

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Gabriela Zendersky Neto

Manifestações Cutâneas da COVID-19: Por que é importante
identificá-las?

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Gabriela Zendersky Neto

Manifestações Cutâneas da COVID-19: Por que é importante
identificá-las?

Monografia apresentada à disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos
requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

**Orientador: Professor Bruno Eduardo
Morais Nunes.**

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

Z54m Zendersky Neto, Gabriela.
 Manifestações cutâneas da COVID-19: por que é importante identificá-las? /
 Gabriela Zendersky Neto. – Duque de Caxias, 2020.
 31 f.: il. ; 30 cm.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) -
 Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências
 da Saúde, 2020.
 “Orientador: Prof. Esp. Bruno Eduardo Moraes Nunes.
 Referências: f. 27.

 1. Medicina. 2. Dermatologia. 3. COVID-19. 4. Infecções por Coronavírus. 5.
 SARS-CoV-2. 6. Manifestações Cutâneas. I. Nunes, Bruno Eduardo Moraes.
 II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. III. Título.

CDD - 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Gabriela Zendersky Neto

Manifestações Cutâneas da COVID-19: Por que é importante
identificá-las?

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias
2020

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha
família que sempre me apoiou
incondicionalmente.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ewald e Patrícia, agradeço por acreditarem no meu potencial e proporcionarem o acesso a um estudo de qualidade.

Aos meus irmãos, Bruno e Antônio, agradeço por me incentivarem a buscar meus sonhos.

Ao professor orientador, Bruno Eduardo, agradeço por ter me guiado na conclusão de etapa tão importante para conclusão de minha graduação e pelos ensinamentos imprescindíveis que me acompanharão por toda a minha carreira.

EPÍGRAFE

*“O Homem não é julgado pelos
seus fracassos, mas pela ausência
de esforços”*

- São Lucas

RESUMO

Introdução: A COVID-19, infecção viral causada pelo vírus SARS-CoV-2 e de distribuição pandêmica, possui sintomatologia inespecífica, inclusive, se apresenta sob a forma de manifestações cutâneas como lesões acrais, vesiculares, urticariformes, maculopapulares e livedo e necrose que afetam mãos, pés, dorso e flancos. Estas podem surgir antes, durante ou após o período sintomático e possuem distribuição demográfica diferente. Ainda que diversos dados sobre a doença ainda não foram totalmente elucidados, é possível através de estudos publicados até o momento estabelecer a importância destas visando o manejo da infecção, mesmo que estas sejam menos frequentes. **Objetivos:** Descrever as lesões cutâneas, a fim de pontuar a importância da sua detecção, a partir da descrição de suas possíveis fisiopatologias, achados que permitam distingui-las de seus diagnósticos diferenciais e correlacionando-as a evolução clínica para determinar prognóstico. **Métodos:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura. A partir dos bancos de dados: PubMed, Google Acadêmico, dados da Organização Mundial de Saúde e artigos do Journal of the American Medical Association, foram selecionados artigos produzidos entre janeiro e outubro de 2020 que a partir do resumo, demonstraram maior relevância para conclusão dos objetivos do estudo e maior nível de evidência científica. **Discussão:** As lesões cutâneas podem ser divididas de acordo com sua patogênese mais provável sendo corroboradas pelos seus achados histopatológicos. Lesões acrais, maculopapulares, urticariformes e vesiculares parecem se relacionar a um processo inflamatório, enquanto que o livedo e a necrose, de posterior estado de hipercoagulabilidade. Esses mecanismos fisiopatológicos correspondem ao sistêmico e sua compreensão permite prever prognóstico e até mesmo auxiliar na conduta terapêutica. Entretanto, são lesões inespecíficas e por isso, podem ser confundidas com aquelas de outras patologias. Mesmo que possuam diversos diagnósticos diferenciais, sua detecção permite antecipar a suspeita e diagnóstico naqueles quadros de lesão cutânea isolada, a partir da correlação entre seu surgimento e o início dos sintomas. **Conclusão:** Foi concluído que é importante identificar essas afecções, a fim de evitar contágio da doença, estabelecer diagnóstico nos casos assintomáticos e diferenciá-las entre os seus diagnósticos diferenciais. Além de constatar o processo patogênico sistêmico e por

consequência, prever prognóstico desses pacientes e indicar melhor manejo da infecção. **Palavras-chave:** COVID-19 AND epid*”; “COVID-19 and cutaneous manifestations”; “COVID-19 and Dengue”; “COVID-19 AND diagnostic”; COVID-19 AND pathogenesis”.

