uma dose para COVID-19, lembrando que a vacinação foi iniciada no Brasil no dia 17 de janeiro de 2021. Outro ponto a se lembrar também é que, neste momento da pandemia, boa parte da população já havia se infectado por COVID-19 previamente, de forma sintomática ou assintomática, o que contribui também para o desenvolvimento de casos mais brandos.

Destaca-se que nosso estudo, ao contrário da maioria dos estudos citados, avaliou presencialmente e de forma prospectiva os pacientes e, além disso, foram incluídos somente pacientes internados com infecção por COVID-19 confirmada por testes laboratoriais. Tais pontos são essenciais para aumentar a taxa de detecção das lesões dermatológicas assim como para reduzir a taxa de falsos positivos quando, por exemplo, inclui-se pacientes suspeitos para COVID-19, porém não confirmados ou quando as lesões são registradas com base em relatos como ocorrem nos estudos retrospectivos. Por fim essas características do nosso estudo aumentam a confiabilidade das informações adquiridas e dos resultados obtidos.

QUANTO À FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES DERMATOLÓGICAS:

Os mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 causa doenças em diferentes órgãos, incluindo a pele, são bastante complexos e ainda não totalmente compreendidos. O risco de um órgão desenvolver infecção por SARS-CoV-2 é determinado pela presença de receptores virais funcionais ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) e TMPRSS2 (transmembrana protease serina 2) expressos em células locais. O ECA2 é encontrado principalmente nas células epiteliais alveolares, explicando a alta vulnerabilidade dos pulmões ao COVID-19⁶.

O vírus expressa uma proteína de fusão de classe I em seu envelope, conhecida como proteína spike. A proteína spike possui uma região de ligação ao receptor da ECA2 que é expressa na superfície das células^{18; 19; 20; 21}. Fisiologicamente, a ECA2 faz parte do eixo contrarregulatório do sistema renina-angiotensina (SRA), convertendo a angiotensina II em um peptídeo protetor, a angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 liga-se ao receptor Mas e antagoniza os efeitos da angiotensina II. Assim, a angiotensina 1-7 causa vasodilatação, reduz o estresse oxidativo e neutraliza a atividade pró-inflamatória, pró-trombótica e pró-fibrótica da angiotensina II²².

Na pele, a ECA2 é encontrada na camada de células basais da epiderme, no endotélio das arteríolas e vênulas dérmicas, nas células epiteliais das glândulas écrinas e no tecido adiposo subcutâneo^{23; 24; 25}. A ligação da ECA2 e o priming pelo cofator TMPRSS2 (protease transmembranar serina subtipo 2) facilita a entrada na célula, seguida pela fusão da membrana, internalização do vírus e, eventualmente, morte celular. A ligação do SARS-CoV-2 ao ECA2 subsequentemente leva à regulação negativa do ECA2 e reduz os efeitos protetores da Ang 1-7, que altera o equilíbrio no SRA em direção ao estresse oxidativo, inflamação e vasoconstrição²⁶.

Além disso, a produção extensiva de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e quimiocinas, no contexto da tempestade de citocinas causada por SARS-COV-2, impõe infiltração de células inflamatórias locais, vazamento vascular e inflamação endotelial indireta por um lado²⁷. Por outro lado, a inflamação endotelial causada diretamente pela absorção do vírus na célula e a seguinte resposta imune (por exemplo, deposição de complemento) promove a apoptose, lesão endotelial e formação de trombos²⁶.

O acometimento cutâneo é indireto e ocorre por infecção das células endoteliais dos vasos dérmicos. A presença de SARS-CoV-2 em lesões de pele foi previamente confirmada pela técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em tecido com baixa replicação, mesmo em pacientes com PCR negativa no swab nasal e sorologia, mostrando que a pele pode ser um órgão infectado e, eventualmente, até mesmo um órgão de diagnóstico²⁸.

