

Manifestações Cutâneas na Pandemia COVID-19

Cutaneous Manifestations in the COVID-19 Pandemic

Pedro Ponte^{1*}, Joana Cabete¹, Rui Tavares-Bello¹

*** Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Pedro Ponte [pedro.fernandes.ponte@lusiadas.com]
Rua Abílio Mendes, 1500-458 Lisboa, Portugal

Resumo

Várias manifestações cutâneas têm sido descritas em associação à infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Estas incluem as dermatoses observadas na infecção COVID-19, aquelas secundárias ao seu tratamento e, paralelamente, as alterações cutâneas relacionadas com a utilização de equipamento de protecção individual e com as medidas de higiene pessoal. As dermatoses associadas ao SARS-CoV-2 podem resultar da acção directa do vírus na pele ou de mecanismos indirectos de toxicidade resultante de fenómenos imunológicos, incluindo da tempestade de citocinas observada nos casos mais graves. A sua frequência (de 0,2% a 20,4% nas séries reportadas) e cronologia parecem ser variadas e, com algumas excepções, na maioria dos casos é difícil estabelecer uma relação entre a manifestação cutânea e a gravidade da infecção COVID-19. As manifestações cutâneas mais comuns podem ser classificadas como exantemáticas (erupção pápulo-vesiculosa, erupção morbiliforme), de padrão vascular (perniose-like, lesões purpúricas ou petequiais, livedo), de padrão urticariforme e ainda acro-papuloso. Nas crianças têm sido descritos raros casos de síndrome inflamatória multissistémica pediátrica. Num doente com COVID-19 e manifestações cutâneas não se deve, também, excluir a possibilidade de estas representarem uma reacção cutânea aos vários fármacos usados no seu tratamento. No contexto da pandemia e do uso frequente, ou mesmo continuado, de equipamento de protecção individual e com as constantes lavagens e desinfecções das mãos, assiste-se a um aumento de dermatoses (sobretudo da face e das mãos) não só em profissionais de saúde, mas também na população geral. Dermatoses mecânicas ou de fricção, dermatites de contacto irritativa e alérgica, eczemas xerótico e desidrótico são algumas das mais comuns, observando-se também um agravamento de dermatoses pré-existentes como acne, rosácea, dermite seborreica ou eczemas já diagnosticados, bem como ao seu aparecimento *de novo* em indivíduos sem patologia prévia.

No seu conjunto, as manifestações cutâneas directa ou indirectamente relacionadas com a pandemia COVID-19 vieram alterar a prática dermatológica. O seu conhecimento contribui para a identificação de casos suspeitos de COVID-19, melhorar os cuidados em doentes com infecção conhecida, e alertar para a necessidade de ajustar os cuidados dermatológicos diários de toda a população, procurando simultaneamente prevenir dermatoses ocupacionais em profissionais na linha da frente no combate à pandemia.

Palavras-chave: COVID-19; Infecções por Coronavírus; Manifestações Cutâneas; SARS-CoV-2

Abstract

Several cutaneous manifestations have been described in association with infection by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). These include dermatoses observed in the context of COVID-19 infection, those secondary to its treatment and, in addition, skin changes related to the use of personal protective equipment and personal hygiene measures.

Dermatoses associated with SARS-CoV-2 can result from the direct action of the virus on the skin or indirect mechanisms of toxicity

1. Serviço de Dermatologia, Hospital Lusíadas Lisboa, Lisboa, Portugal.

Recebido/Received: 29/10/2020 • **Aceite/Accepted:** 30/10/2020 • **Publicado/Published:** 30/12/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Lusíadas Scientific Journal 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Lusíadas Scientific Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ORCID ID: 0000-0003-2521-2846

resulting from immunological phenomena, including the cytokine storm observed in the most severe cases. Its frequency (from 0.2 to 20.4% in the reported series) and chronology appears to be varied and, with some exceptions, in most cases it is difficult to establish a relationship between the cutaneous manifestation and the severity of the COVID-19 infection. The most common skin manifestations can be classified as exanthematic (papulo-vesicular eruption, morbilliform rash), of vascular pattern (chillblain-like, purpuric/petechial, livedoid lesions), urticarial and acro-papular eruption. In children, rare cases of pediatric multisystem inflammatory syndrome have been described. In a patient with COVID-19 and skin manifestations, one should also not exclude the possibility that they represent a skin reaction to one of the various drugs used in its treatment.