ABSTRACT

Background: COVID-19, a pandemic and viral infection caused by the SARS-CoV-2 virus, is presented with nonspecific symptoms, including skin manifestations such as acral, vesicular, urticarial, maculopapular and livedo and necrosis lesions that affect hands, feet and trunk. They can emerge before, during or after the symptomatic period and have different demographic distribution. However, several data about the disease have not yet been fully elucidated, but it is possible through studies published to date to define the importance of these aiming the management of infection, even though they are less frequent.

Objectives: Describe the cutaneous lesions, in order to emphasize the importance of the detection, from the description of their possible pathophysiology, findings that allow to distinguish them from their differential diagnoses and correlating to the clinical evolution and prognosis. **Methods:** A non-systematic literature review was performed from the databases: PubMed, Google Scholar, World Health

Organization and articles from the Journal of the American Medical Association, produced between January and October 2020. Were selected articles which, from the summary, demonstrated greater relevance for the conclusion of the study objectives and higher level of scientific evidence. **Discussion:** Skin lesions are divided according to their pathogenesis and corroborated by their histopathological findings. Acral, maculopapular, urticarial and vesicular lesions seem to be related to an inflammatory process, while livedo and necrosis, of later hypercoagulable state. These pathophysiological mechanisms correspond to the systemic and their understanding allows to predict prognosis and even assist in the therapeutic approach. However, they are non-specific lesions and, therefore, it's difficult to identify them in the face of other pathologies. Even if they have several differential diagnoses, their detection allows to anticipate suspicion and diagnosis in those cases of isolated skin lesion, based on the correlation between its appearance and the onset of symptoms. **Conclusions:** It was concluded that it is important to identify these conditions in order to avoid contagion, establish a diagnosis of asymptomatic cases, distinguish from their differential diagnoses, verify the systemic pathogenic process and, consequently, predict the patients' prognosis and establish its management. **Keywords:** COVID-19 AND epid*";

“COVID-19 and cutaneous manifestations”; “COVID-19 and Dengue”; “COVID-19 AND diagnostic”; COVID-19 AND pathogenesis”.

LISTA DE SIGLAS

AIT Ataque isquêmico transitório

COVID-19 *Coronavirus Disease 2019*

CDC *Centers of Disease Control*

ECA2 Enzima conversora de angiotensina 2

EM Exantema Múltiplo

IMC Índice de Massa Corpórea

NK *natural killers*

OMS Organização Mundial de Saúde

PCR Reação em Cadeia de Polimerase

R_0 Número básico de reprodução

RNA Ácido Ribonucleico

SARA Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto

SDRIFE Exantema intertriginoso e flexural simétrico por fármacos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Lesões acrais de eritema e edema com pústulas ou vesículas.

Figura 2 - Lesões vesiculares monomórficas.

Figura 3 - Lesões urticariformes.

Figura 4 - Lesão livedóide.

Figura 5 - Lesões maculopapulares.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	COVID-19	15
2.2	Manifestações Cutâneas.....	16
2.2.1	Lesões acrais	17
2.2.2	Lesões vesiculares	18
2.2.3	Lesões urticariformes	19
2.2.4	Exantema maculopapular	20
2.2.5	Lesões livedóides e necróticas	22
3	OBJETIVOS.....	22
3.1	GERAL:	22
3.2	ESPECÍFICOS:.....	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1	Critérios de inclusão	23
4.2	Critérios de exclusão.....	24
5	DISCUSSÃO.....	24
6	CONCLUSÃO	26
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 INTRODUÇÃO

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) teve seus primeiros casos reportados à Organização mundial de Saúde (OMS) na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, em Dezembro de 2019 ainda como uma pneumonia de etiologia desconhecida. Dias depois, o vírus SARS-CoV-2 foi isolado e identificado, dentre sete tipos, como o mais novo coronavírus capaz de contaminar humanos.^{1,2}

Em 13 de Janeiro de 2020, a Tailândia confirmou o primeiro caso importado da doença, em sequência foram Japão e Coreia do Sul que juntos a Tailândia e China compõem os primeiros países infectados. No mês seguinte, com 118 319 casos confirmados e 4292 mortes reportadas mundialmente, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia, segunda da História após a Gripe Espanhola. Dado o impacto econômico, social e sanitário da doença o mundo científico se volta ao controle e manejo da infecção.^{2,3}