A primeira e mais forte evidência sobre a fisiopatologia das lesões cutâneas na COVID-19 foi publicada por Magro et al. no início da pandemia (15/04/20). Por meio de técnicas de histopatologia e análise imuno-histoquímica dos componentes do complemento e da proteína do pico viral, o estudo mostrou que o processo fisiopatológico responsável pelo acometimento pulmonar também pode ocorrer na pele, tanto hígida quanto lesada, além de demonstrar a presença viral nestes órgãos²².

Da mesma forma, Colmenero et al. também identificaram partículas virais no endotélio de lesões semelhantes a eritema pérmio em crianças, o que corrobora a relação causal entre envolvimento cutâneo e presença viral. O dano endotelial na pele induzido por SARS-CoV-2 pode ser um dos principais mecanismos na patogênese²⁹.

A fisiopatologia da COVID-19 é conhecida por ser multifatorial. O sistema imunológico humano desempenha um papel de faca de dois gumes no curso da infecção por COVID-19. As respostas imunes adaptativas celulares e humorais são essenciais na eliminação do vírus SARS-CoV-2, embora possam contribuir potencialmente para a exacerbação da doença, causando respostas inflamatórias excessivas. Isso é induzido

através de um aumento súbito na quantidade de diferentes citocinas pró-inflamatórias em circulação e o subsequente influxo de várias células imunes no local da infecção ³⁰.

Subsequentemente, surgem condições imunopatológicas denominadas “tempestade de citocinas” e síndrome de ativação de macrófagos (MAS) que podem levar à falência de múltiplos órgãos. Assim, dois aspectos interessantes do SARS-CoV-2 em confronto com nosso sistema imunológico são a maneira como ele bloqueia as respostas imunes (ou seja, linfopenia e diminuição da contagem de células T3) e a maneira como contribui para a progressão da doença, exagerando respostas imunes (isto é, tempestade de citocinas) ³⁰.

De forma simplificada, as manifestações cutâneas relacionadas à COVID-19 têm sido divididas em duas formas quanto à fisiopatologia: (1) inflamatória, como resposta imune a nucleotídeos virais; e (2) vascular, secundária a fenômenos de vasculite, vasculopatia e trombose ³¹.

Em relação à resposta inflamatória, as infecções virais estão relacionadas ao desencadeamento das respostas imunes inata e adaptativa. O sistema monocítico-macrófago produz uma resposta imune exacerbada, gerando um processo inflamatório sistêmico intenso. A ativação viral de mastócitos e basófilos poderia justificar lesões como urticária e exantemas ³².

Em relação aos mecanismos vasculares, as lesões mais estudadas são do tipo eritema pérmio, em analogia à fisiopatologia de doenças previamente conhecidas, como o eritema pérmio "clássico" (desencadeado pelo frio), "lúpus", e outras entidades vasculares, como a vasculopatia livedoide. Acredita-se que o eritema pérmio associado à COVID-19 também resulte de uma reação imune exagerada com sinalização via interferon tipo I, importante para a erradicação viral, mas com resposta generalizada e altamente inflamatória ³³.

Em pacientes críticos com púrpura, a trombose vascular na pele e em outros órgãos estaria associada a uma resposta mínima do interferon, permitindo replicação viral excessiva, com liberação de proteínas virais que se localizam no endotélio extrapulmonar e desencadeiam extensa ativação do complemento ^{34; 35}.

QUANTO ÀS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS:

Logo após os primeiros relatos de casos isolados de manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19, principalmente com a chegada da pandemia na Europa, alguns países realizaram estudos com colaboração nacional e internacional sob a liderança de suas respectivas sociedades acadêmicas. Assim, foram relatados os primeiros estudos de grandes séries de casos sobre as manifestações cutâneas mais prevalentes, incluindo sugestões de classificação em grupos de acordo com o padrão clínico e mecanismos fisiopatológicos. Esses estudos foram cruciais para o entendimento inicial da relação entre dermatologia e COVID-19 e ainda são referências importantes até o momento ⁶.