In the context of the pandemic and the frequent, or even continued, use of personal protective equipment and with the constant washing and disinfection of the hands, there is an increase in dermatoses (especially of the face and hands) not only in health professionals, but also in the general population. Mechanical or friction dermatoses, irritant and allergic contact dermatitis, xerosis and dyshidrotic eczema are some of the most common ones. Worsening of pre-existing dermatoses such as acne, rosacea, seborrheic dermatitis or eczemas already diagnosed, as well as their *de novo* appearance in individuals without previous pathology can also be observed.

As a whole, skin manifestations directly or indirectly related to the COVID-19 pandemic have changed the dermatological practice. Their knowledge contributes to the identification of suspected cases of COVID-19 and to improve care in patients with known infection. Finally, they alert to the need to adjust the daily dermatological care of the entire population, while seeking to prevent occupational dermatoses in frontline pandemic workers.

Keywords: Coronavirus Infections; COVID-19; SARS-CoV-2; Skin Manifestations

Introdução

A COVID-19 é uma doença altamente contagiosa do sistema respiratório causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que foi relatada pela primeira vez no dia 1 de Dezembro de 2019 em Wuhan na China. O surto de COVID-19 foi declarado uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde a 11 de Março de 2020.¹ O SARS-CoV-2 é transmitido pessoa-a-pessoa através de gotículas contendo vírus (transmissão directa) ou pelo contacto com superfícies ou objetos contaminados (transmissão indirecta). O período de incubação da infecção varia entre 2 e 14 dias.² Febre, tosse, odinofagia, dispneia, mialgias, náuseas, diarreia, disgeusia e anosmia foram reportados como sintomas comuns de COVID-19. Contudo, podem ocorrer disfunção orgânica, insuficiência respiratória e alterações da coagulação, que estão associados a pior prognóstico.³

Com o avolumar do número de casos, as especialidades médicas procuraram perceber os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e as manifestações específicas da infecção, construindo o conhecimento da nova doença. Na Dermatologia em concreto, as manifestações cutâneas que sugerem indícios de COVID-19 são de grande importância. Vários artigos documentaram queixas primárias ungueais, mucosas e cutâneas como sinais de apresentação inicial ou evolutiva de COVID-19. Erupções maculopapulares, urticariformes ou vasculopáticas foram apontadas como as alterações mucocutâneas mais comuns do novo vírus.⁴

Os equipamentos de protecção individual (EPI) e demais medidas de contenção da propagação do vírus são responsáveis por alterações cutâneas secundárias. Na sua maioria, as dermatoses

associadas aos EPI consistem em alterações cutâneas induzidas pela pressão, dermatites de contacto, prurido e escoriações, urticárias físicas e exacerbação de dermatoses pré-existentes. As medidas de higiene pessoal são responsáveis pelo aumento de queixas de xerose, prurido e dermatites de contacto.⁵

Muitos dos efeitos adversos relacionados com terapêuticas médicas têm uma tradução cutânea. A utilização de medicamentos em qualquer contexto pressupõe que os benefícios (evidências *in vitro*/clínicas) superam os riscos associados. A grande limitação na COVID-19 é a tendência destes agentes causarem toxicidade aguda, uma vez que os doentes são mais susceptíveis de ter um risco aumentado de reacções adversas e interações medicamentosas, podendo ocorrer em qualquer momento do curso da doença.⁶

Nesta revisão, iremos abordar os achados cutâneos observados na COVID-19, as alterações associadas ao seu tratamento e os problemas relacionados com EPI e medidas de higiene pessoal.

Manifestações cutâneas associadas à infecção por SARS-CoV-2

A incidência reportada de lesões cutâneas em contexto de infecção por SARS-CoV-2 varia entre os 0,2% e os 20,4%.^{7,8}

Foram descritas várias dermatoses associadas à doença. Na maior série publicada até à data (373 casos num estudo espanhol) foram identificados alguns padrões cutâneos distintos.⁴ Na Tabela 1 enunciamos a classificação que nos parece mais sistematizada

Tabela 1. Padrões de manifestações cutâneas associadas à COVID-19.