Segundo o CDC (*Centers of Disease Control*), os sintomas que tornam possível a suspeita dessa doença são febre, tosse, dispneia, calafrios, mialgia e anosmia. Embora o CDC reconheça que outros sinais e sintomas possam compor o quadro da infecção, o órgão não inclui as suas manifestações cutâneas entre os sintomas suspeitos. Outro ponto a se ressaltar é que, pouco a pouco, os primeiros relatos de envolvimento cutâneo da doença vêm sendo descritos na literatura.⁴ Dentre eles podemos citar: lesões acrais, vesiculares, maculopapulares, urticária, livedo e necrose que afetam mais comumente mãos, pés, dorso e flancos.⁵ Há também formas assintomáticas ou oligossintomáticas dessa infecção, por isso a incidência de lesões cutâneas é incerta já que o diagnóstico, por vezes, sequer é realizado ou é estabelecido por telemedicina tornando difícil identificá-las.⁶

Dentre os casos contendo essas manifestações, as lesões mais comumente encontradas são as maculopapulares correspondendo a cerca de 47%. Enquanto isso, a urticária e as lesões acrais representam separadamente 19% dos casos, seguidas por vesículas e livedo ou necrose com 9% e 6%, respectivamente.⁵

Diversas distribuições demográficas das reações são observadas. As lesões acrais afetam pacientes mais jovens, entretanto as vesículas, urticária e lesões maculopapulares são vistas naqueles de meia idade. Além disso, foram constatados que lesões maculopapulares, livedo e necrose estão associados aos casos mais severos da doença.^{5,6}

A patogenia dessas afecções ainda não está bem definida, porém está provavelmente relacionada ao processo inflamatório, as complicações sistêmicas e vasculares e ao uso de terapia medicamentosa.⁶

Um percentual de 20 a 30% dos pacientes evolui para a forma severa necessitando de ventilação mecânica, sendo 10% a taxa de mortalidade entre eles.⁷ Outras características importantes são: a capacidade de transmissão durante período de incubação e o acometimento cutâneo poder se apresentar antes dos sintomas mais comuns da COVID-19, portanto, diante da possibilidade de estabelecer um caso suspeito através de lesões cutâneas, o diagnóstico poderia ser feito cada vez mais rápido e independente do surgimento dos sintomas sistêmicos, o que seria extremamente benéfico visto a sua rápida transmissibilidade associada ao percentual de gravidade da doença.^{4,5}

O Brasil possui elevada prevalência de infecções virais, incluindo arboviroses favorecidas pelo clima tropical do país, dentre as quais diversas detêm apresentações inespecíficas como febre e tosse que compõem os sintomas mais comuns da COVID-19, com frequências estimadas em 94% e 74%, respectivamente.^{8,9} A Dengue, doença endêmica no Brasil, é uma dessas viroses que apresenta não só similaridade clínica e laboratorial com a COVID-19, mas também comumente cursa com exantema (83%), o que aumenta a chance de um diagnóstico equivocado conforme ocorreu em caso relatado na Tailândia em Março de 2020.^{10,11} Esses dados ressaltam a necessidade de estabelecer parâmetros que sejam capazes de distinguir as doenças, inclusive em seus aspectos dermatológicos.

A proposta desse estudo é revisar dados publicados durante a pandemia acerca das manifestações cutâneas primárias da COVID-19 ressaltando a importância da sua identificação, a partir da descrição da sua fisiopatologia, definição de achados que permitam compará-las com outras doenças, correlação com a evolução clínica e aos casos de pior prognóstico.

Inicialmente, é importante apresentar cada uma das lesões, destacando sua descrição, fisiopatologia, epidemiologia, sinais e sintomas, duração, diagnóstico e tratamento. Além disso, é interessante associá-las ao prognóstico da doença e lembrar a similaridade das lesões com aquelas apresentadas por outras infecções virais prevalentes estabelecendo fatores que auxiliem na sua diferenciação. Por último, discutir-se-á a sua correlação com a fisiopatologia da doença estabelecendo possíveis fatores desencadeantes para as reações e a possibilidade de antecipar a suspeita e diagnóstico da infecção.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA, pode causar desde sintomas leves como tosse, febre, cefaleia, vômitos e diarreia até insuficiência respiratória por síndrome de angústia respiratória no adulto (SARA) e falência múltipla de órgãos podendo, nesses casos, ser fatal. De tal modo, a taxa de mortalidade é de 2,3%, mas varia de acordo com o país em questão.^{12,13}