A primeira grande série retrospectiva foi publicada em 29/04/20 por Galván-Casas et al, amplamente divulgada, contendo um atlas dermatológico. Com apoio da Academia Espanhola de Dermatologia, dermatologistas de todo o país incluíram imagens de lesões

de pele de 375 pacientes com COVID-19 (suspeita ou confirmada), que foram agrupadas em cinco padrões principais: erupções maculopapulares (47%), erupção urticariforme (19%), EPL (19%), vesico-bolhoso (9%) e livedo/necrose (6%)³⁶.

Diversos outros estudos, retrospectivos e prospectivos, foram realizados com o intuito de se definir e classificar as manifestações e incidência das lesões dermatológicas associadas a COVID-19. Um grande número de publicações em um curto período de tempo permitiu que a primeira revisão sistemática de estudos sobre as manifestações cutâneas da COVID-19 surgisse no final de 2020, com o objetivo de reunir e compilar os resultados obtidos até então, produzindo dados com maior evidência científica. Em dois artigos de revisão sistemática, a prevalência de lesões cutâneas em pacientes com COVID-19 foi bastante semelhante: 5,69 e 5,95%. No entanto, mesmo estudos de metanálise ainda divergem sobre quais seriam as manifestações cutâneas mais frequentes⁶.

A maioria das revisões sistemáticas encontrou maior frequência de erupções maculopapulares: 37,1%, 36% e 48%, seguidas de lesões vasculares (incluindo EPL): 23% e 33%. As condições urticariformes, vesiculares e livedo/necrose são consideradas mais raras¹⁷. Em relação ao tempo de início das manifestações cutâneas, a grande maioria (92%) ocorre dentro de quatro semanas do início dos sintomas gerais da COVID-19, principalmente nos primeiros dias e até duas semanas nos casos de exantemas e urticária. Por outro lado, as lesões de EPL ocorrem mais tardiamente e aparecem entre a segunda e a quarta semanas, assim como púrpura e necrose³⁷.

A erupção maculopapular é, na maioria dos estudos, considerada a manifestação cutânea mais frequente da COVID-19. Inclui exantema, pápulas difusas, pitíriase rósea-like, eritema multiforme-like, entre outros. Geralmente aparece nos primeiros dias dos sintomas gerais da infecção viral ou em até duas semanas, embora haja relatos esporádicos de início tardio. Correlaciona-se com quadros sistêmicos leves e melhora espontaneamente em sete a dez dias, sem necessidade de tratamento específico³⁶. Embora sejam manifestações frequentes, são altamente inespecíficas, uma vez que outras infecções virais são causas comuns de exantemas, assim como reações adversas a medicamentos³⁸. Em nosso estudo, metade dos pacientes que apresentaram lesões dermatológicas tiveram esse tipo de apresentação.

Exantemas maculopapulares são geralmente causados por hipersensibilidade a drogas e hipersensibilidade tardia mediada por células T. Em outras infecções virais além do COVID-19, o surgimento de erupções morbiliformes é atribuído à atividade de células T CD4+ e CD8+ e citocinas contra os queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos infectados pelo vírus. Dentro erupções maculopapulares induzidas por drogas, o principal mecanismo é a reação de hipersensibilidade tipo IV que envolve as células T³⁸. Na histopatologia destas lesões, evidencia-se dermatite perivascular superficial com linfocitose leve, vasos trombosados com debris neutrofílicos e eosinofílicos; dermatite de interface, infiltrado linfocítico perivascular superficial e profundo, com ou sem vasculite⁶.

Em relação às lesões eritema pernio-like (EPL), é inegável que esta é a manifestação mais relatada em grandes séries de casos na literatura. Com a chegada da pandemia de COVID-19 na Europa, houve uma explosão de casos semelhantes ao eritema "clássico" pernio, mas com características peculiares, diferentes da forma clássica:

predominância em crianças e jovens, em época de temperaturas amenas (primavera), sem história pessoal de eritema pérmio, colagenose ou outras condições predisponentes^{39; 40}.