Padrão	Subtipo	Localização	Início	Idade	Sintomas
Exantemático	Pápulo-vesiculosa varicela-like	Tronco ± Membros	Precoce	Habitualmente adultos	Prurido
	Morbiliforme	Tronco Membros	Precoce	Adultos	Prurido
Vascular	Lesões perniose-like	Dedos	Tardio	Habitualmente crianças	Prurido
	Lesões petequiais/purpúricas	Tronco Regiões glúteas Membros	Variável	Adultos	Ardor
	Livedo	Membros	Síncrona	Adultos	Assintomático
Urticariforme	Placas urticariformes	Face Tronco Membros superiores	Precoce	Adultos	Prurido Febre
Acro-papuloso	Pápulas eritematosas	Membros	Tardio	Adultos	Prurido

no que diz respeito às características demográficas, localização e sintomatologia.⁹ As manifestações podem ser classificadas nos seguintes padrões: exantemático (erupção pápulo-vesiculosa, erupção morbiliforme), vascular (perniose-like, lesões purpúricas/petequiais, livedo), urticariforme e acro-papuloso.

A relação temporal entre as lesões cutâneas e os principais sintomas de COVID-19 foi também sublinhada na série espanhola: 5,9% dos casos tiveram lesões cutâneas antes dos principais sintomas, 56,8% com a doença e 37,3% depois dos principais sintomas.⁴ Numa revisão de 18 publicações, as lesões cutâneas foram observadas antes do aparecimento dos sintomas respiratórios ou do diagnóstico do COVID-19 em 12,5% (9/72) dos doentes.¹⁰ Por este motivo, especialmente em pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos com COVID-19, as manifestações cutâneas podem representar um indício importante do diagnóstico de COVID-19.^{4,10,11}

Existe controvérsia quanto à existência de correlação entre a extensão e a gravidade do envolvimento cutâneo e a gravidade da COVID-19.^{10,12-14} Não parece haver, no entanto, relação com o sexo dos doentes. Em geral, as lesões cutâneas são transitórias, remetendo espontaneamente em cerca de 10 dias.¹⁰

Padrão exantemático

Exantema pápulo-vesiculosa varicela-like

O exantema tipo varicela foi descrito como uma manifestação cutânea específica associada a COVID-19.^{4,15} É clinicamente caracterizado por lesões pápulo-vesiculosas monomórficas generalizadas. No estudo prospectivo de âmbito nacional realizado em Espanha, este padrão foi descrito em 9% dos 375 pacientes estudados⁴ e na revisão de 18 publicações foi encontrado em 34,7%.¹⁰ As lesões apareceram cerca de 3 dias depois do início dos sintomas e duraram uma mediana de 8 dias⁴; podem também ser encontradas na fase assintomática.¹⁰ Está associado a doença moderada, geralmente em doentes de meia-idade. O tronco é uma localização constante e o prurido é comum.

Exantema maculopapular (morbiliforme)

Um exantema maculopapular, também descrito como morbiliforme, que tem características clínicas em tudo sobreponíveis aos exantemas virais típicos, foi também descrito em doentes com COVID-19.^{16,17} Aparece simultaneamente com os restantes sintomas de infecção, tem uma duração curta (3-10 dias) e o prurido ocorre em metade dos casos; pode também surgir no período assintomático.^{10,18} Está associado a formas de doença mais grave em doentes idosos e já foi descrita em crianças.¹⁹ É a manifestação cutânea mais frequentemente associada à COVID-19, estando descritas prevalências entre 36,1% a 47%.^{4,10} Pode ter uma distribuição perifolicular e, ocasionalmente, ocorre descamação. A erupção eritematosa pode ser particularmente evidente nas superfícies de flexão dos membros superiores e nas pregas axilares.¹³ Faz diagnóstico diferencial com outras infecções virais e com toxidemias.¹⁰

Padrão vascular

Vários padrões vasculares cutâneos foram descritos associados à infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 1), parecendo haver uma correlação patológica com fenómenos trombóticos ou microtrombóticos.²⁰

O SARS-CoV-2 infecta o hospedeiro através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2, que é expresso em vários tecidos, incluindo em células endoteliais.²¹ O espectro das lesões vasculares pode resultar de vários mecanismos, por vezes sobrepostos, incluindo: acção directa do vírus nas células endoteliais; efeito indirecto resultante do desencadeamento de fenómenos imunológicos, incluindo de autoimunidade; lesão por resposta exagerada e descontrolada do hospedeiro que acompanha a conhecida "tempestade de citocinas".²² Qualquer que seja o mecanismo inicial, a disfunção microvascular consequente pode originar o aumento da vasoconstrição e isquémia de órgãos, inflamação e um estado de pró-coagulação adicional. Todavia, não é ainda claro se as lesões cutâneas

– como as de tipo perniose – se correlacionam com o envolvimento de órgãos internos.