A sua transmissão acontece, principalmente, por gotículas salivares infectadas ou contato direto, sendo que o número básico de reprodução (R_0) é de 2 a 3.^{12,14} Estudos mostraram que pode ocorrer rápida progressão da doença evoluindo para SARA dentro de 9 dias, principalmente aqueles pacientes que possuem fatores de risco como idade acima de 65 anos, sexo masculino, Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 35 kg/m² e presença de comorbidades.^{12,13,15}

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é o exame considerado padrão ouro para o seu diagnóstico e consiste na coleta de material, preferencialmente da nasofaringe, durante a fase aguda, ou seja, entre 5 a 6 dias do início dos sintomas, quando a carga viral no trato respiratório é mais elevada. Enquanto isso, o método sorológico é utilizado para detectar anticorpos contra antígenos virais, porém não é capaz de realizar diagnóstico precoce, uma vez que a soroconversão acontece do sétimo ao décimo quarto dia de doença, apesar de detectar uma exposição prévia ao vírus.^{16,17} A tomografia computadorizada de tórax pode

auxiliar no diagnóstico, entretanto apresenta alterações inespecíficas que podem surgir antes do início dos sintomas e ser normal mesmo com o PCR positivo.¹⁸

Quanto a sua fisiopatologia, diversos estudos formulam hipóteses para possíveis mecanismos que explicariam as manifestações clínicas da doença. Alguns deles apontam que, assim como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 tem tropismo por receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que é distribuída principalmente em pulmões, rins, coração, íleo e bexiga, sendo altamente expressa em células epiteliais pulmonares. Essa suposição explicaria o surgimento de sintomas em outros órgãos, além do trato respiratório.¹³

A resposta do hospedeiro à infecção parece consistir na liberação de diversas citocinas inflamatórias formando um fenômeno que tem sido chamado de “tempestade de citocinas”. Essas substâncias podem estar associadas ao desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade, visto a elevação do nível de D-dímero e fibrinogênio encontrados em alguns pacientes, especialmente aqueles cujo quadro é mais grave e com desenvolvimento de complicações como ataque isquêmico transitório (AIT).¹⁹

Os fármacos utilizados no tratamento são diversos e seu uso varia tanto com o estado do paciente, quanto o país em que este se encontra. Alguns dos medicamentos que vem sendo utilizados são a dexametasona, azitromicina, hidroxicloroquina, antivirais e anticoagulantes. Apesar disso, não há tratamento definitivo para a doença e estudos ainda buscam estabelecer a eficácia desses fármacos. Além disso, vários países investem no desenvolvimento de vacina.¹⁸

2.2 Manifestações Cutâneas

As manifestações dermatológicas da COVID-19 são consideradas raras e suas características não estão totalmente elucidadas. Estudos atribuem a falta de dados à escassez de dermatologistas na linha de frente no combate a pandemia.⁵

Entretanto, o mecanismo envolvido pelo exantema ocorre, provavelmente, pela presença de partículas virais na vasculatura cutânea. Posteriormente, evolui para ativação do sistema imune pela mobilização de células inflamatórias que induzem formação de imunocomplexos,

recrutamento de células TCD4⁺ e consequente liberação de citocinas, como IL-1, IFN- γ e TNF- α , e eosinófilos, linfócitos T e B, células *natural killers* (NK) levando a uma arterite trombofílica linfocítica. Inclusive, afetam os queratinócitos podendo levar a sua destruição ou alterar sua conformação.²⁰

Alguns estudos dividem essas lesões de acordo com seus dois possíveis mecanismos fisiopatológicos: exantema viral causado pela resposta imune contra o material genético viral e lesões cutâneas tipo vasculite causadas por consequências sistêmicas da doença.²¹ Outros dividem de acordo com seu padrão morfológico em cinco grupos: maculopapulares, acrais, urticariformes, vesiculares e livedo e necrose.⁵ O presente estudo tratará das manifestações de acordo com esta última divisão.

2.2.1 Lesões acrais

As lesões acrais são consideradas as mais características da infecção viral e representaram 19% dos casos de afecções cutâneas, segundo estudos.^{5,6} Geralmente, acometem adolescentes e adultos jovens sem distinção entre os sexos e parecem estar relacionadas aos casos mais leves da infecção. A duração média da lesão é de cerca de 12,7 dias e tem início tardio, ou seja, cerca de 16,15 dias após o início dos sintomas sistêmicos, embora possam surgir durante o período de incubação.^{6,22}

Do ponto de vista clínico, as lesões acrais podem ser eritematosas e edematosas de bordas bem definidas acompanhadas de vesículas ou pústulas localizadas com maior frequência nos pés, mas também surgem em mãos. Dor e prurido aparecem em 32% e 30% dos casos, respectivamente.⁶