Em seguida, foi descrito o EPL associado ao COVID-19. Desde então, são inúmeras as publicações sobre o assunto, inclusive as que mostram a presença do pico viral em lesões de pele, mesmo em pacientes com resultado negativo de PCR (swab)¹⁶. O EPL é mais frequente em crianças e adultos jovens saudáveis, oligo ou assintomáticos com COVID-19, e pode ser a única manifestação da doença. Portanto, na presença dessas lesões, sugere-se que a infecção por SARS-CoV-2 deva ser investigada. Aparece em média após 10 a 14 dias do início dos sintomas gerais, dura em média 14 dias, com melhora espontânea⁴⁰. Em nosso estudo não identificamos nenhum caso de EPL, dado que era esperado considerando que avaliamos somente pacientes adultos internados, o que levou a incluir sumariamente casos moderados a graves; e lembrando que as lesões EPL surgem especialmente em crianças e adultos jovens com quadros leves ou mesmo assintomáticos, muitas vezes surgindo tardiamente aos outros sintomas da COVID-19.

As infecções, inclusive as virais, são conhecidos fatores desencadeantes das lesões urticariformes. Nesse sentido, a infecção por SARS-CoV-2 pode ser um novo fator desencadeante. Condições urticariformes associadas ao COVID-19 foram relatadas em pacientes sem relatos prévios da doença. Clinicamente, as lesões são disseminadas, indistinguíveis de outras causas, e o angioedema é raro. Estima-se que em 10% dos pacientes o quadro cutâneo possa preceder em alguns dias os sintomas gerais da COVID-19 e, portanto, a detecção de lesões cutâneas poderia favorecer o diagnóstico precoce da infecção. No entanto, na maioria das vezes, as lesões urticariformes aparecem concomitantemente com outros sintomas. Não há predileção por faixa etária e está associada a condições sistêmicas leves com baixa mortalidade. A melhora espontânea é relatada em sete dias ou com o uso de anti-histamínicos e/ou corticosteróides sistêmicos em baixas doses⁴¹.

Quanto às erupções vesico-bolhosas, embora raras, são consideradas um padrão específico de lesão cutânea associada à COVID-19, pois não são comumente observadas em exantema viral e reações medicamentosas (principais diagnósticos diferenciais). São vesículas ou bolhas localizadas ou disseminadas. Seu início ocorre aproximadamente três dias após os sintomas gerais e dura de sete a 14 dias, com melhora espontânea e está associado a um quadro sistêmico leve a moderado. Em uma série de casos, tentou-se isolar o agente viral do conteúdo bolhoso pela técnica de PCR, sem sucesso⁴¹. Nosso estudo identificou dois pacientes que se apresentaram com lesões vesico-bolhosas, sem um deles com provável diagnóstico de herpes simples.

Por fim, as manifestações vasculares cutâneas associadas à COVID-19 compreendem um amplo espectro, variando de transitório a livedo reticular fixo, livedo racemoso, púrpura e necrose de extremidades. São manifestações raras associadas a condições sistêmicas graves, que ocorrem tardiamente em pacientes idosos, internados em ambiente de terapia intensiva, com múltiplas comorbidades e alterações laboratoriais (por exemplo, coagulopatias, níveis elevados de dímero D). Nas biópsias encontra-se vasculopatia trombótica com extensa deposição de C5b-9 e C4d (técnica imunohistoquímica) na microvasculatura⁶.

Frequentemente estão associados a outros eventos trombóticos, como trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral isquêmico e coagulação intravascular

disseminada, responsável pela alta mortalidade nesse grupo. Em nosso estudo tivemos um paciente (identificado acima como paciente 3, HUB) que apresentou diversas equimoses e lesões purpúricas, em tronco e extremidades, e veio a evoluir para óbito, indo ao encontro do que a literatura nos traz quanto a alta morbimortalidade relacionada a essas lesões ^{22; 34; 36}.

