



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
ESCOLA DE ENFERMAGEM - EENF

PAULA MARIANA FRAGOSO TORRES

**Relação do fator imunológico com o aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por
SARS-COV-2**

Maceió

2023

PAULA MARIANA FRAGOSO TORRES

**Relação do fator imunológico com o aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por
SARS-COV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Professora Doutora Rossana Teotônio Faria de Moreira

Co-orientador: Davi Porfirio da Silva

Maceió

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Jone Sidney A. de Oliveira– CRB-4 – 1485

T693r Torres, Paula Mariana Fragoso.

Relação do fator imunológico com o aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por SARS-COV-2 / Paula Mariana Fragoso Torres. - 2023.

57 f. : il. color.

Orientadora: Rossana Teotônio Faria de Moreira.

Coorientador: Davi Porfirio da Silva.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 47-56.

Anexos: f. 57.

1. Manifestações Cutâneas., 2. Covid -19 – Imunização. 3. infecção por SARS-COV-2. I. Título.

CDU: 616.98



Universidade Federal de Alagoas
Escola de Enfermagem
Curso de Graduação em Enfermagem

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAULA MARIANA FRAGOSO TORRES

RELAÇÃO DO FATOR IMUNOLÓGICO COM O APARECIMENTO DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA INFECCÃO POR SARS-COV-2

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola de Enfermagem
da Universidade Federal de Alagoas
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em 24 de outubro de 2023.

Banca e a examinadora

Documento assinado digitalmente
gov.br ROSSANA TEOTONIO DE FARIAS MOREIRA
Data: 04/12/2023 09:31:19-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.^a Rossana Teotônio de Farias Moreira

Documento assinado digitalmente
gov.br DAVI PORFIRIO DA SILVA
Data: 02/12/2023 18:17:25-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.^o Davi Porfirio da Silva

Documento assinado digitalmente
gov.br VALTER ALVINO DA SILVA
Data: 04/12/2023 15:56:09-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.^o Valter Alvino da Silva

Documento assinado digitalmente
gov.br PATRICIA DE CARVALHO NAGLIATE
Data: 05/12/2023 09:42:20-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.^a Patrícia de Carvalho Nagliate

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
3. OBJETIVOS	15
4. PROCESSO METODOLÓGICO	16
3.1 Pergunta da revisão	18
3.2 Busca e seleção dos estudos primários	18
3.3 Extração dos dados e avaliação dos estudos primários	19
3.4 Síntese e apresentação da revisão	20
3.5 Aspectos éticos	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	47
7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA DA ENFERMAGEM	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	59

RESUMO

A COVID-19 é reconhecida como uma patologia multissistêmica e de manejo multidisciplinar obrigatório. Assim, diversos estudos estão sendo feitos ao seu respeito e dos impactos nas diferentes esferas clínicas na saúde da população. Considerando os diversos relatos sobre as manifestações dermatológicas associadas a COVID-19, esse estudo trata-se de uma Revisão Integrativa, que busca avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação dos fatores imunológicos ao aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por SARS-CoV-2. As buscas nas bases de dados resultaram no rastreamento de 72 pesquisas, após análise foram confirmadas a inclusão de 15 estudos nesta revisão, que foram avaliados e sintetizados em um instrumento de coleta de dados. Observou-se cinco grupos de padrões clínicos das manifestações cutâneas presentes em pacientes com COVID-19, são eles: áreas acraias de eritema–edema com algumas vesículas ou pústulas (pseudofrio) (19% dos casos), outras erupções vesiculares (9% dos casos), lesões urticariformes (19% dos casos), outras maculopápulas (47% dos casos), e livedo ou necrose (6%). Que puderam ser associadas a dois tipos de processos fisiopatológicos para o seu aparecimento, que foram: o efeito citopático viral diretamente na célula do organismo infectado pelo SARS-CoV-2 e devido à hiperexpressão do sistema imunológico, causando uma expressão descontrolada de citocinas virais no organismo. As evidências científicas sobre as lesões de pele na infecção por SARS-CoV-2, seus possíveis biomarcadores, as características clínicas de manifestações que possam prever o prognóstico clínico do paciente, são de extrema importância para a agilidade no manejo ao paciente adoentado.

PALAVRAS-CHAVE: manifestações cutâneas, fatores imunológicos e infecção por SARS-COV-2.

1 INTRODUÇÃO

Esse estudo aborda a relação do fator imunológico e o aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por SARS-CoV-2. O interesse pela temática surgiu após a observação de diversas publicações científicas que atribuíram diferentes manifestações cutâneas à COVID-19. A partir da leitura desses estudos questionou-se: quais os impactos cutâneos que o vírus poderia causar e/ou quais processos poderiam estar desencadeando o aparecimento de alterações cutâneas, especialmente relacionados à reposta imunológica da pessoa doente.

A atual pandemia de COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve início em 31 dezembro de 2019 quando as autoridades de saúde chinesas relataram à Organização Mundial da Saúde (OMS) a ocorrência de um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China (CRODA; GARCIA, 2020). Os primeiros casos de sintomas respiratórios foram associados a um mercado local que comercializava animais vivos e frutos do mar, contando com intensa movimentação de trabalhadores e visitantes (CHATE *et al.*, 2020). Em pouco tempo, os casos de infecção pelo novo coronavírus alcançaram países de todos os continentes, gerando números alarmantes de doentes e mortos em todo o mundo (SILVA; SANTOS; MELO, 2020).

Esse contexto global causou implicações nas esferas econômica, política, cultural e, sobretudo, dos sistemas de saúde (GONZÁLEZ *et al.*, 2021). Esses impactos estão relacionados ao rápido alastramento da doença, sua capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis e desafios científicos no manejo do vírus (WHO, 2020). Em março de 2022, o painel de acompanhamento da infecção no Brasil ultrapassa a marca de 29 milhões de casos confirmados e 600 mil mortos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022); mundialmente, são mais de 270 milhões de casos confirmados e de 5 milhões de mortes decorrentes (OPAS, 2022).

O vírus SARS-CoV-2 foi descoberto e relacionado à doença poucos dias depois do relato dos primeiros casos. Esse coronavírus, pertencente à família *Coronaviridae*, gênero *Sarbecovirus* e subgênero *betacoronavirus*, é o sétimo a ser reconhecido pela capacidade de causar doenças em humanos, ao lado do SARS-CoV, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, e do MERS-CoV, que causa a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (ZHU *et al.*, 2020; SILVA; SANTOS; MELO, 2020). Outrossim, as investigações sobre a origem do vírus SARS-CoV-2 mostraram relação genética com outros betacoronavirus isolados de morcegos (ZHU *et al.*, 2020; PIMENTEL *et al.*, 2020; GONZÁLEZ, 2021).

A COVID-19 é reconhecida como uma patologia multissistêmica e de manejo multidisciplinar obrigatório (GONZÁLEZ, 2021). Assim, diversos estudos estão sendo feitos ao seu respeito e dos impactos nas diferentes esferas clínicas na saúde da população. Embora habitualmente associada a quadros de infecção das vias respiratórias superiores e pneumonia, essa doença apresenta-se clinicamente de forma heterogênea, com o envolvimento de diversos sistemas de órgãos, podendo originar, em situações mais graves, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e disfunção multiorgânica (GUAN et al., 2020; TOMAZINI et al., 2020). Os sintomas descritos mais frequentemente incluem febre, tosse, náuseas, vômitos, diarreia febre, tosse seca, dispneia, odinofagia, cefaleias, fadiga, diarreia, anosmia e ageusia, embora mais casos totalmente assintomáticos têm sido também reportados (GUAN et al., 2020; WANG et al., 2020; SILVA et al., 2020),.

As manifestações cutâneas podem ser parte da imagem de uma infecção viral, desse modo, embora as manifestações clínicas em COVID-19 sejam principalmente respiratórias, as observações dos aspectos dermatológicos, inicialmente considerados inespecíficos, apontam uma diversidade de lesões cutâneas relacionadas à doença (GUTIERREZ, 2020). Assim, por ser uma infecção viral emergente, com o aumento dos relatos surgiu um alerta para avaliação das as manifestações cutâneas associadas ao SARS-CoV-2 como achado clínico da doença (ROMERO; FIGUEROA, 2021); além disso, a observação de um aparente padrão em sua apresentação sugere relação com prognóstico dessa infecção (GONZÁLEZ, 2021).

Os relatos da avaliação de pele dos pacientes com COVID-19 incluem lesões acrais de eritema-edema com vesículas ou pústulas, erupções vesiculares, eritema e urticária, lesões maculopapulares e necrose (ROMERO; FIGUEROA, 2021). Embora essas manifestações sejam consideradas como reflexo de diferentes vias patogênicas, com envolvimento variável da infecção viral, do processo inflamatório e das complicações vasculares ou sistêmicas da doença, há um desconhecimento significativo em muitos dos seus aspectos. O conhecimento das manifestações cutâneas pode não só nos permitir aprofundar os aspectos ainda pouco conhecidos da COVID-19, mas também permitir um diagnóstico mais rápido ou até servir como marcador prognóstico (CARRASCOSA, 2020).

Assim, considerando os diversos relatos sobre as manifestações dermatológicas associadas a COVID-19, esse estudo busca contribuir para o esclarecimento da fisiopatologia da doença relacionada a pele. O reconhecimento adequado dessa complicação pode ser útil para o diagnóstico, abordagem precoce e fornecimento de orientações prognósticas, visando a melhoria da assistência de enfermagem e da equipe multidisciplinar. Desse modo, o presente

estudo sintetiza o conhecimento científico relacionado ao aparecimento de lesões cutâneas durante o processo de infecção por SARS-CoV-2 correlacionando-o aos fatores imunológicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Contexto histórico

Os coronavírus (CoVs) são vírus que afetam principalmente o sistema respiratório humano. Eles são responsáveis por surtos que ameaçam a saúde, incluindo o da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que ocorreu na China em 2002, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 e a atual pandemia de COVID-19 (BRANDÃO, 2020).

COVID-19 é a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi descrita pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019, e desde então se disseminou rapidamente pelo mundo, afetando mais de 60 milhões de pessoas. Nesse sentido, a COVID-19 tornou-se um problema de saúde que tem impactado, dramática e negativamente, os sistemas de saúde (ECHEVERRIA, 2021).

Apesar de ter uma taxa de mortalidade de 2,3%, comparativamente menor do que SARS-CoV-1 (9,5%) e que o do MERS (34,4%), o SARS-CoV-2 conseguiu expandir-se rapidamente a partir da China, devido à sua alta taxa de contágio, que é explicada por uma carga viral mais elevada no trato respiratório superior em comparação com o SARS-CoV-1, além de sua capacidade de se manter aerossolizado no ar por mais de 3 horas, sobreviver por 72 horas em muitas superfícies e ter um período de incubação relativamente curto, menos de 2 semanas (GONZÁLEZ, 2021).

O vírus e a infecção por SARS-COV-2

Os Coronavírus representam uma família de vírus de RNA envelopados amplamente distribuídos em humanos e animais que causam doenças agudas e crônicas. Das seis espécies de coronavírus conhecidas por causar doenças humanas, quatro geralmente causam sintomas comuns e duas, Coronavírus da síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Coronavírus da Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS-CoV), podem causar doença respiratória fatal (CORDEIRO, 2020).

O SARS-CoV-2, um membro da família de betacoronavírus, possui RNA de fita simples com proteínas estruturais típicas, envolvendo as proteínas do envelope (proteína E), membrana (proteína M), nucleocapsídeo (proteína N) e espícula (do inglês Spike, ou proteína S), responsáveis pela infectividade viral (CHOUDHURY, 2020). As proteínas S na superfície do SARS-CoV-2 se ligam aos receptores humanos ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), uma proteína transmembrana, os quais, por sua vez, transferem seu material genético para

dentro da célula e, em seguida, iniciam seu processo de replicação (CHOUDHURY, 2020; ZHANG P, 2020).

As células humanas, quando infectadas por vírus, são reconhecidas pelos sistemas imunes tanto inato como adaptativo, que iniciam a produção de citocinas (BRANDÃO, 2020b). Do ponto de vista patogênico, a resposta imune desencadeada contra a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em efeitos deletérios, como disfunção das células endoteliais e ativação das vias de coagulação, o que poderia explicar as complicações cardiovasculares e trombóticas que acometem um subgrupo de pacientes (CARRASCOSA, 2020)

A infecção por SARS-CoV-2 apesar de ser descrita como uma doença que tem uma evolução leve na maioria das pessoas, o agravo progride para doença respiratória grave em uma parcela significativa da população, caracterizada por uma síndrome hiperinflamatória, disfunção de múltiplos órgãos e até morte (BRANDÃO, 2020). O SARS-CoV-2 se dissemina, inicialmente, pelo trato respiratório com linfopenia e hipercitocinemia, características de desregulação imunitária, apresentando uma variação de respostas clínicas entre os indivíduos, as quais se agravam com a insuficiência respiratória, que pode cursar com falência de múltiplos órgãos (CORDEIRO, 2020).

Estágios clínicos da COVID-19

De acordo com os dados iniciais da China, 81% dos casos de COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados, incluindo pacientes sem pneumonia ou pneumonia leve, 14% apresentam a doença grave e 5% evoluem para a doença crítica com falência de múltiplos órgãos, principalmente falência respiratória, exigindo admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação mecânica (BRANDÃO, 2020a).