Lesões perniose-like

Lesões pernióticas podem surgir nas extremidades, principalmente nos dedos dos pés e plantas. Incluem máculas e pápulas eritemato-violáceas, por vezes coalescentes, com possíveis vesículas, pústulas ou bolhas.^{4,23,24} Geralmente são assimétricas e acompanhadas de prurido e/ou dor.²⁵ Ocorrem frequentemente em doentes jovens sem sintomas sistêmicos ou com doença pouco grave.²⁶ Não existe habitualmente história de perniose ou de fenómeno de Raynaud. A erupção manifesta-se cerca de 10 dias depois do início da COVID-19^{4,25} e remite ao fim de 2-4 semanas sem qualquer tratamento.²⁴ Uma prevalência de 19% foi documentada na série espanhola.⁴

É importante sublinhar que os doentes com lesões com estas características têm uma baixa taxa de positividade para RT-PCR de SARS-CoV-2. Em estudos com crianças e adolescentes, são muito excepcionais os casos positivos: um em 19 pacientes²⁶ ou nenhum dos 19 doentes.²⁷ Esta observação poderá ser explicada pela eventual menor sensibilidade da RT-PCR para SARS-CoV-2 nos casos pediátricos ligeiros, possivelmente devido a uma baixa carga viral.²⁸ De qualquer forma, como as lesões perniose-like representam um evento tardio no curso da doença, a PCR pode já ser negativa quando avaliada. As lesões pernióticas são, ainda assim, consideradas como um potencial sinal de infecção em jovens.²⁷

Lesões petequiais/purpúricas

Foram descritos vários quadros de lesões purpúricas ou petequiais associados à infecção por SARS-CoV-2. Podem ocorrer ao longo de todo o curso da COVID-19. Manifestam-se no tronco, regiões glúteas e membros, geralmente em adultos, e podem cursar com sensação de ardor.⁹

Existem relatos dispersos que descrevem este padrão cutâneo: um doente com máculas petequiais, milimétricas, coalescentes em regiões flexurais²⁹; dois doentes com púrpura generalizada, o primeiro com um padrão retiforme e extensa inflamação glútea, o segundo com lesões menos marcadas mas mais evidentes no tronco, pernas e braços³⁰; dois doentes com púrpura que evoluiu para necrose³¹; um doente com púrpura dos membros inferiores como apresentação de púrpura trombocitopénica imune associada à COVID-19³²; um doente com máculas, petéquias e pápulas nas pregas popliteais, regiões glúteas e face anterior das coxas, poupando extremidades e mucosas.³³

Livedo

Lesões livedóides/necróticas podem também ocorrer ao longo de todo o curso da doença, predominando nos membros, em doentes mais velhos e com formas mais graves da doença. Na série espanhola,⁴ livedo e necrose foram encaradas como fazendo parte do mesmo padrão clínico, tendo sido encon-

trados em 6% dos doentes. De acordo com vários autores, as lesões podem ser atribuídas aos distúrbios da coagulação subjacentes à infecção.³⁴

As manifestações incluem pápulas purpúricas acrais com evolução para necrose, livedo reticular¹⁰ e isquémia acral (cianose dedos das mãos e dos pés, bolhas e gangrena). Neste último estudo citado, os 7 doentes com padrão de isquémia acral revelaram elevações significativas de D-dímeros, fibrinogénio e produtos da degradação do fibrinogénio (PDF); o tempo de protrombina era prolongado em 4 doentes. Os níveis de D-dímeros e PDF foram aumentando progressivamente à medida que a COVID-19 foi agravando e 4 doentes foram diagnosticados com coagulação intravascular disseminada. Cinco morreram após uma mediana de 12 dias de instalação da isquémia acral. Está descrito que a alteração de parâmetros de coagulação está associada a um pior prognóstico.³⁵