Portanto, os achados cutâneos em pacientes com doença potencialmente fatal são muito específicos e distintos daqueles encontrados no perfil ambulatorial. Isso ocorre porque provavelmente os mesmos mecanismos microangiopáticos e trombóticos ocorrem simultaneamente nos principais órgãos-alvo, como pulmão e rins, e na pele. Portanto, o tratamento das lesões de pele consiste em tratar a própria doença de base ^{22; 34; 36}

	Apresentação clínica	Frequência ^{36; 42; 43; 44; 45}	Faixa etária	Acometimento sistêmico	Tempo médio para aparecimento das lesões dermatológicas ^{a; 36; 42; 43; 44; 45}
Exantema Maculopapular	Exantema maculopapular, pitíriase rósea-like, eritema multiforme-like	9 – 47%	Adultos	Moderado	0 – 14 dias
Eritema Pérmio-like	Máculas violáceas em extremidades	18 – 75%	Crianças e adultos jovens	Leve assintomático ^a	Depois de 10 – 14 dias
Urticária	Indistinguível das outras formas de urticária	9 – 30%	Adultos	Moderado	Antes ou de 0 – 14 dias
Vésico-bolhosas	Difusas ou localizadas, varicela-like	9 – 15%	Adultos	Moderado grave ^a	Antes ou de 0 – 7 dias
Livedo/Púrpura/Necrose	Livedo reticular, livedo racemoso, púrpura, petéquias, vasculite, necrose de extremidades	4 – 9%	Idosos	Grave	Depois de 10 – 14 dias

a) Em relação ao início dos outros sintomas da COVID-19

Tabela 1: Principais características das manifestações dermatológicas associadas a COVID-19. ⁶

7. Considerações Finais

A frequência dos achados cutâneo-mucosos é bastante variável (0,2% a 45%) na literatura, sendo que trabalhos de revisão sistemática apontam para uma frequência próxima a 6%. Em nosso estudo encontramos uma frequência de 9% nos pacientes pertencentes a primeira onda de casos de COVID-19 no Brasil. Em relação aos pacientes da terceira onda, causada pela variante ômicron, não se identificou nenhum paciente com lesão dermatológica o que, em nossa opinião, está relacionado à menor morbimortalidade dos casos, devido à vacinação da população, ao histórico de infecção prévia e à variante da COVID-19 de menor virulência.

Em relação à apresentação clínica, nosso estudo também vai ao encontro da literatura, mostrando ampla diversidade de manifestações, desde lesões inflamatórias a lesões vasculopáticas, sendo as erupções maculopapulares a apresentação mais comum, conforme a maioria dos outros estudos também apontam.

Quanto ao momento de início, as lesões cutâneas geralmente ocorrem concomitantemente com os sintomas gerais e raramente podem precedê-los, como nos casos de urticária e lesões vesiculares. Nosso estudo encontra-se em consonância com esses dados da literatura, mostrando surgimento das lesões durante os sintomas da COVID-19 na grande maioria dos pacientes. Condições vasculares como livedo, púrpura e necrose são manifestações tardias, associadas a maior gravidade e pior prognóstico.

Estudos histopatológicos e imuno-histoquímicos dos diferentes padrões de lesões cutâneas em pacientes com COVID-19 têm sido essenciais para o melhor entendimento da fisiopatológica desta complexa doença. A melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no surgimento destas lesões auxilia também a percepção do que pode estar ocorrendo em outros órgãos do corpo durante a infecção e isso é pertinente para o desenvolvimento de métodos terapêuticos.

Hoje as lesões dermatológicas relacionadas à COVID-19 têm menor relevância clínica, por serem ainda mais raras. Entretanto, todo esse conhecimento adquirido ao longo da pandemia não somente ajudou o enfrentamento da COVID-19 nos momentos mais árduos da pandemia como também auxiliará no combate de futuras novas epidemias que possam surgir.