Após a infecção pelo SARS-CoV-2, o tempo médio de início dos sintomas foi cerca de 4 a 5 dias, sendo que 97,5% dos contaminados irão desenvolvê-los em até 12 dias da exposição (BRANDÃO, 2020a). A forma leve (fase I) geralmente se caracteriza pela presença de febre, tosse seca e fadiga. Outras manifestações são diarreia, mialgia, cefaleia, odinofagia, anosmia, ageusia e coriza. Já a forma grave (fase II) se caracteriza por dispneia, taquipneia, queda na saturação de oxigênio e infiltrado pulmonar ao raio X ou tomografia computadorizada de tórax. Os casos críticos (fase III) apresentam sinais de choque circulatório, falência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos (Figura, 1) (GANDHI, 2020; BRASIL, 2020; KIM, 2020; BEECHING, 2020)

Manifestações clínicas causadas pelo Novo Coronavírus

As consequências clínicas da infecção por SARS-CoV-2 têm se apresentado de maneira bastante variável, desde uma evolução benigna a uma doença rapidamente fatal nas primeiras 2 a 3 semanas após o início dos sintomas. Enquanto muitos indivíduos infectados podem apresentar-se assintomáticos ou com apenas sintomas respiratórios superiores, outros desenvolvem pneumonia intersticial que pode rapidamente evoluir com insuficiência respiratória e SARS. (CORDEIRO, 2020).

As infecções agudas possuem um período médio de incubação que varia de 2 a 5 dias (podendo se estender até 14 dias) e tendem a se manifestar como um “resfriado comum”. Após estes sintomas iniciais (cerca de 4 a 5 dias após a incubação) os indivíduos manifestam febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, infecção de garganta, cefaleia, mialgias, manifestações oculares (conjuntivite, secreção e hemorragia ocular) perda de paladar e olfato. Os sintomas mais comuns são dispneia, tosse e febre, sendo os dois últimos mais comuns em adultos do que em crianças (RODRIGUES, 2020).

Quando o paciente evolui para uma infecção mais severa normalmente isso ocorre após uma semana desde o início dos sintomas, podendo evoluir para dispneia, vômitos, calafrios e outros. Por ser uma infecção sistêmica, nos pacientes mais graves ocorre uma hiperinflamação fazendo com que seja mais comum a presença de febre (GOULARTE, 2020).

A pneumonia atípica e deterioração respiratória ocorrem em apenas de 20 a 30% dos casos, que são os que vão precisar de UTI e ventilação mecânica (LOEFFELHOLZ, 2020). Os sintomas graves incluem: dispneia hipoxêmica (com possibilidade de evolução para síndrome respiratória aguda grave - SARG), choque séptico, encefalopatia, lesão renal aguda, injúria do miocárdio, coagulopatias, e disfunção múltipla de órgãos. Dentre as manifestações clínicas citadas, as que possuem efeito determinante para óbito são: síndrome inflamatória, sepse e hipóxia (GOULARTE, 2020). Outros sinais clínicos estão sendo reportados, incluindo as manifestações cutâneas.

Manifestações cutâneas na infecção por SARS-COV-2

Enquanto o comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, cardiovascular e gastrointestinal tem sido amplamente explorado, o envolvimento da pele só ganhou notoriedade com o aumento do relato de lesões cutâneas (DELAFIORI, 2021). Segundo relatos da literatura,

as manifestações cutâneas relacionadas a COVID-19 apresentam grande diversidade de sinais clínicos (ROMERO, 2021).

Informações da Ásia, Europa e Estados Unidos mostraram que a infecção por SARS-CoV-2 apresenta uma ampla gama de manifestações dermatológicas, inicialmente consideradas inespecíficas; porém, com o aumento dos relatos, foi encontrado um aparente padrão de apresentação, que pode até estar relacionado ao prognóstico dessa infecção (GONZALEZ-GONZALEZ, 2020).

A primeira grande descrição de pacientes com manifestações cutâneas foi relatada na Itália, por Recalcati, *et al* (2020), com 88 casos de pacientes com COVID-19, sendo 18 com algum tipo de sinal clínico na pele (20,4%), 8 deles durante a internação e 10 após a alta; 14 pacientes manifestaram um "rash eritematoso"; 3 pacientes, lesões clínicas de urticária generalizada; e um paciente, achados de erupção variceliforme.

Devido ao grande impacto da pandemia no continente europeu, vários grupos relatam estudos com o objetivo de caracterizar lesões acrais semelhantes à perniose no contexto da COVID-19 (CARRASCOSA, 2020). Na Itália, Recalcati *et al.* (2020) verificou que essas lesões são mais comuns na população jovem (78,5% ocorrem em crianças), com envolvimento do pé em 71% dos casos, sem sintomas sistêmicos, auto-resolutiva com laboratórios normais.

Na França, em um estudo de De Masson, *et al.* (2020), 277 pacientes foram estudados por um período de 3 semanas; 142 pacientes (80%) apresentaram lesões acrais, destes, 106 (75%) apresentavam máculas e pápulas dolorosas, edematosas, eritêmato-violáceas compatíveis com lesões de lúpus pérmio. O grupo liderado por Fernández, *et al.* (2020) caracterizou uma coorte de 132 pacientes não hospitalizados com lesões acroisquêmicas por 5 semanas. Relataram média de idade de 19,9 anos; 40,9% dos casos ocorreram em contato próximo com pacientes infectados com SARS-CoV-2, 14,4% com COVID positivo. Mais de 90% das lesões ocorreram nos dedos; 81,8%, nos pés. Como nos casos citados anteriormente, o aparecimento dessas lesões foi acompanhado por um curso benigno da doença.

O British Journal of Dermatology forneceu à comunidade científica os resultados do estudo de Galván Casas, *et al* (2020), onde 375 pacientes espanhóis com infecção confirmada por SARS-CoV-2, ou com suspeita de infecção com sintomas compatíveis e com manifestações cutâneas adicionais sem uma explicação clara de sua causalidade. Os pacientes foram avaliados em um período de 2 semanas e foram consideradas as características clínicas encontradas, a temporalidade em relação aos sintomas, as características demográficas dos

pacientes e sua relação com o curso e prognóstico da infecção. Com base nestas avaliações, o grupo liderado por Galván Casas propõe uma classificação das manifestações cutâneas da COVID-19 organizadas em 5 padrões clínicos: 1) “pseudofriilha” em 19% dos pacientes; 2) «vesicular» em 9%; 3) “urticariforme” em 19%; 4) "maculopapular" em 47% e 5) "vasculonecrótico" em 6% de todos os pacientes.

3 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação dos fatores imunológicos ao aparecimento de manifestações cutâneas na infecção por SARS-CoV-2.

Objetivos específicos

- Identificar manifestações cutâneas presentes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2;
- Relacionar fatores imunológicos à infecção por SARS-CoV-2;
- Associar fatores imunológicos na infecção por SARS-CoV-2 no surgimento de lesões cutâneas.

4 PROCESSO METODOLOGICO

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, elaborada a partir de estudos primários disponíveis em base de dados especializadas.

Os estudos de revisão são produtos determinados pela necessidade do desenvolvimento de métodos que proporcionassem a utilização dos resultados oriundos de pesquisas na prática clínica, rompendo desafios como o elevado número e a complexidade das informações e o reduzido tempo dos profissionais de saúde. Assim, esse tipo de estudo é aplicado pela Prática Baseada em Evidências (PBE) como recurso que proporciona a incorporação das evidências no contexto clínico, ao permitir a coleta, categorização, avaliação e síntese dos resultados de pesquisas acerca de determinado tema investigado (URSI, 2005; SILVEIRA, 2005; SOUZA, 2010).

No presente estudo selecionou-se o método de revisão integrativa, que pode ser definido como uma abordagem em que pesquisas anteriores são sumarizadas para o estabelecimento de conclusões gerais, possibilitando a análise e síntese do conhecimento científico já produzido com vistas à prática clínica (URSI, 2005). Esse tipo de estudo é considerado a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, por permitir a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais e a dados da literatura teórica e empírica para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Assim, essa abordagem converge para obtenção de um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes para área da saúde e para enfermagem (SOUZA, 2010).

As Revisões Integrativas podem reduzir incertezas sobre recomendações, permitir generalizações precisas sobre determinado fenômeno e facilitar a tomada de decisões com relação às intervenções que resultem em cuidados mais efetivos e de melhor custo-benefício (MENDES, 2008). Nesse sentido, para que esses estudos forneçam evidências de qualidade aplicáveis na prática clínica, há a necessidade da sua condução baseada em um método científico que lhes confira validade (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Assim, a evolução da abordagem metodológica desse tipo de revisão está centrada na integridade da sua condução; Cooper (1982), ainda na década de 80, propõe diretrizes científicas para elaboração de Revisões Integrativas da Literatura apoiando-se na ideia de que as inferências feitas nesses estudos são tão importantes quanto as da pesquisa primária, apresentando uma abordagem para execução composta de cinco etapas paralelas às da pesquisa primária.

Atualmente, o processo de elaboração da Revisão Integrativa encontra-se bem definido na literatura; embora diferentes autores tenham abordado conceitos ou etapas de formas

distintas para execução desse tipo revisão (COOPER, 1982; GANONG, 1987; ROMAN; FRIEDLANDER, 1998; WHITTEMORE, 2005; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). No geral, os autores apontam que para sua construção é preciso percorrer cinco ou seis etapas, similares aos estágios de desenvolvimento de pesquisa convencional. Essas etapas preocupam-se com a elaboração de um problema bem estruturado, a sistematização do desenvolvimento da busca das pesquisas e a análise criteriosa dos resultados, como aspectos cruciais para o sucesso de uma revisão integrativa bem conduzida. Além disso, o rigor no detalhamento das etapas, critérios e procedimentos conferem fidedignidade e confiabilidade à revisão (URSI, 2005).

Assim, no presente estudo adotou-se as etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008; 2019), que se baseiam em publicações anteriores (COOPER, 1984; GANONG, 1987; BEYEA; NICOLL, 1998; BROOME, 2000; WHITTEMORE; KNAF, 2005; WHITTEMORE, 2005). As etapas são, nomeadamente, 1 - definição da pergunta da revisão, 2 - busca e seleção dos estudos primários, 3 - extração de dados dos estudos primários, 4 - avaliação crítica dos estudos primários, 5 - síntese dos resultados da revisão, 6 - apresentação da revisão. Na figura 1, elaborada por Mendes, Silveira e Galvão (2019), estão descritas de maneira sucinta as seis etapas adotadas para execução da Revisão Integrativa da Literatura.

Figura 1. Etapas da Revisão Integrativa da Literatura, conforme Mendes, Silveira e Galvão, 2019.



Fonte: MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019.

4.1 Pergunta da revisão

A pergunta norteadora dessa pesquisa foi estabelecida a partir da estratégia PICO (BRASIL, 2014), acrônimo para População de Interesse, Exposição, Comparação, que não se aplicou nesse estudo, e Desfecho (*Outcome*). Assim, estabeleceu-se a seguinte questão: Qual a relação do fator imunológico com o aparecimento de manifestações cutâneas em indivíduos com infecção por SARS-CoV-2?

4.2 Busca e seleção dos estudos primários

As buscas nas bases de dados ocorreram no período de 8 de junho a 25 de outubro de 2021. Foi realizada nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), BDEFN (Base de Dados de Enfermagem) LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Outras bases relevantes via BVS (medRxiv, IBECS, bioRxiv); e SciELO. Para a busca na base de dados MEDLINE, recurso de informação especializado na área de ciência da vida, optou-se pelo acesso via PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) uma biblioteca eletrônica da *National Library of Medicine* cujos registros da produção científica ocorre a partir dos termos controlados *Medical Subject Headings* (MeSH). O acesso as bases de dados BDEFN, LILACS e outras bases relevantes, ocorreu pelo portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS, <https://bvsa.org/>), plataforma que abriga catálogo especializado em ciências da saúde, que adota os Descritores em Ciências da Saúde (DeSC). O acesso a biblioteca virtual SciELO ocorreu por meio do localizador de informação próprio desse serviço (<https://scielo.org/en/>).

Os descritores não-controlados (palavras-chave) e controlados (DeSC/MESH) selecionados para formulação das estratégias de busca foram: manifestações cutâneas (descritores: *cutaneous manifestations*, *skin manifestatios* e *skin*), fatores imunológicos (descritores: “*immunologic factores*”) e infecção por SARS-COV-2 (descritores: *coronavirus infections*, COVID-19 e SARS-COV-2), que combinados aos operados *booleanos* AND e OR e ajustados para cada serviço de busca. A estratégias usadas na biblioteca eletrônica PUBMED foi (“*Skin*”) AND (“*SARS-CoV-2*” OR “*COVID-19*”) AND (“*Immunologic Factors*”). Na Biblioteca Virtual em Saúde e na Biblioteca eletrônica SciELO utilizaram-se duas estratégias: 1 (“*cutaneous manifestations*” OR “*skin manifestations*” OR “*skin*”) AND (“*Coronavirus Infections*” OR “*COVID-19*” OR “*SARS-CoV-2*”) e 2 (“*cutaneous manifestations*” OR “*skin manifestations*” OR “*skin*”) AND (“*Coronavirus Infections*” OR “*COVID-19*” OR “*SARS-CoV-2*”) AND (“*Immunologic Factors*”).

Os critérios de inclusão adotados para seleção dos estudos resgatados nessa revisão integrativa, a partir das estratégias de busca supracitadas, foram:

- Estudos primários que abordassem a ocorrência de manifestações cutâneas em indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e investigassem as suas relações com fatores imunológicos.
- Artigos publicados em português, inglês e espanhol, com texto completo disponível na íntegra, no período compreendido entre 2020 e 2021;

Além disso, foram excluídas as publicações em duplicata, editoriais, carta ao editor, anais de congressos científicos.