Existem dois padrões estabelecidos para essa injúria que são: a lesão perniosisforme e do tipo eritema multiforme (EM). A primeira é o subtipo mais comum e tem como características o acometimento nas regiões distais de alguns dedos dos pés de coloração purpúrica a azulada e são acompanhadas de edema com possível formação de vesículas, pústulas e crostas. Enquanto isso, o padrão tipo EM é mais encontrado em região palmar e plantar, com formação de máculas e pápulas eritematosas e confluentes que podem ter vesículas, pode ser

em alvo atípico e se localizar em áreas de extensão, como cotovelos. Estas diferem do EM por serem menos extensas e não possuem lesões em alvo típicas.⁶

Figura 1 – Lesões acrais de eritema e edema com vesículas ou pústulas.



Fonte: Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases (Galván Casas C et al, 2020)

Ao exame histopatológico é encontrado infiltrado linfocitário superficial e profundo em derme com predomínio perivascular que, por vezes, continha sinais de ativação e edema endotelial. Além disso, necrose de queratinócitos e reforço peri-écrino foram observados em alguns casos de lesão perniosisiforme.⁶

Quanto à origem dessas lesões, falta esclarecimento em relação ao mecanismo envolvido, porém existe a hipótese de formação de trombos hialinos na microcirculação que acometem diversos órgãos, mas também o tecido cutâneo, o que explicaria o surgimento de lesões perniosisiformes.⁶ Além disso, é sugerido que pode ter etiologia traumática ou pelo surgimento de outro vírus ou por uma resposta imunológica antígeno-anticorpo atrasada.^{6, 22} Estudo aponta que a causa desse subtipo pode não estar relacionada à doença, visto que aparecem tardiamente no seu curso e são menos associadas a quadros confirmados.⁵

Na tentativa de contê-las são utilizados corticoesteróides tópicos em monoterapia ou em associação com antibióticos tópicos.⁶

2.2.2 Lesões vesiculares

As lesões vesiculares ou as chamadas variceliformes correspondem a 9% dos casos e geralmente, afetam adultos de meia idade entre a quarta e quinta décadas de vida. Surgem

precocemente, após cerca de 3 dias do início dos sintomas respiratórios, sendo que 15% podem precedê-los. Duram aproximadamente 10,4 dias e estão associadas a um quadro leve da infecção.⁶

Apresentam-se difusamente em tronco, com menor frequência em extremidades e são incomuns em mucosas e face. Em sua maioria vesículas pequenas e monomórficas podendo ter conteúdo hemorrágico que são coerentes com outros exantemas virais.^{5,6} Não são acompanhadas de muitos sintomas. No geral são pacientes assintomáticos ou com sintomas leves como prurido, no entanto uma minoria apresenta dor em queimação na área lesionada.⁶

Figura 2 – Lesões vesiculares monomórficas.



Fonte: Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases (Galván Casas C et al, 2020)

A biópsia revela alteração da maturação de queratinócitos, que podem ser de maior tamanho e multinucleados, assim como alterações vacuolares e disqueratose.⁶

2.2.3 Lesões urticariformes

As urticárias, assim como as erupções vesiculares, atingem majoritariamente adultos de meia idade e correspondem a 19% dos casos, sendo em geral mais leves. Seu início é concomitante a sintomatologia respiratória podendo precedê-la na minoria dos casos e durar cerca de sete dias.⁶

A ectoscopia mostra pápulas e placas eritematosas e com edema predominantemente em tronco, mas pode surgir em região proximal das extremidades de forma simétrica. O sintoma associado é o prurido de intensidade variável.⁶

Figura 3 – Lesões urticariformes.



Fonte: Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases (Galván Casas C et al, 2020)

O estudo histológico mostrou infiltrado linfocitário perivascular com alguns eosinófilos e edema superficial da derme.⁶

Esses pacientes, geralmente, recebem tratamentos farmacológicos, portanto é difícil constatar uma associação entre a infecção viral e a urticária, visto que pode ser consequência de efeitos colaterais desses medicamentos, porém já foi reportado caso de paciente sem uso de fármacos.^{5,6,23} Para seu controle foram prescritos anti-histamínicos orais.⁶

2.2.4 Exantema maculopapular

O exantema maculopapular representa 47% dos casos e dura cerca de 8,6 dias. A faixa etária mais acometida também é adulta, entre 40 e 50 anos e relaciona-se a casos de maior gravidade surgindo geralmente no início dos sintomas respiratórios.⁶

A sua clínica é bastante heterogênea incluindo máculas e pápulas eritematosas, petéquias e áreas purpúricas extensas em tronco e região proximal de extremidades acompanhadas por prurido leve a moderado. Além disso, alguns casos podem ser similares a pitíriase rósea, com acometimento perifolicular e descamação variável. Ainda podem ser similares ao eritema multiforme, pápulas infiltradas nas extremidades e pseudovesiculares. Possuem apresentação craniocaudal afetando flexuras.⁶

Figura 4 – Lesões maculopapulares.