8. Referências Bibliográficas:

- 1 SUHAIL, S. et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. **Protein J**, v. 39, n. 6, p. 644-656, 12 2020. ISSN 1875-8355. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33106987> >.
- 2 RECALCATI, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 34, n. 5, p. e212-e213, 05 2020. ISSN 1468-3083. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215952> >.
- 3 YOUNG, S.; FERNANDEZ, A. P. Skin manifestations of COVID-19. **Cleve Clin J Med**, May 14 2020. ISSN 1939-2869. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409442> >.
- 4 TANG, K. et al. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. **Dermatol Ther**, v. 33, n. 4, p. e13528, Jul 2020. ISSN 1529-8019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383234> >.
- 5 YUE, H. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. **Ann Palliat Med**, v. 9, n. 4, p. 1404-1412, Jul 2020. ISSN 2224-5839. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32692208> >.
- 6 SEQUE, C. A. et al. Skin manifestations associated with COVID-19. **An Bras Dermatol**, v. 97, n. 1, p. 75-88, 2022. ISSN 1806-4841. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34857407> >.
- 7 MATAR, S. et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 34, n. 11, p. e686-e689, Nov 2020. ISSN 1468-3083. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32589293> >.
- 8 RERKNIMITR, P. et al. Skin manifestations in COVID-19: The tropics experience. **J Dermatol**, v. 47, n. 12, p. e444-e446, Dec 2020. ISSN 1346-8138. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32881043> >.
- 9 ÖKSÜM SOLAK, E. et al. Cutaneous symptoms of patients diagnosed with COVID-19 in one province: a cross-sectional survey. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 35, n. 2, p. e105-e106, Feb 2021. ISSN 1468-3083. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32869339> >.
- 10 GASPARI, V. et al. COVID-19 skin eruptions: incidence in hospitalized patients in Bologna. **Int J Dermatol**, v. 60, n. 4, p. 512-513, Apr 2021. ISSN 1365-4632. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33644850> >.
- 11 TAMMARO, A. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 34, n. 7, p. e306-

- e307, Jul 2020. ISSN 1468-3083. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330340> >.
- 12 TAMAI, M. et al. Three cases of COVID-19 patients presenting with erythema. **J Dermatol**, v. 47, n. 10, p. 1175-1178, Oct 2020. ISSN 1346-8138. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32881072> >.
- 13 DE GIORGI, V. et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 2, p. 674-675, Aug 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442696> >.
- 14 REKHTMAN, S. et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. **J Am Acad Dermatol**, v. 84, n. 4, p. 946-952, Apr 2021. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33359476> >.
- 15 MÉNDEZ MAESTRO, I. et al. Skin manifestations in patients hospitalized with confirmed COVID-19 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. **Int J Dermatol**, v. 59, n. 11, p. 1353-1357, Nov 2020. ISSN 1365-4632. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32970840> >.
- 16 AVANCINI, J. et al. Absence of specific cutaneous manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a reference center in Brazil. **J Am Acad Dermatol**, v. 84, n. 1, p. e67, Jan 2021. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32946969> >.
- 17 GISONDI, P. et al. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review. **Dermatol Ther (Heidelb)**, v. 11, n. 3, p. 695-705, Jun 2021. ISSN 2193-8210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33811315> >.
- 18 OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nat Commun**, v. 11, n. 1, p. 1620, Mar 27 2020. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221306> >.
- 19 SATARKER, S.; NAMPOOTHIRI, M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. **Arch Med Res**, v. 51, n. 6, p. 482-491, Aug 2020. ISSN 1873-5487. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32493627> >.
- 20 THOMAS, C. Reply to: "A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis". **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 2, p. e155-e156, Aug 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387666> >.
- 21 LI, M. Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infect Dis Poverty**, v. 9, n. 1, p. 45, Apr 28 2020.