4.3 Extração dos dados e avaliação dos estudos primários

A coleta de dados ocorreu por meio de um instrumento baseado em Ursi (2005) contendo identificação dos autores, título, periódico e ano de publicação, objetivo, abordagem metodológica, resultados (manifestações cutâneas e mecanismos fisiopatológicos), conclusões e avaliação do nível de evidências. Além disso, os estudos foram avaliados de maneira qualitativa, buscando lacunas e avanços no conhecimento que contribuíssem para a compreensão do fator imunológico no desenvolvimento de manifestações cutâneas em indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-19.

Além disso, os estudos selecionados foram avaliados quanto a classificação do nível de evidência, em uma escala que varia de I (revisões sistemáticas) a VII (opinião ou consensos) (MELNYK, 2016), como mostrado na figura 2.

Figura 2. Pirâmide de Nível de Evidência de Melnyk et al. (2016).

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TIPO DE EVIDÊNCIA	DEFINIÇÃO
I	Revisão sistemática/metanálise	Uma síntese de evidências de todos os ensaios controlados e randomizados (ECR) relevantes e outros estudos.
II	Ensaio controlado randomizado (RCT)	Um experimento no qual os participantes são randomizados para um grupo de tratamento ou controle.
III	Ensaio controlado sem randomização	Um experimento no qual os sujeitos não são designados aleatoriamente para um grupo de tratamento ou controle.
IV	Estudo de caso controle ou coorte	Estudo de caso-controle: uma comparação de sujeitos com uma condição (caso) com aqueles que não ter a condição (controle) para determinar características que podem prever a condição. Estudo de coorte: observação de um grupo chamado de coorte para determinar o desenvolvimento de um resultado, tal doença.
V	Revisão sistemática de estudos qualitativos ou descritivos	Uma síntese de evidências qualitativas ou estudos descritivos para responder a uma questão clínica.
VI	Estudo qualitativo ou descritivo	Estudo qualitativo: dados coletados por meio de entrevistas e outras explorações aprofundadas para entender experiências e fenômenos: o porquê e como as decisões são tomadas. Estudo descritivo: fornece informações básicas sobre o que, onde e quando de um tópico de interesse.
VII	Opinião ou consenso	Parecer oficial de um especialista ou comitê de especialistas.

FONTE: MELNYK, 2016

4.4 Síntese e apresentação da revisão

A síntese das evidências foi realizada através de um quadro sinóptico contemplando dados específicos da pesquisa, necessários para a melhor análise e compreensão do conteúdo.

A discussão dos dados coletados foi construída de forma descritiva, possibilitando ao leitor/profissional de saúde a perspectiva de aplicação da síntese do conhecimento gerada pela revisão integrativa e, obedecendo ao objetivo deste método de estudo, assegurar uma prática profissional embasada em evidências científicas.

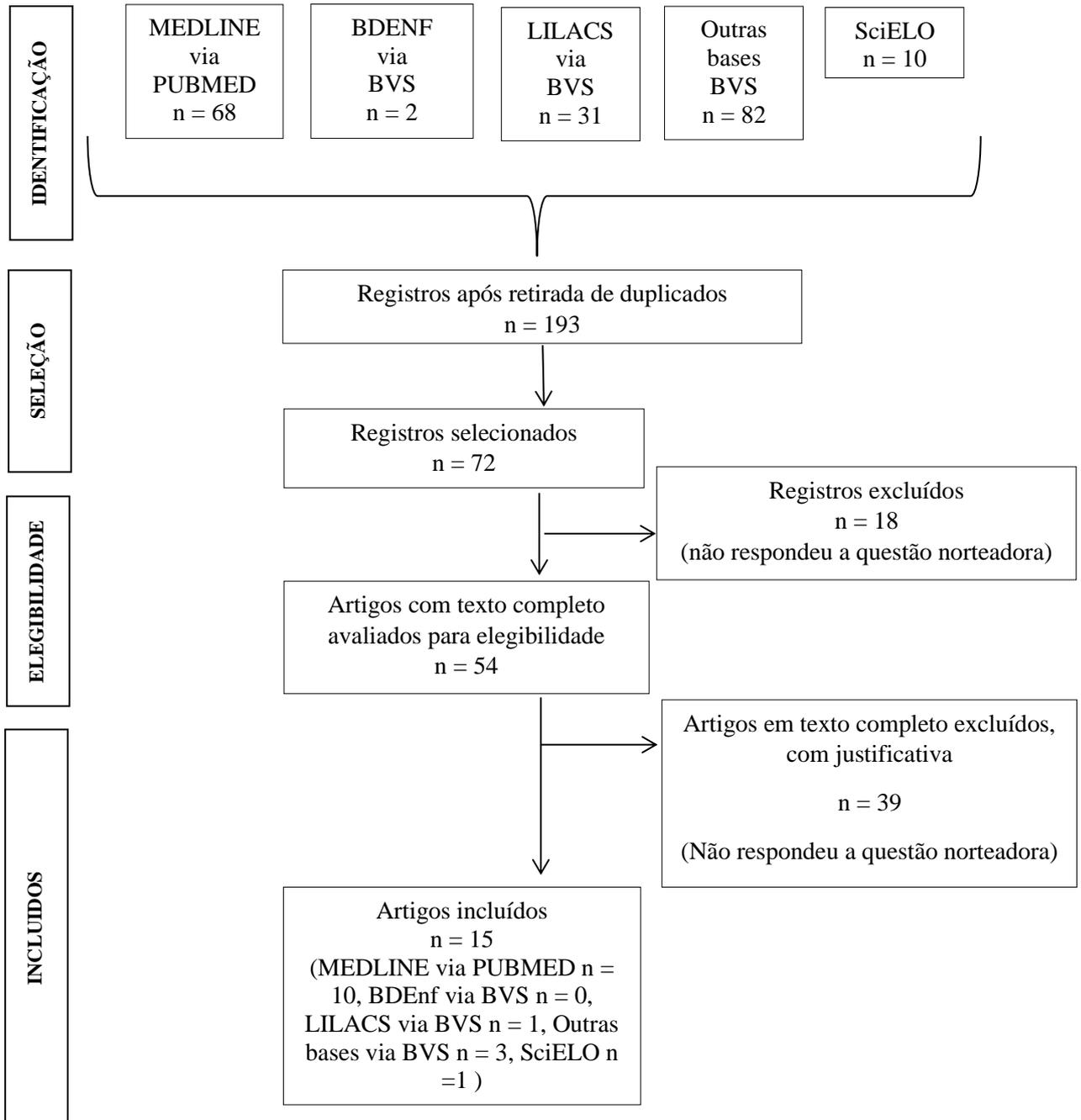
4.5 Aspectos éticos

Por trata-se de uma pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura, essa pesquisa não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A propriedade intelectual dos autores e periódicos foi respeitada, sendo realizada a devida citação dos estudos utilizados nessa revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados resultaram no rastreamento de 193 estudos, após retirada de duplicados foram resgatados 72 pesquisas. Essas publicações foram analisadas confirmando a inclusão de 15 estudos nessa revisão, que posteriormente foram avaliados e sintetizados em um instrumento de coleta de dados.

Figura 3. Diagrama de fluxo de busca, seleção e inclusão de estudos baseados na metodologia PRISMA.



Os quinze artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos foram analisados. Identificamos que a maior parte das pesquisas foram apresentações de estudos de casos relacionados as manifestações cutâneas que apareceram em pacientes com testes para COVID-19 positivos. Apresentaremos, a seguir, um panorama geral dos artigos selecionados para o estudo.

Caracterização dos estudos

Referente ao país de origem, nove foram realizados em países da Europa, sendo cinco na Espanha, onde foram encontrados o maior número de estudos com o tema desejado, dois na França, um na Itália e um em Portugal. Dos seis estudos restantes presentes na revisão, cinco foram escritos em países da América, três na América do sul, Colômbia, Peru e Brasil, um na América Central, em El Salvador, e um na América do Norte, nos Estados Unidos da América. Um único artigo selecionado foi escrito no continente Oceania, na Austrália.

Com relação aos pesquisadores envolvidos em cada estudo, dez foram médicos de departamentos de dermatologia, outros quatro estudos foram desenvolvidos com participação de equipes multidisciplinares, onde envolveram médicos, enfermeiros, patologistas, imunologistas e farmacêuticos. Apenas um estudo não conseguimos definir qual a categoria profissional do seu autor.

Dentre os artigos avaliados, oito foram desenvolvidos com participação de instituições hospitalares e centros universitários, cinco foram escritos pelas equipes apenas de instituições hospitalares ou centros de saúde, um foi escrito por uma equipe de profissionais de uma Universidade. Apenas um não conseguimos identificar a instituição sede da pesquisa.

Em relação ao tipo de revista em que foram publicados os artigos selecionados para a revisão, quatro foram publicados em periódicos de medicina geral, nove em periódicos de medicina dermatológica, um em revista sobre farmacologia e um em revista sobre imunologia.

Quanto ao tipo de delineamento em cada artigo avaliado, foram selecionados: quatro estudos de caso, sete revisões, sendo seis revisões integrativas da literatura e apenas uma revisão narrativa, dois estudos transversais e dois estudos de coorte. Com isso, em relação ao nível de evidência obtidos nos artigos, encontramos treze artigos com nível de evidência VI e dois com nível de evidência IV.

A seguir, apresentaremos cinco quadros referentes a síntese e discussão dos artigos incluídos na presente revisão integrativa. A discussão a seguir dos artigos selecionados será

realizada em cinco partes, separando os artigos em grupos de acordo com o conteúdo pertinente ao estudo, para assim construir um raciocínio clínico quanto ao aparecimento das manifestações cutâneas no período pandêmico de COVID-19, as engrenagens fisiopatológicas envolvidas e suas correlações.

No primeiro grupo, composto por cinco artigos, apresentados no quadro 1, são descritos estudos de casos relevantes de manifestações cutâneas que possuíram relação com o processo de infecção por SARS-CoV-2.

QUADRO 1 - casos de manifestações cutâneas ligadas ao processo de infecção por sars-cov-2.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
ART. 01 SCIELO / PERU/ 2021	ECHEVERRÍA, R.R.C; CÁCERES, O.J.; QUIÑONES-LAVERIANO, D.M.; SUEYOSHI, J.H.	Cutaneous manifestations of COVID-19 in a patient. A case report in the Peruvian jungle	Relato de caso / NÍVEL VI	Erupção cutânea; caracterizava-se por lesões morbiliformes não evanescentes (pápulas eritematosas não evanescentes), confluentes, pruriginosas e simétricas nos membros, abdome, tórax e face, sem acometimento de mucosas	A variabilidade de manifestações extrapulmonares pode ser explicada porque o SARS-CoV-2 entra nas células através da enzima conversora de angiotensina 2 receptores, que são encontrados em vários órgãos, como pulmões, coração, cérebro, testículos, vasos sanguíneos e até mesmo na pele. O vírus desencadeia uma vasculite que libera citocinas e ataca os queratinócitos após a ativação das células de Langerhans, que acomete a epiderme.	A COVID-19 é uma doença que pode se manifestar com lesões cutâneas semelhantes às produzidas por outros vírus e reações adversas a medicamentos.
ART. 02 Outras bases via BVS (IBECS) / ESPANHA/ 2020	REDONDO-SENDINO, G; SANCHES, I.C.G; FERNÁNDEZ, B.V.	Manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2	Relato de caso / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> Exantema maculopapular eritematoso com ilhas de pele saudável e levemente pruriginosa Sintomas cutâneos apareceram após alta hospitalar.	<ul style="list-style-type: none"> Características semelhantes a outras infecções respiratórias virais comuns; Podem ser desencadeadas em decorrência dos efeitos colaterais de certos medicamentos (exemplo Stevens-Johnson); Outras lesões cutâneas mais graves foram descritas, causadas por microtromboses relacionadas a danos endoteliais e distúrbios vasculares produzidos na COVID-19	Embora pareça muito provável que o COVID-19 cause alterações na pele, são necessários mais estudos para entender todas as suas formas de apresentação e confirmar sua relação causal

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
ART. 03 MEDLINE Via PUBMED / ESPANHA / 2020	GARCÍA-GIL, M.F. Et al.	Livedo reticularis and acrocyanosis as late manifestations of COVID-19 in two cases with familial aggregation. Potential pathogenic role of complement (C4c)	Estudo de caso / NÍVEL VI	Livedo reticular – como manifestação tardia	Encontrada deposição de complemento C4c nos estudos de imunofluorescência	Apresentação de dois casos de livedo reticularis que surgiu após apresentar sintomas compatíveis com COVID-19. Em ambos os casos, foi encontrada deposição do complemento C4c nos estudos de imunofluorescência. Nestes achados identificamos uma base a partir da qual realizar pesquisas futuras para esclarecer a patogenia dessas lesões transitórias que aparecem mais tarde após a infecção por SARS-CoV-2.
ART. 04 MEDLINE Via PUBMED / ESPANHA / 2020	GÓMEZ-FERNÁNDEZ, C. LÓPEZ-SUNDH, A. E. GONZÁLEZ-VELA, C. Et al.	High prevalence of cryofibrinogenemia in patients with chilblains during the COVID-19 outbreak	Estudo de coorte prospectivo / NÍVEL IV	<ul style="list-style-type: none"> • Placas eritemato-violáceas e edematosas (57,4%); • Máculas purpúricas (14,8%); • Bolhas e úlceras (3,7%); • Máculas petequiais (1,9%); • Lesões livedoides (1,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Depósitos de C3d e C4d nas paredes dos vasos em sete casos • Criofibrinogênio positivo em dois terços (66,7%) • As lesões podem constituir uma manifestação tardia da doença. 	Os autores postulam que frieiras desenvolvem-se secundariamente à endotelite viral. A criofibrinogenemia pode estar implicada na patogênese das frieiras relacionadas ao COVID-19.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTOR ES	TÍTULO	METODOLO GIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
ART. 05 PUBME D/ ITÁLIA/ 2021	TAMMA RO, A. ADEBA NJO, G. A. R. DEL NONNO, F. et al.	Cutaneous Endothelial Dysfunction and Complement Deposition in COVID-19	Relato de caso / NÍVEL VI	Identificadas 2 lesões acrais no quarto e quinto dedos da mão esquerda.	Esses achados confirmam que o vírus SARS-CoV-2 é capaz de causar a destruição de células endoteliais e imunes, levando ao desenvolvimento de uma vasculopatia sistêmica. A interação entre o vírus e o receptor viral ACE2 pode promover a elevação da angiotensina II favorecendo a vasoconstrição, um estado pró- coagulante com lesão endotelial e inflamação. Hipotetizou-se que esse fenômeno pode ser devido a uma resposta precoce do interferon tipo I levando a efeitos colaterais microangiopáticos.	As manifestações patológicas da pele de muitos pacientes com COVID-19 são passíveis de processos vasculopáticos e pró-trombóticos, de fato. Lesões cutâneas podem ser um sinal precoce para suspeitar de infecção por SARS-CoV-2 em adolescentes, mesmo na ausência de outros sintomas, com importantes implicações epidemiológicas.