Síndrome inflamatória multissistémica pediátrica

Os dados disponíveis sugerem que as crianças COVID-19 são altamente resilientes e têm apenas doença respiratória ligeira.^{36,37} Num estudo com 171 crianças com COVID-19 confirmada revelou que apenas três casos exigiram internamento em cuidados intensivos, registando-se apenas uma morte.³⁸ No entanto, no início da pandemia, foram descritos alguns casos de crianças previamente saudáveis que apresentavam uma síndrome inflamatória grave com características semelhantes à doença de Kawasaki.³⁹ As crianças tinha febre persistente e vários outros sinais e sintomas que incluíam hipotensão, envolvimento de múltiplos órgãos (cardíaco, gastrointestinal, renal, hematológico, dermatológico e neurológico) e marcadores inflamatórios elevados. Os sintomas respiratórios não estavam presentes em todos os casos.

Um outro estudo descreveu 8 doentes pediátricos que apresentavam choque hiperinflamatório com envolvimento de múltiplos órgãos.⁴⁰ Especificamente, as crianças manifestavam febre alta, erupção cutânea, conjuntivite, edema periférico e sintomas gastrointestinais. Esta condição aguda foi então designada como síndrome inflamatória multissistémica pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2.⁴¹ À medida que outros casos foram sendo descritos mundialmente, a doença passou a ser designada como síndrome inflamatória multissistémica pediátrica (SIMP) pelo Centro para o Controle e Prevenção de Doenças norte-americano (CDC) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).^{42,43} A definição é baseada em 6 critérios principais: idade pediátrica, persistência de febre (igual ou superior a 38°C por 24 horas ou mais), presença de marcadores laboratoriais de inflamação (elevação de VS, PCR, fibrinogénio, procalcitonina, D-Dímeros, ferritina, desidrogenase láctica e IL-6; neutrofilia, linfocitopénia ou hipoalbuminémia), sinais ou sintomas de disfunção orgânica (cardíaca, renal, respiratória, hematológica, gastrointestinal, dermatológica ou neurológica), inexistência de um diagnóstico alternativo e uma relação tem-

poral com a infecção ou exposição a SAR-CoV-2.

Alguns autores defendem que, com base nestes dados, o atraso na identificação e tratamento desta entidade pode impactar o prognóstico de crianças com COVID-19.⁴⁴ Uma erupção eritematosa ou polimorfa, associada a mucosite, conjuntivite e eritema e edema e algias acrais evoluindo com descamação acral são alguns dos achados cutâneos desta síndrome inflamatória e multissistêmica.

Padrão urticariforme

As infecções bacterianas, parasitárias, fúngicas e virais são uma das causas comuns de urticária.⁴⁵ Também a infecção por SARS-CoV-2 parece ser um factor desencadeante deste padrão de reacção cutânea.⁴⁶ As prevalências reportadas das séries mais robustas variam entre 1,4% a 19%.^{44,47} A urticária surge no início dos sintomas sistémicos e não parece ter relação com a gravidade da doença. As lesões distribuem-se predominantemente no tronco e na face, resolvem em poucos dias e o prurido associado é ligeiro.⁴⁶ Neste contexto, durante a pandemia, os doentes com urticária deverão ser cuidadosamente avaliados para a possibilidade de COVID-19.⁴⁸

Erupção acro-papulosa

Uma erupção papulosa acral pode ser a expressão de variadíssimas doenças virais clássicas.⁴⁹ Foi recentemente descrito um caso de COVID-19 associado ao desenvolvimento de pápulas pruriginosas eritemato-amareladas nos pés 13 dias depois da confirmação da doença e sem associação medicamentosa. Apesar do tratamento com dermatocorticóides, as lesões confluíram em placas eritematosas, sempre pruriginosas.¹⁴ Estas lesões, por não se integrarem nos padrões já descritos (exantemático, vascular ou urticariforme) e por serem análogas a manifestações de outras doenças virais, foram sugeridas como um padrão separado para esta doença.⁹ Os mecanismos imunopatológicos propostos para as erupções papulosas associadas a vírus incluem a formação de complexos imunes ou reacções de hipersensibilidade tardia,⁴⁹ e é plausível que mecanismos semelhantes também possam ocorrer nas erupções acro-papulosas associadas à COVID-19.¹⁴