- ISSN 2049-9957. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345362> >.
- 22 MAGRO, C. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. **Transl Res**, v. 220, p. 1-13, Jun 2020. ISSN 1878-1810. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299776> >.
- 23 ROTMAN, J. A. et al. Concomitant calciphylaxis and COVID-19 associated thrombotic retiform purpura. **Skeletal Radiol**, v. 49, n. 11, p. 1879-1884, Nov 2020. ISSN 1432-2161. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32844243> >.
- 24 HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, p. 631-7, Jun 2004. ISSN 0022-3417. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141377> >.
- 25 MAGRO, C. M. et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. **Hum Pathol**, v. 106, p. 106-116, Dec 2020. ISSN 1532-8392. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33058948> >.
- 26 GAWAZ, A.; GUENOVA, E. Microvascular Skin Manifestations Caused by COVID-19. **Hamostaseologie**, v. 41, n. 5, p. 387-396, Oct 2021. ISSN 2567-5761. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34695855> >.
- 27 TEUWEN, L. A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 7, p. 389-391, Jul 2020. ISSN 1474-1741. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32439870> >.
- 28 JAMIOLKOWSKI, D. et al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. **Lancet**, v. 396, n. 10251, p. 598-599, Aug 29 2020. ISSN 1474-547X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32798450> >.
- 29 COLMENERO, I. et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. **Br J Dermatol**, v. 183, n. 4, p. 729-737, Oct 2020. ISSN 1365-2133. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32562567> >.
- 30 MAHDIABADI, S. et al. Immunological aspects of COVID-19-related skin manifestations: Revisiting pathogenic mechanism in the light of new evidence. **Dermatol Ther**, v. 35, n. 10, p. e15758, Oct 2022. ISSN 1529-8019. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35945107> >.
- 31 SUCHONWANIT, P.; LEERUNYAKUL, K.; KOSITKULJORN, C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. **J Am Acad**

- Dermatol**, v. 83, n. 1, p. e57-e60, Jul 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339706> >.
- 32 CRIADO, P. R. et al. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. **Rev Med Virol**, v. 30, n. 5, p. e2130, Sep 2020. ISSN 1099-1654. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32656939> >.
- 33 CAVANAGH, G. et al. Pernio during the COVID-19 pandemic and review of inflammation patterns and mechanisms of hypercoagulability. **JAAD Case Rep**, v. 6, n. 9, p. 898-899, Sep 2020. ISSN 2352-5126. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32875040> >.
- 34 MAGRO, C. M. et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. **Br J Dermatol**, v. 184, n. 1, p. 141-150, Jan 2021. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32779733> >.
- 35 SANTONJA, C. et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. **Br J Dermatol**, v. 183, n. 4, p. 778-780, Oct 2020. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32585767> >.
- 36 GALVÁN CASAS, C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **Br J Dermatol**, v. 183, n. 1, p. 71-77, Jul 2020. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348545> >.
- 37 JAMSHIDI, P. et al. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. **Front Med (Lausanne)**, v. 8, p. 634208, 2021. ISSN 2296-858X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33665200> >.
- 38 ABADÍAS-GRANADO, I. et al. COVID-19-associated cutaneous manifestations: does human herpesvirus 6 play an aetiological role? **Br J Dermatol**, v. 184, n. 6, p. 1187-1190, Jun 2021. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420720> >.
- 39 FERNANDEZ-NIETO, D. et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 1, p. e61-e63, Jul 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339703> >.
- 40 FREEMAN, E. E. et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 2, p. 486-492, Aug 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32479979> >.
- 41 MARZANO, A. V. et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. **J Am Acad**

- Dermatol**, v. 83, n. 1, p. 280-285, Jul 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305439> >.
- 42 DE MASSON, A. et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 2, p. 667-670, Aug 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32380219> >.
- 43 FREEMAN, E. E. et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 4, p. 1118-1129, Oct 2020. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32622888> >.
- 44 MARZANO, A. V. et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 84, n. 5, p. 1356-1363, May 2021. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33476725> >.
- 45 VISCONTI, A. et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. **Br J Dermatol**, v. 184, n. 5, p. 880-887, May 2021. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33448030> >.