FONTE: Autor.

Nos artigos 1 e 2 as manifestações na pele apresentaram-se como erupções cutâneas caracterizadas por pápulas e maculo-pápulas, eritematosas, respectivamente, ambas levemente pruriginosas, localizadas em membros, abdômen, tórax e face. Os locais onde foram observados manifestações de pele nos artigos 1 e 2 também foram encontrados nos estudos 3, 4 e 5, sendo mais frequentes e com maior diversidade de características nos membros superiores e inferiores.

Os acometimentos na pele observados nos estudos 1 e 2 também corroboram com os achados por Recalcati *et al.* (2020), na Lombardia, Itália, em um estudo que incluiu 88 pacientes, verificou-se que 20,4% da população estudada apresentava exantema eritematoso, urticária generalizada e exantema de varicela. Além disso, Recalcati *et al.* (2020) descreve ainda que o exantema e as lesões maculopapulares foram relatados como as manifestações mais frequentes e possuem um período de resolução entre seis e oito dias, com aparecimento em paridade com os outros sintomas.

Referindo-se a fisiopatologia das lesões observadas o estudo 1 descreve que as lesões possam ser explicadas devido à uma vasculite que libera citocinas e ataca os queratinócitos após a ativação das células de Langerhans, que acomete a epiderme. Já o estudo 2 descreve apenas como uma característica semelhante a sintomatologia de outros vírus ou devido aos efeitos colaterais a medicamentos, o que não deve ser descartado, porém são necessários estudos mais aprofundados.

Esse processo de vasculite também é defendido por Sachdeva *et al.* (2020), que em uma revisão de literatura e o estudo de três casos adicionais, descreve sobre algumas teorias a respeito dos mecanismos que desencadeiam os distúrbios cutâneos e levanta ainda a possibilidade de que seria mais provável que uma combinação de tais mecanismos fossem responsável pelas manifestações cutâneas encontradas em indivíduos com COVID-19.

Essa vasculopatia sistêmica relacionada a infecção por SARS-CoV-2 estudada por diversos autores é descrita também nos estudos 3, 4 e 5, com a observação de outras manifestações cutâneas.

O estudo 3 relata o caso de dois pacientes com agregação familiar (irmãos) onde desenvolveu-se lesões do tipo livedo reticular ou tipo necrótico nas extremidades, que evoluíram ao longo de uma semana, posterior a sintomas respiratórios, febre e dores de cabeça. Em ambos os casos foi encontrado deposição de complemento C4c nos estudos de imunofluorescência realizados pela biopsia das lesões cutâneas.

Essa deposição de complemento observada no estudo 3 é verificada nos estudos de Magro *et al.* (2020), em Nova York, onde são realizados estudos microscópicos e imunohistológicos de tecidos pulmonares e cutâneos de 5 pacientes com COVID-19 grave. Dentre os achados, Magro *et al.* (2020) observou significativos depósitos de componentes do complemento terminal (C5b-9, C4d e MBL) na microvasculatura pulmonar, nas lesões cutâneas purpúricas e na pele de aparência normal.

O estudo 4 apresenta uma coorte prospectiva, onde foram observados 54 pacientes para avaliação de lesões cutâneas clinicamente compatíveis com frieiras, tais lesões consistiam em placas eritematosas, máculas purpúricas ou bolhas nos dedos dos pés, faces laterais do pé, calcanhares, dedos e mãos. O estudo 3 propõe que as manifestações cutâneas observadas podem constituir manifestações tardias da doença com resolução quase completa após 3-4 semanas. Foram observados no estudo, achados histopatológicos compatíveis com os de frieiras idiopáticas, na avaliação imuno-histoquímica mostrou depósito de C3d e C4d na parede de vasos. No estudo 4 também foi sugerido que a criofibrinogenemia fosse investigada nas infecções por SARS-CoV-2 como um possível mecanismo para coagulopatia e trombos nos pacientes afetados.

Já no estudo 5 foram observadas lesões acrais nos dedos das mãos de um paciente jovem que permaneceu afebril e assintomático durante todo o período de infecção viral, com curso benigno da doença para o paciente. Foram realizados exames histopatológicos e imunohistoquímicos da pele das lesões, encontrando, respectivamente, paredes vasculares espessas por exsudação de fibrina e células inflamatórias, com degeneração de células endoteliais e infiltrado linfocítico perivascular com predominância de linfócitos CD8+ e C4d, com deposição a nível endotelial.

Reforçando o processo de vasculopatia sistêmica relacionada a infecção por SARS-CoV-2, Varga *et al.* (2020), em um estudos que analisou a pele dos órgãos de 3 pacientes, post-mortem, demonstrou evidências de infecção viral direta da célula endotelial e inflamação endotelial difusa. Com isso, observa-se que pelo menos um subconjunto de pacientes COVID-19 grave pode definir um tipo de síndrome de lesão microvascular catastrófica mediada pela ativação das vias do complemento e um estado pró-coagulante associado.

Quadro 2 – Sintomas da doença de Kawasaki relacionadas ao vírus da COVID-19..

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	MÉTODOLÓGIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
06 EUA / 2020	ROE, K.	A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID-19 virus-related Kawasaki disease symptoms.	Comparar sintomas presentes em um grupo de crianças com COVID-19, aos sintomas da Doença de Kawasaki	Comparar sintomas presentes em um grupo de crianças com COVID-19, aos sintomas da Doença de Kawasaki em uma revisão da literatura / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema (vermelhidão da pele), rachaduras nos lábios e língua em morango; • Conjuntivite seca; • Erupções cutâneas; • Eritema e edema (inchaço) das mãos e pés; e • Múltiplos linfonodomegalias cervicais. 	<p>Um vírus que pode infectar uma grande área de superfície de tecido com uma alta taxa de replicação, semelhante ao SARS CoV-2, pode criar extensos complexos imunes antígeno-anticorpo que não podem ser rapidamente eliminados (fagocitados) em um subconjunto de pacientes imunodeficientes e, assim, criar uma reação imune de hipersensibilidade tipo III e causar a doença de Kawasaki; ou causar sintomas da doença de Kawasaki em um subconjunto de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2.</p> <p>Isso pode incluir liberações de proteases que podem romper o epitélio do tecido luminal, o mesotélio e as membranas basais do endotélio, destruir elastina, colágeno e cartilagem e criar inflamação generalizada em todo o corpo.</p>	Sintomas de inflamação induzida por complexo imune antígeno-anticorpo apareceram em vários pacientes infectados por SARSCoV-2, como citocinas inflamatórias, vasculite, trombose microvascular e destruição do baço e linfonodo.

FONTE: Autor.

O artigo 6, apresentado no quadro 2, realizado nos Estados Unidos da América (EUA), insere no estudo a comparação entre os sintomas presentes em um grupo de crianças com COVID-19, aos sintomas da Doença de Kawasaki. Roe (2020a) afirma que a Doença de Kawasaki (DK) em geral, doença de Kawasaki incompleta (atípica) e sintomas da doença de Kawasaki (também conhecida como síndrome inflamatória multissistêmica) observadas em alguns pacientes pediátricos após infecções virais por SARS-CoV-2 podem ser o resultado de infecções virais com altas taxas de replicação, como o vírus SARS-CoV-2, criando complexos imunes antígeno-anticorpo não eliminados e sintomas de reação imune de hipersensibilidade tipo III.

Essa relação dos sintomas de reação imune de hipersensibilidade tipo III, desencadeando os sintomas da DK com COVID-19 são fortalecidos nos estudos de Jones *et al.* (2020), Zhang *et al.* (2020), outro estudo de Roe (2020b) e Verdoni *et al.* (2020).

Segundo Jones *et al.* (2020) a DK é uma vasculite aguda da infância e a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos, sua causa permanece desconhecida, apesar de várias décadas de investigação

Jones *et al.* (2020) descreve o caso de uma criança de 6 meses admitida e diagnosticada com DK clássica, que também testou positivo para COVID-19 no contexto de febre e sintomas respiratórios mínimos.

Roe (2020a) afirma em conclusão que um vírus que pode infectar uma grande área de superfície de tecido com uma alta taxa de replicação, semelhante ao SARS CoV-2, pode criar extensos complexos imunes antígeno-anticorpo que não podem ser rapidamente eliminados (fagocitados) em um subconjunto de pacientes imunodeficientes e, assim, criar uma reação imune de hipersensibilidade tipo III e causar a doença de Kawasaki; ou causar sintomas da doença de Kawasaki em um subconjunto de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2. Isso pode incluir liberações de proteases que podem romper o epitélio do tecido luminal, o mesotélio e as membranas basais do endotélio, destruir elastina, colágeno e cartilagem e criar inflamação generalizada em todo o corpo.

Quadro 3 – Possibilidades de classificação das manifestações cutâneas relacionadas a infecção por SARS-CoV-2.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
ART. 07 MEDLINE Via PUBMED/ Portugal / 2020	RELVAS, M. CALVÃO, J. OLIVEIRA, R. CARDOSO, J.C. GONÇALO, M.	Cutaneous manifestations associated with COVID-19: A narrative review	Descrever os achados das principais lesões cutâneas observadas em contexto da infecção por SARS-CoV-2 em uma revisão narrativa / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema morbiliforme; • Erupção petequial /máculas purpúricas; • Erupção tipo-varicela; • Lesões tipo-perniose; • Livedo reticular / racemoso; • Púrpura retiforme; • Acrocianose e gangrena seca; 	Dois grupos de prováveis mecanismos fisiopatológicos associados ao aparecimento das manifestações cutâneas: <ul style="list-style-type: none"> • Resposta imune de hipersensibilidade moléculas virais; • Secundário a consequências sistêmicas causadas diretamente por COVID-19 	O reconhecimento de padrões clínicos, pode ser útil na suspeição de infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos oligossintomáticos ou nos quais não é possível a realização imediata de testes confirmatórios. <ul style="list-style-type: none"> • Proposta de diagnóstico diferencial; • Relação com prognóstico da doença.
ART. 08 LILACS Via BVS/ EL SALVADOR / 2021	ROMERO, K.Y.; FIGUEROA, S.E.G.	Manifestaciones cutâneas por COVID-19	Descrever os padrões dermatológicos associados a COVID-19 em uma revisão integrativa / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Erupções maculopapulares; • Lesões acrais de eritema-edema com vesículas ou pústulas; • Erupções vesiculares; • Erupções tipo urticária; • Lesões tipo livedo necroses; • Petéquias. 	Essas manifestações podem ser derivadas da inoculação direta do vírus, disseminação ou reativação do vírus de outro sítio, interação do vírus com o sistema imunológico, respostas imunocelulares e humorais relacionadas que incluem a ação de linfócitos e anticorpos específicos contra o vírus.	Os padrões de lesões de pele descritos pode auxiliar no diagnóstico precoce de Infecção por SARS-Cov-2 e ampliação do espectro de diagnósticos diferenciais a considerar, entre as quais se destacam as coinfeções por vírus endêmicos ou reações secundária à medicação
ART. 09 MEDLINE Via PUBMED/ ESPAÑA / 2020	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	Descrever as manifestações clínicas da doença COVID-19 e relacioná-las com outros achados clínicos em um estudo transversal / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Áreas acrais de eritema–edema com algumas vesículas ou pústulas (pseudofrio); • Outras erupções vesiculares; • Lesões urticariformes; • Outras maculopápulas; • Livedo ou necrose. 	---	A classificação das manifestações cutâneas pode ajudar os médicos a abordar os pacientes com a doença e reconhecer casos com poucos sintomas. A utilidade desses padrões para o diagnóstico deve ser confirmada no uso clínico.

FONTE: Autor.

Observando os diferentes tipos de lesões de pele encontradas em diversos estudos de casos publicados nos últimos anos, propomos no terceiro grupo a análise de 3 artigos renomados onde são estabelecidas as classificações dessas lesões até o presente momento. Os estudos 7, 8, 9, sintetizados no quadro 3, têm por objetivo principal a classificação dos padrões clínicos das manifestações cutâneas relacionadas a infecção por SARS-CoV-2.