Manifestações cutâneas associadas ao tratamento da COVID-19

Os agentes terapêuticos utilizados no tratamento da COVID-19 podem também desencadear reacções cutâneas. Nos casos de doença confirmada que curse com lesões cutâneas, as toxidermias deverão ser consideradas no diagnóstico diferencial. Elencamos de seguida os principais fármacos.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um agente antimalárico com atividade anti-inflamatória e imunomoduladora. Apesar dos resultados inconclusivos e das interrogações suscitadas pelo risco de disritmia cardíaca provocada pelo aumento da duração do intervalo QT, é usada frequentemente para tratamento da COVID-19.⁶ Numa revisão recente sobre o perfil de segurança do fármaco, foram identificados 689 casos num total de 3579 doentes tratados.⁵⁰ Os padrões de reacção mais frequentes foram a erupção maculopapular, erupções eczematiformes e urticariformes. Habitualmente a erupção maculopapular é acompanhada de prurido, tende a surgir 2 semanas depois do início do fármaco e pode motivar a interrupção do tratamento. São também muito comuns as exacerbações de psoríase que podem assumir formas atípicas. Em menor frequência, pode ocorrer hiperpigmentação (a longo prazo), descoloração capilar, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN) e pustulose exantemática aguda generalizada.⁵¹ Como existem indivíduos não infectados que estão auto-medicados com hidroxicloroquina sem indicação médica, o seu uso deverá ser questionado em doentes com lesões de pele no período pandémico.⁵²

Azitromicina

A azitromicina é outro fármaco amplamente usado em associação com a hidroxicloroquina em protocolos de tratamento COVID-19. Ainda que existam questões relativas à segurança cardiovascular da associação,⁵³ em monoterapia é geralmente considerado seguro.⁵⁴ Os raros efeitos adversos cutâneos são habitualmente ligeiros mas podem incluir eritema pigmentado fixo, síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), vasculite leucocitoclástica e síndromes de hipersensibilidade.⁵⁵

Favipiravir

O favipiravir é um análogo nucleósido utilizado como antivírico de largo espectro. Estão descritos como possíveis a erupção cutânea (0,5%-1%) e eczema e prurido (<0,5%) mas, no tratamento para a COVID-19, não foram observados efeitos adversos cutâneos.⁵⁶

Remdesivir

O remdesivir é um inibidor da RNA-polimerase viral com actividade documentada contra outros coronavírus e com resultados não conclusivos para o SARS-CoV-2.^{57,58} Um estudo descreveu reacções cutâneas em 7% do grupo remdesivir vs. 3% do grupo placebo de pacientes com COVID-19. Estas manifestações conduziram à descontinuação do medicamento em 2 casos (1%) de remdesivir.⁵⁸ Noutro estudo, foram identificadas erupções cutâneas em 4 de 61 doentes tratados.⁵⁹

Oseltamivir

O oseltamivir é um inibidor da neuraminidase, aprovado para o tratamento da gripe. No início da pandemia foi utilizado em muitos doentes, mas a investigação actual indica que o fármaco não é eficaz para o tratamento da COVID-19.^{6,60} Tem sido utilizado na co-infecção *influenza/SAR-CoV-2*. Raramente provoca efeitos adversos cutâneos, mas estão descritos SJS e TEN, especialmente em crianças.⁶¹

Lopinavir/ritonavir

A combinação lopinavir/ritonavir é um agente oral utilizado no tratamento de infecções por HIV, com actividade anti-proteásica. Foi usado no tratamento de outros coronavírus e está presentemente em investigação para a COVID-19.⁶² As reacções cutâneas estão entre as reacções adversas mais comuns de doentes tratados com esta associação. Segundo os estudos em HIV, ocorre erupção maculopapular em 5% dos adultos e 12% das crianças pouco depois do início da terapêutica e é habitualmente bem tolerada. Estão também descritos casos de SJS, edema periférico, alopecia areata, erupções liquenóide e urticariforme, prurido e lipodistrofia da face.⁶¹