Fonte: Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases (Galván Casas C et al, 2020)

À análise histopatológica foram observadas diversas conformações como vasculite linfocitária, infiltrado inflamatório perivascular com exocitose linfocitária e edema de vasos da derme superficial e média.⁶

O diagnóstico diferencial daqueles que receberam terapia farmacológica é difícil, assim como nas lesões urticariformes, inclusive podem simular o exantema intertriginoso e flexural simétrico por fármacos (SDRIFE).⁶

Além disso outras infecções, como a Dengue, também são consideradas diagnóstico diferencial dessa doença, visto que apresentam sintomatologia semelhante, inclusive o exantema maculopapular. Porém, a Dengue pode apresentar lesão entre o segundo e sexto dia da doença em tronco, espalhando-se posteriormente para extremidades e face, inclusive mucosa oral e ocular, podendo durar de 2 a 3 dias. O seu padrão típico que é capaz de diferenciá-lo é o eritema com ilhas de pele sã.¹⁰

2.2.5 Lesões livedóides e necróticas

Apenas 6% dos casos correspondem a essas lesões e aos casos de maior gravidade afetando mais comumente adultos de meia idade e idosos com comorbidades. Além disso, tem um curso de aproximadamente 9,4 dias e início concomitante aos sintomas típicos dessa infecção viral.⁶

As lesões tem predomínio acral podendo ser observada também em região mais distal de membros inferiores. Trata-se de injúrias isquêmicas ou necróticas de distribuição difusa que variam entre lesão livedóide, bolhas hemorrágicas, isquemia difusa e gangrena nas regiões mais distais sendo associadas a dor em queimação.⁶

Figura 5 – Lesão livedóide



Fonte: Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases (Galván Casas C et al, 2020)

A análise da biópsia demonstrou a ativação de sistema complemento como mediador da lesão, visto que continha depósito de C5b-9 e C4d, além da presença de uma vasculopatia trombogênica pauciinflamatória com partículas virais. Atribuem-se esses tipos de lesão à micro-oclusão vascular e isquemia acral por transtorno de coagulação e deterioração global do paciente decorrentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.⁶

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL:

- Definir a importância de identificar as manifestações cutâneas da COVID-19, a partir de dados publicados até o momento sobre a doença.

3.2 ESPECÍFICOS:

- Descrever e explicar a fisiopatologia das lesões cutâneas a fim de compreender seu surgimento.

- Definir achados que permitam comparar as manifestações cutâneas primárias na COVID-19 com aquelas apresentadas por outras doenças.

- Correlacionar às manifestações cutâneas com a evolução clínica destacando aquelas relacionadas a um pior prognóstico.

4 MATERIAIS E METÓDOS

Trata-se de um estudo de revisão não sistemática da literatura sobre trabalhos científicos publicados sobre as manifestações cutâneas primárias da COVID-19. A busca bibliográfica utilizou os seguintes bancos de dados: PubMed, Google Acadêmico, dados da Organização Mundial de Saúde e artigos do Journal of the American Medical Association. As palavras-chave utilizadas foram: “COVID-19 AND epid*”; “COVID-19 and cutaneous manifestations”; “COVID-19 and Dengue”; “COVID-19 AND diagnostic”, COVID-19 AND pathogenesis”. Além disso, foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol.

4.1 Critérios de inclusão:

Apenas trabalhos publicados durante o período de Janeiro a Outubro de 2020 foram utilizados como fonte de estudo. Através do resumo, foram selecionados aqueles que demonstraram ser compatíveis para concluir os objetivos da pesquisa. Foram escolhidos aqueles que analisaram as maiores amostras de pacientes visando pesquisas que obtiveram maior nível de evidência científica e selecionados artigos em português, inglês e espanhol.

4.2 Critérios de exclusão:

Aqueles artigos que não auxiliaram na construção dos objetivos e fora do período de Janeiro a Outubro de 2020 foram excluídos.

5 DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi considerada uma pandemia cuja taxa de mortalidade somado a ausência de tratamento específico e transmissibilidade tem se mostrado um problema de saúde mundial.