O estudo 7, uma revisão narrativa, realizada em Portugal, onde Relvas *et al.* (2021) descreve os achados clínicos e histológicos das principais lesões cutâneas observadas em contexto da infecção por SARS-CoV-2, reconhecendo os padrões clínicos destas lesões. Relvas *et al.* (2021) se utiliza do estudo de Marzano *et al.* (2020), uma revisão de dados que propõe uma classificação que compreende seis padrões distintos associados à infecção por SARS-CoV-2, são eles:

- **Erupções eritematosas e maculopapulares:** São as manifestações cutâneas mais frequentes na prática clínica por ocorrerem em diversas condições, e no caso da COVID-19, tem sido o tipo de lesão mais identificado, na maioria dos casos em pacientes sintomáticos;
- **Erupções urticariformes:** São caracterizados por placas eritemato-edematosas, pruriginosas e evanescentes e/ou angioedema, que podem estar associados a diferentes tipos de infecções, ocorrendo na fase inicial, previamente ou em simultâneo à emergência de outros sintomas. . Foi uma das primeiras manifestações descritas no contexto da pandemia COVID-19 (RECALCATI, 2020);
- **Erupções papulovesiculares:** São caracterizados por lesões vesículo-bolhosas, que podem ser confundidas com o padrão clínico de outros vírus como, herpes simple ou varicela-zoster, sendo diferenciado desses pela progressão das vesículas. Foram mais frequentes em pacientes de meia-idade, com quadros moderados da doença. Os padrões vesiculares podem ser: difuso, em 75% dos casos, com pequenas pápulas, vesículas e pústulas de tamanhos variáveis e estádios diferentes de evolução, distribuídas por mais que uma área corporal,; e localizado, em 25 % dos casos, com lesões monomórficas menores, afetando apenas o tronco;
- **Erupções purpúricas e petequiais:** Apresentam-se como maculas milimétricas (diâmetro inferior a 4 mm), eritemato-purpúricas, muitas vezes confluentes, não palpáveis. Apesar dos poucos relatos, são lesões que aparecem em quadros rápidos de infecção;

- **Lesões tipo-erniose:** Caracterizam-se por máculas ou pápulas, de coloração eritemato-violáceas, localizadas nas extremidades, mãos e pés, e, pontualmente, nariz e pavilhões auriculares. Podem ser classificadas em dois padrões: eritemato-edematosas e bolhosas. Possuem apresentação semelhante à erniose, exceto pela ausência de exposição ao frio;
- **Lesões livedóides e acro-isquemia:** São lesões caracterizadas por cianose, bolhas hemorrágicas e gangrena seca dos dedos dos pés e das mãos resultantes de um quadro de hipercoagulabilidade. Apresentavam-se, de modo geral, em pessoas mais idosas, com doença mais severa e uma mortalidade associada a 10%.

Assim como Relvas *et al.* (2021) e Marzano *et al.* (2020), que se utilizam das características clínicas e histológicas das lesões para sua classificação, outros autores se utilizam de outras estratégias de classificação. Como no caso de Suchonwanit *et al.* (2020), onde as manifestações cutâneas da COVID-19 foram agrupadas em dois grupos de acordo com prováveis mecanismos fisiopatológicos: exantemas virais, que representam uma resposta imune a moléculas virais; e lesões cutâneas, nomeadamente vasculite e vasculopatia trombótica, secundárias a consequências sistêmicas causadas pelo vírus.

Chegando ao estudo 8, onde Romero *et al.* (2021), em uma revisão integrativa, descreve seis padrões de manifestações cutâneas associadas a COVID-19 de acordo com os possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados, são eles:

- **lesões acrais de eritema-edema com vesículas ou pústulas (pseudofrieiras) ou também conhecidas como lesões acroisquêmicas:** Dentre os mecanismos fisiopatológicos pelos quais essas lesões se originam, foram descritos: distúrbios da coagulação que ocorrem com aumento dos produtos de degradação do dímero D e do fibrinogênio e mecanismos imunológicos que propõem que a principal causa das lesões compatíveis com erniose ou pseudofrieiras seja a resposta precoce do interferon tipo I, que é uma citocina com função antiviral capaz de inibir a liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias (ZHANG, 2020; GONZALEZ GONZALEZ, 2021);
- **Erupções urticariformes:** As lesões urticariformes podem preceder os sintomas da infecção por COVID-19 ou aparecer junto com sintomas sistêmicos nas formas moderadas da doença (GISONDI, 2020). Apesar disso, a maioria das lesões urticariformes e maculopapulares podem não ser muito úteis para o diagnóstico de

COVID-19, pois podem ter muitas outras causas. Dentro destes, as reações a medicamentos devem ser um importante diagnóstico diferencial a ser considerado (DANESHGARAN, 2020). No entanto, pacientes com lesões urticariformes devem ser cuidadosamente avaliados quanto à possibilidade de infecção por SARS-CoV2 e quanto à possibilidade de complicações associadas, como angioedema (HASSAN, 2020);

- **Erupções vesiculares:** Postula-se que as alterações histopatológicas referentes à degeneração vacuolar e apoptose de queratinócitos que ocorrem em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e exantema variceliforme podem ser secundárias a danos citopáticos diretos do vírus nos queratinócitos (COLONNA, 2020);
- **Lesões maculopapulares:** No contexto da COVID-19, o efeito citopático direto nos queratinócitos pode explicar a apresentação desse padrão de lesão (PICCOLO, 2020). O exantema maculopapular é considerado o exantema típico de infecções virais como dengue, zika, sarampo, entre outras, devido à ativação de citocinas (CRIADO, 2020). Ou pode ser observada como manifestação cutânea devido a reações alérgicas a medicamentos; Portanto, para definir com precisão a causa do episódio, é importante coletar o máximo de informações possível sobre o episódio, a cronologia e a exposição prévia à droga;
- **Livedo ou necrose:** O livedo reticularis ou padrão de necrose é um padrão vascular que revela as alterações da coagulação e danos vasculares com os quais a COVID-19 tem sido relacionada, em que eventualmente podem ser desencadeados estados pró-trombóticos, que se podem desenvolver secundariamente à produção de interleucina 6 (IL-6), que pode estar envolvida na patogénese da trombose vascular através dos seus efeitos na agregação plaquetária e ativação ou sobre-regulação da angiotensina (SENCHEKOVÁ, 2019);
- **Petéquias:** Foram relatados casos em que a erupção petequeal no contexto da doença de COVID-19 pode ser acompanhada por trombocitopenia, simulando a doença da dengue em áreas endêmicas, atrasando o diagnóstico definitivo. Portanto, a infecção por SARS-CoV-2 ou a possibilidade de co-infecção de dengue e COVID-19, especialmente em áreas tropicais onde arboviroses e COVID-19 podem coexistir. Deve ser suspeitado ao avaliar pacientes com febre, sintomas respiratórios e lesões petequiais (CAUHE, 2020; OSPINA, 2021; VELASCO, 2020).

Com esse arsenal de informações sobre quais manifestações cutâneas foram possíveis observar e suas possíveis fisiopatologias, entramos com um dos artigos mais renomados e que, até o momento, possui uma das amostras mais representativas para a comunidade científica. Nosso artigo 9 da revisão, Galvan Casas *et al.* (2020), em um estudo prospectivo com 375 casos, descreve cinco padrões clínicos das manifestações cutâneas da COVID-19 e relaciona-os com outros achados, associando esses padrões a demografia do paciente, o momento em relação aos sintomas da doença, a gravidade e o prognóstico.

O estudo de Galvan Casas *et al.* (2020) contou com o apoio da Academia Espanhola de Dermatologia para incluir os 375 pacientes na pesquisa. Foram incluídos todos os pacientes que, no período de pico da pandemia na Espanha (entre 03 a 16 de abril de 2020), tiveram erupções cutâneas recentes (pelo menos duas semanas anteriores), sem explicação clara, com suspeita ou confirmação de COVID-19. Em consenso, após a análise de todos os casos, foi possível a descrição de cinco padrões clínicos principais das manifestações cutâneas da doença COVID-19 e relacioná-las com outros achados clínicos. São eles:

- a) **Áreas acrais de eritema–edema com algumas vesículas ou pústulas (pseudofrio) (19% dos casos):** essas lesões assemelham-se a frieiras e apresentam áreas purpúricas, acometendo mãos e pés, geralmente assimétricas. Afetaram pacientes mais jovens e tiveram uma média de duração de 12 a 7 dias. Foram associados a casos menos graves da doença e apareceram mais tardiamente no curso da infecção (Figuras 4 e 5).

Figuras 4 e 5 – apresentação de áreas acrais de eritema-edema com vesículas ou pústulas (pseudofrieira)..



FONTE: GALVÁN CASAS, C. *et al.* 2020.

- b) **Outras erupções vesiculares (9%):** Apareceram com mais frequência no tronco e consistiam em pequenas vesículas monomórficas (ou seja, nos mesmos estágios, ao contrário das vesículas polimórficas na varicela). Podem afetar os membros, ter conteúdo hemorrágico e tornar-se maiores ou difusos. Foram mais recorrentes em

pacientes de meia idade, com duração de média 4 a 10 dias e associadas à gravidade média. Uma atenção foi a ocorrência comum de prurido (68%).

Figura 6 – Apresentação de vesículas disseminadas monomórficas (ou seja, nos mesmos estágios).



FONTE: GALVÁN CASAS, C. *et al.* 2020.

- c) **Lesões urticariformes (19%)**: Apareceram principalmente distribuídas no tronco ou dispersas e em alguns casos na região palmar (Figura 7).

Figura 7 - lesões urticariformes



FONTE: GALVÁN CASAS, C. *et al.* 2020.

- d) **Outras maculopápulas (47%)**: Apresentaram distribuição perifolicular e graus variados de descamação (Figura 8). Alguns foram descritos como sendo semelhantes à pitiríase rósea. Às vezes, a púrpura também estava presente, puntiforme ou em áreas maiores. Alguns casos mostraram pápulas infiltradas nas extremidades, principalmente

no dorso das mãos, que parecem pseudovesiculares (Figura 9) ou assemelham-se a eritema multiforme (Figura 10).

Figura 8, 9 e 10 – Apresentação de: (8) erupção maculopapular (algumas das lesões são perifoliculares); (9) pápulas infiltradas nas extremidades (psudovesiculares); e (10) pápulas acrais (tipo eritema multiforme).



FONTE: GALVÁN CASAS, C. et al. 2020.

As lesões urticariformes e maculopapulares (padrões dos grupos c e d) apresentaram padrões muito semelhantes, com duração média entre 6 a 8 dias, geralmente apareceram no mesmo período de outros sintomas clínicos da doença e foram associadas a COVID-19 mais grave. Como em algumas lesões vesiculares, o prurido ocorreu com ainda mais frequência (92% em lesões urticariformes e 56% em lesões maculopapulares) (GALVAN CASAS, 2020)

- e) **Livedo ou necrose (6%):** Foram observadas em pacientes idosos, com apresentação mais grave e maior taxa de mortalidade (10%). Apresentando diferentes graus de lesões sugestivas de doença vascular oclusiva (Figura 11).

Figura 11 – Apresentação de áreas livedoides



FONTE: GALVÁN CASAS, C. et al. 2020.

O artigo 9 conclui sugerindo que mais pesquisas possam ser aprimoradas para, tanto excluir a possibilidade de outras infecções, mas também, firmar a correlação clínico-patológica dos padrões apresentados. Por isso, abriremos nosso quarto grupo de estudos onde, apresentamos 4 estudos que descrevem as vias imunológicas desencadeadas pelo SARS-CoV-2, que possam estar ligadas ao aparecimento de alterações cutâneas e até outros achados clínicos na infecção COVID-19.