Tocilizumab

Existem vários anticorpos monoclonais contra citocinas que estão potencialmente envolvidas na “tempestade de citocinas” que desencadeia o dano imunológico conducente à falência de órgãos na COVID-19.⁶³ A IL-6 aparenta ser um elemento fulcral na disfunção da inflamação.⁶⁴ Por este motivo, o tocilizumab, um anticorpo humanizado dirigido contra a IL-6, tem sido estudado para reduzir o impacto dessa fase da doença.^{65,66} As reacções cutâneas adversas mais comuns ao tocilizumab são erupção maculopapular, urticária e celulite.⁶⁷ Foram também reportadas fasceíte necrotizante, sarcoidose cutânea e erupções pustulosas.⁶¹ Embora não seja muito frequente, o risco aumentado de infecções cutâneas associadas aos bloqueadores da IL-6 deve ser sempre considerado, uma vez que a celulite e a fasceíte necrotizante são situações potencialmente fatais que devem ser identificadas e tratadas prontamente.

Anti-TNFa

Níveis séricos aumentados de TNFa podem ser encontrados nos casos mais graves de COVID-19. Por este motivo, pensa-se que os biológicos anti-TNFa podem ter utilidade no tratamento destes doentes, estando em curso um ensaio com adalimumab.⁶⁸ Os efeitos adversos cutâneos destes fármacos são conhecidos e incluem, para além das reacções locais no local de administração ou das reacções infusionais, quadros de psoríase ou erupções psoriasiformes, lúpus induzido por fármaco, vasculites, uveítes, erupções eczematiformes, liquenóides ou reacções granulomatosas.⁶⁸

Imunoglobulina humana endovenosa

A infusão de imunoglobulina obtida de doentes recuperados de infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido pontualmente usada em casos graves.⁶⁹ A administração endovenosa de imunoglobulina humana pode ser responsável por quadros de anafilaxia, vasculite, urticária, eczema, doença do soro, erupção maculopapular, eritema multiforme, entre outros.

Corticosteróides sistémicos

Os corticosteróides sistémicos, designadamente a dexametasona, parecem reduzir a mortalidade em doentes COVID-19 com síndrome de dificuldade respiratória aguda.^{6,63,70} Parece ser particularmente útil em doentes que carecem de suporte ventilatório mecânico ou de oxigenoterapia.⁷⁰ As reacções cutâneas adversas mais comuns são habitualmente tardias e incluem atrofia cutânea, hipertricose, deflúvio, estrias, púrpura e telangiectasia; existe ainda o risco de infecções cutâneas (foliculites, candidíase, celulite ou *herpes zoster*), de erupção acneiforme e de rosácea cortisónica.⁶¹ De notar que as alterações vasculares associadas ao uso de corticosteróides, particularmente em doentes idosos, podem ser semelhantes aos padrões vasculares da COVID-19.⁴

Manifestações cutâneas relacionadas com equipamentos de protecção individual e medidas de higiene pessoal

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por gotículas através de contactos próximos mas foi também descrita a transmissão por contacto com superfícies contaminadas.⁷¹ A relevância clínica deste tipo de transmissão é difícil de interpretar sem o conhecimento da quantidade mínima de partículas virais que possam ser infecciosas. A carga viral parece persistir em níveis mais significativos e durante mais tempo em materiais impermeáveis, como aço inoxidável e plástico, do que em materiais permeáveis, como o cartão. No entanto, acredita-se que a quantidade de partículas virais detectada em superfícies decaia rapidamente em 48 a 72 horas.⁷²

Também por isso, foram globalmente reforçados todos os gestos de limpeza e higienização pessoal, como as lavagens repetidas das mãos e o uso frequente de desinfectantes. Estes procedimentos são particularmente importantes nos profissionais de saúde, em que é de primordial importância garantir e manter a pele limpa, esterilizada e protegida durante o combate à pandemia. A autoprotecção da equipa médica com a utilização de EPI como máscaras, luvas, óculos, viseiras, aventais

e batas passou a ser uma constante. As medidas de higiene e desinfecção pessoal associadas à utilização contínua de EPI prejudica continuamente a integridade da pele e conduz a potencial compromisso na sua função barreira. Estas alterações deverão ser encaradas de forma séria, uma vez que a integridade da barreira cutânea é fundamental para prevenir a disseminação viral, barreira essa que constitui a primeira linha de defesa do corpo humano a agressões externas.⁷³