Diante disso, é importante conhecer os processos fisiopatológicos envolvidos na doença, apesar de não estarem totalmente esclarecidos. A presença de vasculite linfocitária ao exame histopatológico de lesões acraais, maculopapulares e urticariformes que correspondem a 19%, 47% e 19% dos casos, respectivamente, indicam uma etiologia possivelmente inflamatória. Enquanto isso, as lesões vesiculares, cerca de 9% dos casos, parecem ser consequência de uma agressão aos queratinócitos decorrente do mesmo mecanismo. O livedo e a necrose, por sua vez, representam também 9% e parecem estar mais relacionados a um posterior estado de hipercoagulação, visto que são encontrados na biópsia microtrombos originados de outros sistemas na microvasculatura, o que reduz o fluxo sanguíneo nessa área, além da deposição de complemento resultando na vasculopatia trombogênica pauciinflamatória. Sendo assim, essas afecções podem ser secundárias à infecção viral ou proveniente da infecção primária da pele pelo vírus. Um fato que ajuda a explicar esse último é a presença de receptores ECA2 também nas células epiteliais da epiderme. Logo, a maior parcela delas está relacionada a um estado de inflamação, ao passo que a minoria à hipercoagulabilidade decorrente desse processo.

Outro fator importante para estudar os processos fisiopatológicos se refere à possibilidade desses mecanismos afetarem de forma simultânea os outros órgãos. O desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade atua em diversos sistemas e através da formação de trombos também é capaz de explicar eventos isquêmicos observados nessa infecção, como o AIT. Sendo assim, tal como detectar, é interessante conhecer a patogênese

das lesões a fim de identificar o estado de gravidade dos pacientes. O livedo e a necrose, por exemplo, afetam pacientes de idade mais avançada e possuem etiologia relacionada à trombogênese presentes, majoritariamente, em casos mais severos da doença que cursam com complicações. Portanto, mesmo que dentre as afecções estas sejam as menos frequentes, ajudam a identificar o processo que ocorre em todo o organismo, estabelecem prognóstico e assim, podem auxiliar na indicação de terapia farmacológica que combata a inflamação e coagulação em conjunto com outros parâmetros de gravidade citados, como o nível de D-dímero e fibrinogênio.

No entanto, essas reações não são específicas da infecção, visto que se assemelham às aquelas presentes em outras patologias e isso pode dificultar o seu diagnóstico. Na Dengue, doença endêmica no Brasil, é igualmente observada lesão maculopapular, porém se apresentam sob a forma de eritema com ilhas de pele sã e petéquias que acometem mucosas oral e ocular. Além disso, as lesões acrais podem ser confundidas com perniose, porém esta última não possui etiologia viral. Em contrapartida, as lesões chamadas de variceliformes não são semelhantes às da varicela, visto que não são polimórficas e sim, monomórficas sendo assim mais adequado chamá-las de varioliformes. Desse modo, identificá-las proporciona também a diferenciação entre outras enfermidades.

Apesar de possuírem diversos diagnósticos diferenciais o que prejudica o seu reconhecimento, essas reações podem ser utilizadas na detecção de um caso suspeito ou até mesmo para antecipar o diagnóstico da doença. Sabe-se que lesões que se apresentam ainda durante o período de incubação como a urticária, vesículas e ainda uma parcela menor das lesões acrais podem auxiliar no diagnóstico, ou pelo menos, na suspeição do quadro de forma precoce. Portanto, diante de um paciente com lesões dermatológicas isoladas, deve-se suspeitar de COVID-19, principalmente, na ausência de outra etiologia provável. Uma das vantagens seria isolar o caso suspeito evitando contágio, uma vez que a sua confirmação depende de exames como PCR ou sorologia, sendo ambos de sensibilidade variável durante a evolução clínica da doença. O PCR tem maior sensibilidade entre o quinto e sexto dia do início dos sintomas, portanto, a realização da coleta do exame antes desse intervalo diminui a chance de resultado positivo. A sorologia, por sua vez, realiza o diagnóstico a partir do sétimo ao décimo quarto dia de evolução e não é capaz de ser utilizada para antecipar o diagnóstico. Logo, é mais viável estabelecer o caso suspeito em detrimento da sua confirmação. Porém,

ainda há grande benefício diagnóstico, visto que, caso contrário, não haveria sequer a suspeição do quadro em assintomáticos, exceto no surgimento de outros sintomas.