Quadro 4 - Imunopatologia da infecção por sars-cov-2.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUT ORES	TÍTULO	METODOLOGI A / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕ ES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
10 MEDLI NE Via PUBME D/ AUSTR ÁLIA / 2020	LO, M.W.	COVID-19: Complement , Coagulation, and Collateral Damage	Revisão da literatura que descreve a imunopatogênese da COVID-19 / NÍVEL VI	---	Em resposta a altos níveis de estimulação imunológica, o complemento pode ficar descontrolado e causar hiperinflamação. Nesse estado, o complemento torna-se mal adaptativo e pode causar danos colaterais significativos. Especificamente, os neutrófilos não respondem às anafilotoxinas, o que prejudica sua atividade antimicrobiana; os macrófagos produzem citocinas em excesso, o que promove a formação de tempestades de citocinas.	Pacientes com COVID-19 grave mostram ativação proeminente do complemento em seus pulmões, pele e soro. Juntos, esses processos antivirais defeituosos permitem a formação de um nicho viral persistente, que ativa cronicamente o sistema imunológico inato e causa danos colaterais significativos.
11 MEDLI NE Via PUBME D/ FRANÇ A / 2021	LE CLEA CH, L.	Dermatology and COVID- 19: Much knowledge to date but still a lot to discover.	Revisão integrativa com o objetivo de determinar se o COVID-19 era responsável pelas manifestações cutâneas / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Erupções maculopapulares (47%), • Frieiras e urticária (19%); • Erupção vesicular (9%); • Livedo/necrose (6%); • Frieiras (62%) 	Uma hipótese apresentada é uma resposta marcada do interferon do tipo I que poderia explicar a ocorrência de frieiras por analogia com as observadas nas interferonopatias do tipo I. Outros autores favoreceram a hipótese do papel da inatividade durante o bloqueio e um efeito bola de neve após anúncios na mídia de uma ligação entre frieiras e COVID-19.	Como a ciência é um processo dinâmico, mais estudos serão realizados, e esperamos que o conhecimento já coletado possibilite encontrar melhores respostas para as demais questões e resolver incertezas.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUT ORES	TÍTULO	METODOLOGI A / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÃO ES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
12 FRANÇA A / 2020	HUBICHE, T. CARDOT- LECCIA, N. LE DUFF, F. et al.	Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic	Estudo de coorte que realiza a avaliação clínica, histológica e biológica sistemática de pacientes com frieiras durante a pandemia de COVID-19 / NÍVEL IV	A apresentação clínica foi altamente reprodutível com lesões semelhantes a frieiras principalmente nos dedos dos pés. Evolução bolhosa e necrótica foi observada em 11 pacientes. Acrocianose ou dedos frios foram relatados em 19 (47,5%) casos.	Os principais achados histológicos foram características de inflamação linfocítica e dano vascular com espessamento das paredes das vênulas e hiperplasia do pericito. Um aumento significativo da produção de IFN- γ após estimulação in vitro foi observado na população de frieiras em comparação com pacientes com COVID-19 aguda leve a grave. Em conjunto, nossos resultados sugerem que lesões semelhantes a frieiras observadas durante a pandemia de COVID-19 representam manifestações de uma interferonopatia tipo I induzida por vírus.	Esses resultados demonstram que a frieira lesões observadas durante a pandemia de COVID-19 têm características de uma interferonopatia tipo I induzida por vírus. Embora a ligação causal entre a infecção por SARS-CoV-2 e a ocorrência de lesões frieiras ainda precisam ser demonstradas, esses resultados sugerem que o tipo de resposta imune é um fator chave para explicar a diversidade de manifestações clínicas observadas na infecção por COVID-19.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUT ORES	TÍTULO	METODOLOGI A / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÃO ES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
13 Outras bases via BVS (ELSEV IER)/ ESPAN HA / 2020	CARR ASCO SA, J. M. MORI LLAS, V. BIELS A, I. MUN ERA- CAMP OS, M.	Manifestacio nes cutâneas en el contexto de la infección por SARS- CoV-2 (COVID-19)	Revisão de literatura que descreve as características das manifestações associadas a infecção por SARS-CoV-2 / NÍVEL VI	Segue a classificação de GALVAN CASAS . 5 Padrões clínicos: 1- Lesões acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudoperniose) (19%); 2- Lesões vesiculares (9%); 3- Urticária (19%); 4- Maculopapular (47%); 5- Livedo e necrose (6%).	A resposta imune desencadeada contra a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em efeitos deletérios, como disfunção das células endoteliais e ativação das vias de coagulação, o que poderia explicar complicações cardiovasculares e trombóticas que acometem um subgrupo de pacientes. Células epiteliais alveolares e macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias que atraem neutrófilos e macrófagos que, de forma controlada, fariam parte da proteção imunológica; no entanto, em alguns pacientes a resposta imune é patogênica ou desregulada, com liberação exagerada de IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , apoptose de células epiteliais e endoteliais e aumento da permeabilidade vascular, o que pode levar ao desenvolvimento de SARS, em que se observou a obliteração dos alvéolos, a formação de membranas hialinas típicas e a hiperplasia de pneumócitos II. Essa inflamação exagerada foi chamada de "tempestade de citocinas" ou "síndrome de liberação de citocinas". Os exames laboratoriais geralmente mostram linfopenia, com parâmetros inflamatórios elevados (PCR, ferritina, D- dímero, IL-6, procalcitonina) .	Embora essas manifestações sejam consideradas como reflexo de diferentes vias patogênicas, com envolvimento variável da infecção viral, do processo inflamatório e das complicações vasculares ou sistêmicas da doença, há uma significativa falta de conhecimento em muitos de seus aspectos. O conhecimento das manifestações cutâneas pode não só nos permitir aprofundar os aspectos ainda pouco conhecidos da COVID-19, mas também permitir um diagnóstico mais rápido ou até servir como marcador prognóstico.

FONTE: Autor.

Nos estudos 10, 11, 12 e 13, apresentados no quadro 4, observamos as descrições das vias imunológicas relacionadas as manifestações cutâneas da COVID-19. Temos quatro publicações médicas, publicadas em revistas de dermatologia (artigos 11, 12 e 13) e imunologia (artigo 10), três destes estudos sendo revisões de literatura (artigos 10, 11 e 13) e um estudo de coorte (artigo 12).

Iniciamos no artigo 10 com a descrição da patogênese da infecção por SARS-CoV-2. A doença de coronavírus de 2019 (COVID-19) é uma infecção respiratória altamente contagiosa causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus (INTERNATIONAL MONETARY FUND., 2020). Segundo Lo et al (2020), embora a maioria das pessoas seja imunocompetente para o vírus, um pequeno grupo não consegue montar uma resposta antiviral eficaz e desenvolve infecções crônicas que desencadeiam hiperinflamação. Isso resulta em complicações importantes, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos, todas com prognóstico ruim, assim como ele estudos como BRANDÃO (2020), CORDEIRO (2020) e CARRASCOSA (2020), nosso artigo 13 desta revisão, também reforçam a prerrogativa.

Carrascosa et al (2020) afirma que do ponto de vista patogênico, a resposta imune desencadeada contra a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em efeitos deletérios, como disfunção das células endoteliais e ativação das vias de coagulação, o que poderia explicar as complicações cardiovasculares e trombóticas que acometem um subgrupo de pacientes.

Com isso, precisamos entender como o vírus SARS-CoV-2 age no organismo, e Lo et al (2020), no nosso artigo 10 descreve:

Durante o processo de infecção, o SARS-CoV-2 tem como alvo tipos de células específicos por meio de sua glicoproteína de pico (ZHANG, 2020). Canonicamente, esta proteína é ativada proteoliticamente pela serina protease transmembrana 2/4 e se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) em pneumócitos, células endoteliais, enterócitos, miocárdio e células renais (HAMMING, 2004; ZANG, 2020). Além disso, a glicoproteína de pico pode se ligar ao CD147 nos linfócitos T, que tem sido associada à resposta imune defeituosa observada no COVID-19 grave (LO, 2020).

Uma vez dentro da célula hospedeira, o vírus descama e sequestra sua maquinaria genética para sofrer replicação e tradução genômica. Isso produz cópias de seu genoma e várias proteínas (ou seja, espiga, envelope, membrana e nucleocapsídeo), que são então montadas na membrana celular para formar uma partícula viral madura que pode brotar e propagar a infecção (MOUSAVIZADEH, 2020). Esses processos

sustentam a patogenicidade do SARS-CoV-2 e são os principais alvos para futuras terapias antivirais.

Chegamos ao artigo 11, escrito por Le Cleach (2021), onde reforça a classificação descrita por Galvan Casas et al (2020), nosso artigo 9 da revisão, e destaca uma hipótese para o aparecimento de lesões urticariformes, referidas no estudo como frieiras, sendo uma resposta marcada do interferon do tipo I que poderia explicar a ocorrência de frieiras por analogia com as observadas nas interferonopatias do tipo I, bem como a depuração do SARS-CoV-2 antes da ocorrência do desenvolvimento da imunidade humoral, hipótese essa reforçada em outros estudos como Hubiche et al (2020; 2021), em vários estudos de sua autoria.

Um dos artigos de Hubiche et al (2020) é o artigo 12 da presente revisão, onde o mesmo fortalece a premissa que a resposta imune desencadeada contra a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em efeitos deletérios para o organismo, o estudo realizou uma avaliação clínica, histológica e biológica sistemática em uma coorte de pacientes com lesões frieiras ocorridas durante a pandemia de COVID-19.

Nesta revisão, Hubich et al (2020), apresentou como anomalia laboratorial mais comum o aumento de D-dímeros em 60% da sua amostra e em análises histopatológicas, das 19 biópsias de pele mostraram padrões semelhantes, com 2 características principais: inflamação linfocítica e lesão vascular reminiscente de lesões frieiras/interferonopatias lúpicas. Todos estes achados potencializam os resultados de todos os estudos presentes nesta revisão, reunindo informações sobre características clínicas, laboratoriais e histopatológicas das manifestações cutâneas relacionadas a COVID-19.

Para os quatro estudos apresentados nesse grupo podemos observar que a resposta imune desencadeada no organismo com infecção por SARS-CoV-2 é o fator chave para explicar a grande diversidade de manifestações clínicas observadas na COVID-19.

Seguimos para o quinto e último grupo de estudos, onde reunimos, 2 artigos. Um estudo observacional transversal, realizado no Brasil, na renomada Universidade de Campinas, com o envolvimento de cientistas das áreas de farmácia e medicina, e uma revisão de literatura, realizada na Colômbia, por médicos da Faculdade de Medicina na Universidade Nacional da Colômbia.

Quadro 5 - Relacionando as manifestações cutâneas aos mecanismos imunopatológicos da infecção por SARS-CoV-2.

Nº/ BASE/ PAÍS/ ANO	AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA / NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
14 Outras bases via BVS (medRxiv)/ BRASILEL / 2021	DELAFIORI, J. SICILIANO, R.F. OLIVEIRA, A.N Et al	Skin imprints to provide noninvasive metabolic profiling of COVID-19 patients	Estudo observacional transversal onde são analisados o perfil metabólico e lipídico da pele de pacientes com COVID-19 / NÍVEL	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões eritemato-violáceas; • Lesões acrais tipo frieira; • Erupção eritematosa; • Erupção urticariformes; • Exantema papulovesicular; • Lesões purpúricas. 	Quatorze biomarcadores foram identificados relacionados à infecção por COVID-19 (7 aumentaram e 7 diminuíram em pacientes com COVID-19).	As impressões cutâneas podem ser uma estratégia útil e não invasiva para a triagem de COVID-19, elegendo um conjunto de biomarcadores com potencial diagnóstico. Por outro lado, a tempestade de citocinas e a imunomodulação podem ser afetadas por moléculas aumentadas no grupo COVID-19, particularmente amidas de ácidos graxos primários e N-aciletanolaminas, que fazem parte do sistema endocanabinóide
15 Outras bases via BVS (ELSEVIER)/ COLÔMBIA / 2021	GONZÁLEZ, GONZÁLEZ, F. CORTÉS CORREA, C. PEÑARANDA CONTRERAS, E.	Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados	Revisão de literatura que descreve as manifestações cutâneas causadas pela COVID-19 e menciona as diversas engrenagens fisiopatológicas postuladas até o momento / NÍVEL VI	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudochillblain em 19% dos pacientes; • Vesicular em 9%; • Urticariforme em 19%; • Maculopapular em 47%; • Vasculonecrótico em 6% de todos os pacientes. 	Propõe-se classificar essas expressões cutâneas em dois grupos: 1) aquelas que se baseiam principalmente em um efeito citopático viral direto nas células do organismo e 2) aquelas secundárias à hiperexpressão descontrolada de citocinas no organismo devido à alteração de células específicas da linha branca, como os linfócitos T e macrófagos.	Considera-se de vital importância que todos os médicos, enfermeiros, terapeutas respiratórios, pessoal de saúde em formação, e mesmo a população em geral, conheçam a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a pele, com as suas várias manifestações, para tender para uma busca, um estudo aprofundado e a geração de novos conhecimentos científicos que ajudem a caracterizar a fisiopatologia desta doença e assim alcançar uma abordagem para o desenvolvimento de terapias e protocolos de saúde eficazes que permitam mitigar as complicações desta infecção.

FONTE: Autor.

No artigo 14, Delafiori et al (2021), analisa o perfil metabólico e lipídico da pele de pacientes com COVID-19 utilizando imprints em placas de sílica como alternativa não invasiva, a fim de compreender melhor os distúrbios bioquímicos causados pelo SARS-CoV-2 na pele.

Na prática clínica, as manifestações cutâneas são raras quando comparadas a outros sintomas, e geralmente não são consideradas como os primeiros sinais de COVID-19 (GUARNERI, 2021). No entanto, a amostragem de metabólitos encontrados em superfícies normais da pele pode oferecer um recurso poderoso para o desenvolvimento de métodos diagnósticos rápidos e não invasivos, com mínimo desconforto para os pacientes (DELAFIORI, 2020).

Altos níveis de expressão de ACE2 estão presentes em diferentes tipos celulares de múltiplos órgãos, como cavidade oral, pulmões, trato gastrointestinal e até mesmo queratinócitos na pele (GARG et al, 2020; XUE et al, 2021) .

Delafiori et al (2020) aponta 14 biomarcadores (7 aumentados e 7 diminuídos em pacientes com COVID-19), que apresentaram boa especificidade (82,1%) e sensibilidade (74,2%) para triagem de COVID-19, reforçando o potencial de métodos alternativos de amostragem para testes diagnósticos, o que possibilitaria uma estratégia útil e não invasiva para a triagem da doença.

Chegamos ao décimo quinto, e último, artigo desta revisão, onde Gonzelez Gonzalez et al (2020) em uma revisão de literatura das diversas manifestações cutâneas causadas pela COVID-19, menciona as diversas engrenagens fisiopatológicas postuladas até o momento e a possível relação com os achados na pele e ainda propõe uma classificação de acordo com os mecanismos fisiopatológicos e o prognóstico da doença.

Gonzalez Gonzalez et al (2020) com base nas hipóteses fisiopatológicas que explicam as várias expressões clínicas do COVID-19, propõe classificar essas expressões em dois grupos, são eles: aparecimento de lesões devido ao efeito citopático viral diretamente nas células do organismo, como exemplo dos queratinócitos, que são comuns em muitas infecções virais com erupções morbiliformes, urticariformes; e aparecimento de lesões secundárias à hiperexpressão descontrolada de citocinas no organismo devido a alterações celulares específicas da linhagem branca, como linfócitos T e macrófagos. Dividindo-se assim esse grupo em: fenômenos semelhantes à síndrome de ativação de macrófagos – onde ocorre isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme, livedo racemoso, com prognóstico sinistro em relação à morbimortalidade dos pacientes; e relacionadas a um prognóstico benigno de auto-resolução em pacientes jovens,

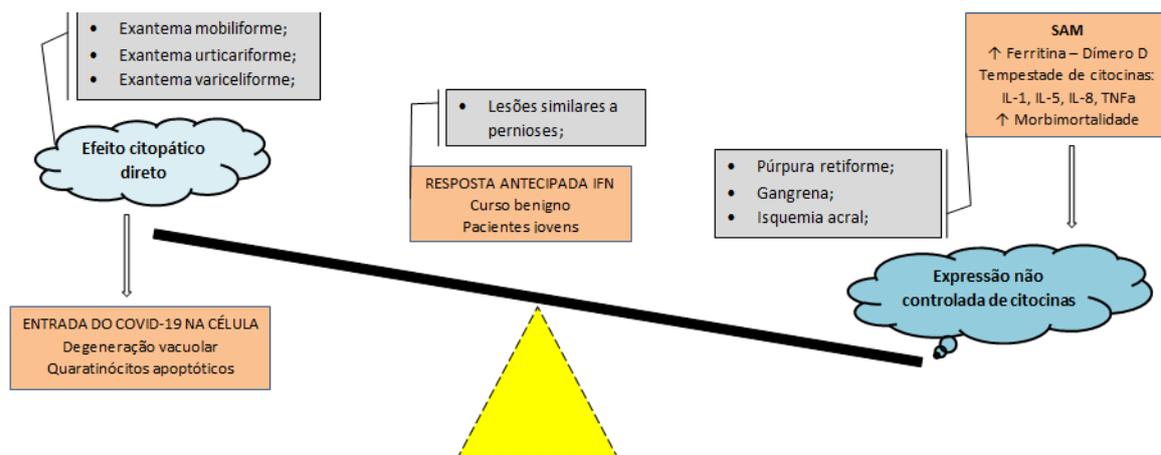
devido à ativação de uma resposta precoce do interferon tipo I – onde ocorrem lesões semelhantes a pernioses) .

Assim como Gonzalez Gonzalez et al (2020), Carrascosa et al (2020) afirma que, do ponto de vista patogênico, a resposta imune desencadeada contra a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em efeitos deletérios, como disfunção das células endoteliais e ativação das vias de coagulação, o que poderia explicar as complicações cardiovasculares e trombóticas que acometem um subgrupo de pacientes.

Conforme mencionado principalmente nos artigos de Delafiori et al (2020) e Gonzalez-Gonzalez et al (2020), as mudanças nas variáveis bioquímicas são diversas; no entanto, todas levam ao mesmo ponto: características semelhantes às de uma síndrome de ativação macrófagica (SAM) (ZHOU, 2020). A partir dessa característica reside a importância do sistema imunológico no aparecimento das manifestações cutâneas na infecção por SARS-CoV-2, em especial das células da linha branca, destacando linfócitos T e macrófagos na resposta imune hipercitocínica e trombótica associada ao COVID-19.

Esta hipótese, de Gonzalez-Gonzalez et al (2020) é uma das primeiras na literaturas científicas que consegue explicar a relação entre as manifestações cutâneas mais importantes e sua fisiopatologia, relacionando com a classificação manifestações e seu valor prognóstico.

Figura 12 - Hipótese fisiopatológica do espectro de manifestações cutâneas durante a infecção por SARS-CoV-2. IFN: interferão; IL: interleucina; SAM: síndrome de ativação de macrófagos; TNF: fator de necrose tumoral alfa



Fonte: GONZALEZ GONZALEZ, *et al* 2020 (traduzida pelo autor).

5 CONCLUSÃO

Foi possível identificar cinco grupos que englobam os padrões das manifestações cutâneas presentes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, são elas: áreas acrais de eritema–edema com algumas vesículas ou pústulas (pseudofrieiras), outras erupções vesiculares, lesões urticariformes, outras maculopápulas e livedo ou necrose.

Buscando respostas, os estudos atuais demonstraram a relação do sistema imunológico, com o aparecimento de cada uma das manifestações cutâneas encontradas em pacientes com COVID-19. Com base nas hipóteses fisiopatológicas que explicam como os sinais e sintomas clínicos da COVID-19 surgem, foi proposto dois grupos que explicam o aparecimento das alterações cutâneas, são eles: devido ao aparecimento de lesões devido ao efeito citopático viral diretamente nas células do organismo e devido à hiperexpressão descontrolada de citocinas no organismo.

Com isso, a busca de conhecimento e o aprimoramento dessas técnicas para a melhoria do cuidado devem ter a atenção de pesquisadores para novos estudos mais aprofundados, que possam nos nortear na prática clínica com mais precisão.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA DA ENFERMAGEM

Os enfermeiros e profissionais da saúde que são desafiados constantemente em busca de conhecimentos e evidências científicas para promoverem a melhoria do cuidado ao paciente, entendem a necessidade do aprimoramento de técnicas para prevenção e diagnóstico precoce. As evidências científicas sobre as lesões de pele na infecção por SARS-CoV-2, seus possíveis biomarcadores, as características clínicas de manifestações que possam prever o prognóstico clínico do paciente, são de extrema importância para a agilidade no manejo ao paciente adoentado.

REFERENCIAS

1. CRODA, J. H. R.; GARCIA, L. P. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [online]. v. 29, n. 1, e2020002. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100021>>. ISSN 2237-9622. Acesso em: 09 Março 2022.
2. CHATE, R.C.; FONSECA, E.K.U.N.; PASSOS, R.B.D.; TELES, G.B.S.; SHOJI, H.; SZARF, G. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200121.
3. SILVA, D.P.; SANTOS, I.M.R.; MELO, V.S. Aspectos da infecção ocasionada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 2, p.3763-3779mar./apr. 2020. ISSN 2595-6825.
4. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, F.; CORTÉS CORREA, C.; PEÑARANDA CONTRERAS, E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas* 112, 314---323; 2021.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Coronavirus disease (COVID-19), 12 October 2020. 2020.
6. MINISTERIO DA SAÚDE, 2022. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 26 de março de 2022.
7. OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. OMS divulga novas estatísticas mundiais de saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/20-5-2022-oms-divulga-novas-estatisticas-mundiais-saude>. Acesso em: 27 de junho de 2022.
8. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Yang, X. Li,Bo.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; Niu, P.; Zhan, F.; Ma, X.; Wang, D.; Xu, W.; Wu, G.; Gao, G. F.; Phil, D.; Tan, W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382;8. 2020.
9. PIMENTEL, R. M. M.; DABOIN, B. E. G.; OLIVEIRA, A. G.; MACEDO, H. JR. The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. *J Hum Growth Dev*. 2020; 30(1):135-140. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9976>.
10. Guan, W.J.; Ni, Z.Y.; Hu, Y.; Liang, W.H.; Ou, C.Q.; He, J.X.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
11. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MV, Baldassare FP, Costa EL, et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com

- DEXametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado. *Rev Bras Ter Intensiva*, 32(3):354-362; 2020.
12. SILVA, J. H.; OLIVEIRA, E. C.; HATTORI, T. Y.; LEMOS, E. R. S.; TERÇAS-TRETTEL, A. C. P.; Descrição de um cluster da COVID-19: o isolamento e a testagem em assintomáticos como estratégias de prevenção da disseminação local em Mato Grosso, 2020. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 29(4):e2020264, 2020.
 13. GUTIERREZ, Lenny et al. Lesiones en piel en pediatría en periodos de COVID-19. Reporte de un caso. *Pediatr. (Assunção)*, Assunção, v. 47, n. 2, pág. 100-102, agosto de 2020. Disponível em <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032020000200100&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 de novembro de 2021. <https://doi.org/10.31698/ped.47022020011>.
 14. ROMERO, K.Y.G.; FIGUEROA, S.E.G. Manifestaciones cutâneas por COVID-19. *Alerta*. 2021;4(2):38-45. DOI 10.5377/alerta.v4i2.10156. Disponível em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224729/manifestaciones-cutaneas-por-covid-19-26-de-mayo_12-34m.pdf>. Acesso em: 11 de março de 2022.
 15. CARRASCOSA, J.M.; MORILLAS, V.; BIELSA, I.; MUNERA-CAMPOS, M. Manifestaciones cutâneas em el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 111(9): 734-742. Disponível em <https://www.actasdermo.org/en-cutaneous-manifestations-in-context-sars-cov-2-articulo-S1578219020302754>. Acesso em: 11 de março de 2022.
 16. URSI, E. S.; GALVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev. Latino-am Enfermagem*, 14(1):124-31; janeiro-fevereiro, 2006.
 17. SILVEIRA, R.C.C.P. O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.
 18. SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein* (São Paulo), São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. <https://doi.org/10.1590/s1679-4508>.
 19. ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *REME • Rev Min Enferm*, 18(1): 1-260; jan/mar, 2014.
 20. Cooper, H. M. Scientific Guidelines for Conducting Integrative Research Reviews. *Review of Educational Research*, 52(2), 291–302. 1982. <https://doi.org/10.3102/00346543052002291>
 21. GANONG, L.H. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*. 1987;10(1):1-11.

22. ROMAN, A. R.; FRIEDLANDER, M. R. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. *Cogitare Enfermagem*, [S.l.], v. 3, n. 2, 1998. ISSN 2176-9133. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44358/26850>>. Acesso em: 21 mai. 2022. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/ce.v3i2.44358>.
23. WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.
24. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758–764. 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
25. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2019 [acesso ANO MÊS DIA]; 28:e20170204. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>.
26. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1 Pt 1):102-6; 2010.
27. COOPER, H. M. *The integrative research review: a systematic approach*. Beverly Hills (CA): Sage Publications; 1984.
28. BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. *AORN J*. 1998 Apr; 67(4):877-80.
29. BROOME, M. E. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia (USA): W.B Saunders Company; 2000. p.231-50.
30. WHITTEMORE, R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. *Nurs Res*. 2005 Jan-Feb; 54(1):56-62.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Editora MS – OS 2014/0529.
32. URSI, E. S. *Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura*. 2005. Dissertação de mestrado – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.
33. MELNYK, B. M. Level of Evidence Plus Critical Appraisal of Its Quality Yields Confidence to Implement Evidence-Based Practice Changes. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(5), 337–339, 2016. doi:10.1111/wvn.12181.
34. ECHEVERRÍA, R.R.C.; CÁCERES, O.J.; QUIÑONES-LAVERIANO, D.M.; SUEYOSHI, J.H. Cutaneous manifestations of COVID-19 in a patient. A case report in the Peruvian jungle. *Rev. Fac. Med.*, 69(1):e88723, 2021. English. doi: <https://dx.doi.org/10.15446/revfacmed>. v69n1.88723.

35. GARCIA-GIL, M. F.; SERRANO, J. M.; LAPEÑA-CASADO, A.; GARCIA, M. G.; OCHOA, C. M.; ARA-MARTIN, M. Livedo reticularis and acrocyanosis as late manifestations of COVID-19 in two cases with familial aggregation. Potential pathogenic role of complement (C4c). *International Journal of Dermatology*. 59, 1549–1551, 2020.
36. GÓMEZ-FERNÁNDEZ, C.; LÓPEZ-SUNDH, A. E.; GONZÁLEZ-VELA, C.; OCEJO-VINYALS, J. G.; MAYOR-IBARGUREN, A.; SALAS-VENERO, C. A.; GUTIÉRREZ-LARRAÑAGA, M.; TEJERINA-PUENTE, A.; FARIÑAS, M. C.; CABERO-PÉREZ, M. J.; LÓPEZ-HOYOS, M.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, M. A. High prevalence of cryofibrinogenemia in patients with chilblains during the COVID-19 outbreak. *International journal of dermatology*, 59(12), 1475–1484. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.15234>.
37. REDONDO-SENDINO, Á.; SÁNCHEZ, I.C.G.; DE VICTORIA FERNÁNDEZ, B. Skin manifestations associated with the new coronavirus SARS-CoV-2 disease. *Med. Clin.* 2020, 155, 414–415.
38. TAMMARO, A.; ADEBANJO, G. A. R.; DEL NONNO, F.; PEZZUTO, A.; RAMIREZ-ESTRADA, S.; PARISELLA, F. R.; RELLO, J.; SCARABELLO, A. (2021). Cutaneous Endothelial Dysfunction and Complement Deposition in COVID-19. *The American Journal of dermatopathology*, 43(3), 237–238. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001825>.
39. RECALCATI, S. Manifestações cutâneas na COVID-19: uma primeira perspectiva. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34(5): e212-3; 2020. DOI: <https://doi.org/ggq8mf>.
40. SACHDEVA, M.; GIANOTTI, R.; SHAH, M.; BRADANINI, L.; TOSI, D.; VERALDI, S.; ZIV, M.; LESHEM, E.; DODIUK-GAD, R. P. Manifestações cutâneas do COVID-19: relato de três casos e revisão da literatura. *J Dermatol Sci*. 98(2):75-8; 2020. <https://doi.org/ggv2gx>.
41. GIANOTTI, R. COVID 19 e a pele - revisão heurística, *DermoSprint*. (2020).
42. MANALO, I.F.; SMITH, M. K.; CHEELEY, J.; JACOBS, R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis, *J. Am. Acad. Dermatol.* (April 10) (2020), doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>.
43. MAGRO, C.; MULVEY, J. J.; BERLIN, D.; NUOVO, G.; SALVATORE, S.; HARP, J.; BAXTER-STOLTZFUS, A.; LAURENCE, J. Complementar lesão microvascular associada e trombose na patogênese da infecção grave por COVID-19: um relato de cinco casos [publicado online antes da impressão, 15 de abril de 2020]. *Res. Trad.* 220:1–13; 2020.
44. VARGA, Z.; FLAMMER, A. J.; STEIGER, P.; HABERECKER, M.; ANDERMATT, R.; ZINKERNAGEL, A. S.; MEHRA, M. R.; SCHUEPBACH, RA.; RUSCHITZKA, F. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. Vol 395, mai, 2020.