6 CONCLUSÃO

O estudo conclui alguns pontos importantes ao identificar as manifestações cutâneas da COVID-19. Dentre eles, tem-se o conhecimento do processo patogênico sistêmico envolvido a partir da detecção de determinadas lesões. Foi observado que a maioria está relacionada ao desenvolvimento do estado de hiperinflamação, enquanto apenas o livedo e a necrose originam-se da hipercoagulação, inclusive estas últimas também podem indicar o prognóstico do paciente, visto que estão presentes em casos mais graves da doença e podem conduzir o seu manejo terapêutico.

Além disso, mostrou ser interessante para diferenciá-las de afecções dermatológicas de outras etiologias, como a Dengue, Varicela e perniose, principalmente sob seu aspecto morfológico e de distribuição.

Por último, podem auxiliar na suspeita e diagnóstico da COVID-19, visto que alguns casos de lesões acrais, vesiculares e urticariformes surgem ainda durante o período de incubação e em quadros de lesão cutânea isolada. Sendo assim, demonstra-se interessante para redução da taxa de transmissão, uma vez que antecipa o isolamento do paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiangshan Lian, Xi Jin, Shaorui Hao, Hongyu Jia, Huan Cai, Xiaoli Zhang et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza and Other Respiratory Viruses* [revista em Internet]. 2020 [acesso em 12 de maio de 2020]; 14(3). Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.12758>

2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCov) Situation Report – 1.2020 [1 de Maio de 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51.2020 [acesso em 1 de Maio de 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
4. Recalti S. Cutaneous Manifestations in Covid-19: a first perspective. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology [revista em internet]. 2020 [acesso em 20 de maio de 2020]; 34(5):e212-e213. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16387>
5. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A et al. Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases. British Journal of Dermatology [revista em internet]. 2020 [acesso em 12 de maio de 2020]; 185(5). Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19163>
6. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of Sars-CoV-2 Infection (Covid-19). Actas Dermosifiliogr [revista em internet]. 2020 [acesso em 11 de outubro de 2020]; S0001-7310(20)30287-8. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458046/>
7. I Paules C, D Marston H, MPH, S Fauci A. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020; 323(8):707-708. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2759815>
8. Fei Z, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a

- retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
9. Lopes N, Nozawa C, Elisa Carvalho Linhares R. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Rev Pan-Amaz Saude 2014; 5(3):55-64 Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2176-62232014000300007&lng=pt&nrm=iso
 10. Lupi O, Carneiro CG, Castelo Branco Coelho I. Manifestações mucocutâneas da dengue. Anais Brasileiros de Dermatologia.2007;82(4):291-30 Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000400002
 11. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. JAAD.2020; 82(5):e177 Disponível em [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30454-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30454-0/fulltext)
 12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity. 2020;104:102433 Disponível em https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841120300469?casa_token=6plHNqDvwsoAAAAA:YEcfwnAgr4nSpjqRDpOSPb1JKSbESyiN5_VOnMKyynnzavw6Wn09-NBssKs1U5YD8DZEnWJjPwxU
 13. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical Immunology. 2020;215:108427 Disponível em https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152166162030262X?casa_token=CK2Gu7uXdMYAAAAA:q2xd-BuzV8A5DU-Sk1T9OclK7C3CPjTTA-VVImL3chTLtBeOH-x7mYOkKUYuoduhC5GDxgfzVsM

14. Park M, Cook AR, Tao Lim J, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. J.Clin.Med. 2020;9(4):967 Disponível em <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/967/htm>
15. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiological, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systemic review and meta-analysis.2020.BMC Infect Dis.2020; 20: 640 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457225/>
16. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current issues and Challenges. Journal of Microbiology. 2020;58(6) Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269383/>
17. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Tecnology.Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2020;40(8):857-868 Disponível em <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2439>
18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Precott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).JAMA.2020;324(8):782-793 Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768391>
19. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute Ischemic Stroke in Covid-19: A Case-a Systematic Review. Front. Neurol.2020;11:1031 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546832/>
20. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. J Dermatol Sci. 2020;98(2): 141-143 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381428/>

21. Rajan MB, Kumar-M P, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59(11):1358-1370. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15154>
22. Aguirre AS, De La Torre Gomar FJ, Rosés-Gilbert P, Castillo JG, Arcaya ZMLA, Gonzalez-Perez R. Novel outbreak of acral lesions in times of COVID-19: a description of 74 cases from a tertiary university hospital in Spain. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45(8):1065-1067. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.14294>
23. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Senadgorta-Cudós E, Herranz-Pinto Pedro. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD.* 2020;6(6):498-499 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189196/>