45. ROE, K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID-19 virus-related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology*. 28, 1219–1222 (2020a). <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00739-x>.
46. JONES, V.G.; MILLS, M.; SUAREZ, D.; HOGAN, C. A.; YEH, D.; SEGAL, B.; NGUYEN, E. L.; BARSH, G. R.; MASKATIA, S.; MATHEW, R. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020; doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
47. ZHANG, W.; ZHAO, Y.; ZHANG, F.; WANG, Q.; LI, T.; LIU, Z.; WANG, J.; QIN, Y.; ZHANG, X.; YAN, X.; ZENG, X.; ZHANG, S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, S1521-6616(20)30198-4; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
48. ROE, K. High COVID-19 virus replication rates, the creation of antigen–antibody immune complexes and indirect haemagglutination resulting in thrombosis. *Transbound. Emerg. Dis.* 67, 1418–1421, 2020b.
49. VERDONI, L.; MAZZA, A.; GERVASONI, A.; MARTELLI, L.; RUGGERI, M.; CIUFFREDA, M.; BONANOMI, E.; D’ANTIGA. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Articles*, vol. 395, p1771-1778, jun, 2020.
50. RELVAS, M.; CALVÃO, J.; OLIVEIRA, R.; CARDOSO, J. C.; GONÇALO, M. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19: A Narrative Review. *Acta Médica Portuguesa*, 34(2), 128–136, 2021. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.14574>.
51. GALVÁN CASAS, C.; CATALÀ, A.; CARRETERO HERNÁNDEZ, G.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P.; FERNÁNDEZ-NIETO, D.; RODRÍGUEZ-VILLALARIO, A.; NAVARRO FERNÁNDEZ, I.; RUIZ-VILLAYERDE, R.; FALKENHAIN-LÓPEZ, D.; LLAMAS VELASCO, M.; GARCÍA-GAVÍN, J.; BANIANDRÉS, O.; GONZÁLEZ-CRUZ, C.; MORILLAS-LAHUERTA, V.; CUBIRÓ, X.; FIGUERAS NART, I.; SELDA-ENRIQUEZ, G.; ROMANÍ, J.; FUSTÀ-NOVELL, X.; MELIAN-OLIVERA, A.; RONCERO RIESCO, M.; BURGOS-BLASCO, P.; SOLA ORTIGOSA, J.; FEITO RODRIGUEZ, M.; GARCÍA-DOVAL, I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*, 183: 71-77; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
52. MARZANO, A.V.; CASSANO, N.; GENOVESE, G.; MOLTRASIO, C.; VENA, G.A. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 183(3):431-442; set, 2020. DOI: 10.1111/bjd.19264.
53. SUCHONWANIT, P.; LEERUNYAKUL, K.; KOSITKULJORN, C. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID-19. *Dermatol Ther*, e13650; 2020.

54. ZHANG, Y.; XIAO, M.; ZHANG, S.; XIA, P.; CAO, W.; JIANG, W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382(17):e38; 2020. DOI: 10.1056/.
55. GISONDI, P.; PIASERICO, S.; BORDIN, C.; ALAIBAC, M.; GIROLOMONI, G.; NALDI, L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34(11):2499–2504; 2020. DOI: 10.1111/jdv.16774.
56. DANESHGARAN, G.; DUBIN, D. P.; GOULD, D. J. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 21(5):627–639; 2020. DOI: 10.1007/ s40257-020-00558-4.
57. HASSAN, K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 13(7):e236981; 2020. DOI: 10.1136/bcr- 2020-236981.
58. COLONNA, C.; MONZANI, N. A.; ROCCHI, A.; GIANOTTI, R.; BOGGIO, F.; GELMETTI, C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr. Dermatol.* 37(3):437– 440; 2020. DOI: 10.1111/pde.14210.
59. PICCOLO, V.; NERI, I.; FILIPPESCHI, C.; ORANGES, T.; ARGENZIANO, G.; BATTARRA, V. C. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34(7); 2020. DOI: 10.1111/jdv.16526.
60. CRIADO, P. R.; ABDALLA, B. M. Z.; DE ASSIS, I. C.; VAN BLARCUM DE GRAAFF MELLO, C.; CAPUTO, G. C.; VIEIRA IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm. Res.* 69(8):745–756; 2020. DOI: 10.1007/ s00011-020-01370-w.
61. SENCHENKOVA, E. Y.; RUSSELL, J.; YILDIRIM, A.; GRANGER, D. N.; GAVINS, F. N. E. Novel Role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in Angiotensin II–Induced Microvascular Dysfunction. *Hypertension.* 73(4):829–838; 2019. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
62. CAUHE, J. J.; QUIJANO, O. D.; BARRIOS, P. M.; ARRONES, M. O. M.; NIETO, F. D. Reply to “COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue”: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):e141–e142. DOI: 10.1016/j. jaad.2020.04.016.
63. OSPINA, C. J. A.; LIVIAS, A. K.; GÓMEZ, V. W. E.; DÍAZ, P. C. E.; ALDANA, K. B. D.; CARDONA, M. Á. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J. Med. Virol.* 2021;93(1):522–527. DOI: 10.1002/jmv.26194.
64. VELASCO, S. M.; CHILET, C. C.; RODRIGUEZ, P. R.; URBINA, G. A.; BERROSPI, I. F. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en

- zonas endémicas. *Rev. Fac. Cienc. Médicas Córdoba*. 2020;77(1):52–54. DOI: 10.31053/1853.0605.v77.n1.28031.
65. MILLIKAN, L. E.; FLYNN, T. C. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin. Dermatol.* 17(5):509–514; 1999. DOI: 10.1016/S0738-081X(99)00061-9.
 66. LO, M. W.; KEMPER, C.; WOODRUFF, T. M. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *J Immunol* 15 September 2020; 205 (6): 1488–1495. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000644>.
 67. LE, C. L. Dermatology and COVID-19: Much knowledge to date but still a lot to discover. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 148(2), 69–70; 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.03.001>.
 68. HUBICHE, T.; CARDOT-LECCIA, N.; LE DUFF, F.; SEITZ-POLSKI, B.; GIORDANA, P.; CHIAVERINI, C.; GIORDANENGO, V.; GONFRIER, G.; RAIMONDI, V.; BAUSSET, O.; ADJTOUTAH, Z.; GARNIER, M.; BUREL-VANDENBOS, F.; DADONE-MONTAUDIÉ, B.; FASSBENDER, V.; PALLADINI, A.; COURJON, J.; MONDAIN, V.; CONTENTI, J.; DELLAMONICA, J.; PASSERON, T. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA dermatology*, 157(2), 202–206; 2021. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4324>.
 69. INTERNATIONAL MONETARY FUND. *World Economic Outlook: The Great Lockdown*. Washington, DC, p. 1–25, april, 2020.
 70. BRANDÃO, S. C. S.; SILVA, E. T. A G. B. B. S.; RAMOS, J. O. X.; MELO, L. M. M. P.; SARINHO, E. S. C. Covid-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação. 2020^a.
 71. CORDEIRO, L. P.; CRESPO, I. R. G. Q.; FALCÃO, M. L. B.; LEITE, Y. S.; MAGALHÃES, I. E.; SILVA, V. L. Considerações imunológicas sobre a patogenia da infecção pelo sars-cov-2. *Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos*, 15(2), 69–86; 2020. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.392.vol.15.n2.2020>.
 72. ZHANG, H.; PENNINGER, J. M.; LI, Y.; ZHONG, N.; SLUTSKY, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 46: 586–590; 2020.
 73. HAMMING, I.; TIMENS, W.; BULTHUIS, M. L. C.; LELY, A. T.; NAVIS, G. J. VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203: 631–637; 2004.
 74. ZANG, R.; CASTRO, M. F. G.; MCCUNE, B. T.; ZENG, Q.; ROTHLAUF, P. W.; SONNEK, N. M.; LIU, Z.; BRULOIS, K. F.; WANG, X.; GREENBERG, H. B. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 5: eabc3582; 2020.

75. MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID- 19: their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect*, 2020.
76. HUBICHE, T.; PHAN, A.; LEDUCQ, S.; RAPP, J.; FERTITTA, L.; AUBERT, H. Erupções acrais agudas em crianças durante a pandemia de COVID-19: características de 103 crianças e seus grupos familiares. *Ann Dermatol Venereol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2020.11.005>.
77. DELAFIORI, J.; SICILIANO, R. F.; OLIVEIRA, A. N.; NICOLAU, J. C.; SALES, G. M.; DALCÓQUIO, T. F.; BUSANELLO, E. N. B.; EGUTI, A.; OLIVEIRA, D. N.; BERTOLIN, A. J.; SANTOS, L. A.; SALSOSO, R.; MARCONDES-BRAGA, F. G.; DURÁN, N.; JÚNIOR, M. W. P.; SABINO, E. C.; REIS, L. O.; FÁVARO, W. J.; CATHARINO, R. R. Skin imprints to provide noninvasive metabolic profiling of COVID-19 patients. *MedRxiv*, 04.17.21255518; 2021.
78. GUARNERI, C.; RULLO, E. V.; PAVONE, P.; BERRETTA, M.; CECCARELLI, M.; NATALE, A.; NUNNARI, G. Silent COVID-19: What Your Skin Can Reveal. *The Lancet Infectious Diseases* 2021, 21 (1), 24–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30402-3).
79. GARG, S.; GARG, M.; PRABHAKAR, N.; MALHOTRA, P.; AGARWAL, R. UNRAVELING the Mystery of Covid-19 Cytokine Storm: From Skin to Organ Systems. *Dermatologic Therapy* 2020, 33 (6), e13859-undefined. <https://doi.org/10.1111/dth.13859>.
80. XUE, X.; MI, Z.; WANG, Z.; PANG, Z.; LIU, H.; ZHANG, F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *Journal of Investigative Dermatology* 2021, 141 (1), 206–209. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.087>.
81. ZHOU, B.; SHE, J.; WANG, Y.; MA, X. Utility of ferritin procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Research Square*. 2020, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079/v1>.
82. SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Guia sobre a Covid e suas manifestações cutâneas. Departamento de dermatologia e medicina interna. Rio de Janeiro, 2021 - 2022. <https://www.sbd.org.br/publicacoes/guia-sobre-a-covid-e-suas-manifestacoes-cutaneas/>.
83. BRANDÃO, S. C. S.; GODOI, E. T. A. M.; RAMOS, J. O. X.; MELO, L. M. M. P.; SARINHO, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J vasc bras* [Internet]. 2020b;19:e20200131. Available from: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>.
84. CHOUDHURY, A.; MUKHERJEE, S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2

- receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol.* 2020;92(10):2105-13.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25987>. PMID:32383269.
85. ZHANG, P.; ZHU, L.; CAI, J. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>. PMID:32302265.
86. GANDHI, R. T.; LYNCH, J. B.; DEL RIO, C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMcp2009249.
87. BRASIL. Coronavírus COVID-2019: diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
88. KIM, A. G. R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adult [Internet]. 2020 [citado 2020 maio 10].
<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID19-management-in-hospitalized-adults>.
89. BEECHING, N. J.; FLETCHER TOM, E. F. R. CORONAVIRUS disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice.* 2020.
90. RODRIGUEZ, A. M.; CARDONA, J. O.; GUTIÉRREZ, E. O.; VILLAMIZAR, R. P.; HOLGUIN, Y. R.; ESCALERA, J. A. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 34:101623; 2020. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300910>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.
91. GOULARTE, P. S.; DIAS, E. P.; GONÇALVES, S. L.; MARTIN, P. S.; GABRIEL, S. A.; CHIN, C. M. Manifestações clínicas, fatores de risco e diagnóstico na COVID-19. *ULAKES Journal of Medicine.* 23-30; 2020.
92. LOEFFELHOLZ, M. J.; TANG, Y. W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerging microbes & infections,* 9(1), 747–756; 2020. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>.

93. DE MASSON, A.; BOUAZIZ, J. D.; SULIMOVIC, L.; CASSIUS, C.; JACHIET, M.; LONESCU, M. A. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective Nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:667---70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>.

94. FERNANDEZ, N. D.; JIMENEZ, C. J.; SUAREZ, A. V.; MORENO, O. M. A.; SACEDA, C.; ARANA, D. A. R. Characterization of acute acro-ischemic lesions in nonhospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:e61---3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>.

APÊNDICE - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS DA REVISÃO

A. Identificação		
Título do artigo:		
Título do periódico:		
Autores:	Nome: Local de trabalho: Graduação:	
País / ano de publicação:		
Idioma:		
B. Instituição sede do estudo		
Hospital		
Universidade		
Centro de pesquisa		
Instituição única		
Pesquisa multicêntrica		
Outras instituições		
Não identifica o local		
C. Tipo de publicação		
Publicação de enfermagem		
Publicação médica		
Publicação de outra área de saúde. Qual?		
D. Características metodológicas do estudo		
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa	1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras:
2. Objetivo ou questão de investigação		
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra	3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Final
	3.3 Características Idade: Sexo: M () F () Raça: Diagnóstico:	3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos:
4. Tratamento dos dados		
5. Manifestações cutâneas encontradas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. Mecanismos fisiopatológicos encontrados		
7. Resultados		
8. Análise	7.1 Tratamento estatístico: 7.2 Nível de significância:	
9. Implicações	9.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados: 9.2 Quais as recomendações dos autores:	
10. Nível de evidência		
E. Avaliação do rigor metodológico		
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, manifestações cutâneas apresentadas, mecanismos fisiopatológicos, resultados)		
Identificação de limitações ou vieses		