Problemas de pele relacionados com medidas de higiene pessoal e EPI foram mais frequentemente observados nas mãos (15%-85%) e na face (12%-87%). Foram menos frequentes nas pernas, tronco e restante tegumento cutâneo. À medida que aumenta a frequência das medidas de higiene e aumenta o tempo de uso dos equipamentos (em horas e dias), a incidência de lesões cutâneas aumenta. Os níveis de protecção dos EPI (EPI nível 1 *versus* EPI níveis 2 e 3) podem fazer aumentar até 10 vezes a incidência de eritema, pápulas/edema, exsudação/crostras, lesões de coceira, fissura, liquenificação e bolhas.⁷⁴

Lesões de pressão

A utilização contínua de máscaras, óculos e viseiras pode agredir as regiões geniana, frontal, nasal e peri-auricular, o que facilmente provoca lesões mecânicas na pele como maceração, abrasão, erosão e equimose. Num inquérito a 404 profissionais de saúde, 49% reportaram reacções cutâneas relacionadas com o uso de máscaras, cerca de metade devida aos elásticos; 8,9% dos profissionais foram obrigados a retirar as máscaras por não as tolerarem. O mesmo estudo identificou indentação facial pelo uso destes dispositivos de protecção, a maioria de gravidade leve ou moderada e com regressão espontânea.⁷⁵ Um outro trabalho revelou que a utilização de óculos de protecção durante mais de 6 horas desencadeou lesões na pirâmide nasal em 87,9% de profissionais de saúde.⁷⁶

Dermite de contacto

Máscaras

A dermite de contacto é um problema comum com a utilização de EPI. Com as máscaras, as lesões de eczema geralmente ocorrem no nariz e região geniana.⁷⁷ As FFP2 e as máscaras cirúrgicas desencadeiam mais frequentemente dermatites de contacto irritativas (DCI); contudo, por conterem *clips* metálicos, elásticos, adesivos, formaldeído e outros conservantes, podem ocorrer dermatites de contacto alérgicas (DCA).^{78,79} A fricção, o calor e a humidade da respiração podem agravar a dermatose. A disfunção da barreira cutânea e o desequilíbrio da microbiota cutânea tornam a pele mais vulnerável aos efeitos secundários da máscara.⁸⁰

Batas

As batas, aventais e fatos de circulação podem causar aumento de temperatura corporal e desidratação.⁸¹ Reacções cutâneas

devido a roupa, que são feitas de tecidos naturais e sintéticos, são raras. Contudo, aditivos químicos e corantes de fibras podem ser o motivo de DCI e DCA, desenvolvendo-se principalmente nos locais onde aderem firmemente à pele.⁸² Também a fricção, a humidade e o calor dessas regiões podem explicar o agravamento e localização destas condições.⁸³

Mãos

A higiene adequada das mãos é uma medida preventiva preconizada para reduzir a taxa de propagação do SARS-CoV-2.⁷⁶ Contudo, o uso excessivo de desinfetantes e as lavagens frequentes podem desencadear eczema das mãos devido à ruptura da função barreira da pele.⁸⁴ Um estudo chinês mostrou que 66,1% dos profissionais de saúde lavavam as mãos mais de 10 vezes por dia, mas que apenas 22,1% aplicava um emoliente depois disso; revelou que a prevalência de eczema das mãos se situava nos 74,5%.⁷⁶ Este procedimento leva à redução gradual dos lípidos superficiais, o que permite o acesso mais profundo dos detergentes nas camadas superficiais da pele e conseqüentemente a uma maior agressão externa e maior risco de desenvolvimento de eczema.⁸⁴ Esse mesmo estudo refere que o número de vezes que se higienizam as mãos contribui mais para o risco de dermite de contacto do que a utilização de luvas, independentemente da duração de utilização (mais ou menos de 6 horas).⁷⁶ Ainda assim, o uso prolongado de luvas pode levar à hidratação excessiva do estrato córneo, o que pode, por sua vez, causar maceração e erosão, expondo a pele a um risco acrescido de dermite de contacto causada pelos materiais químicos nas luvas de látex. Para além disso, a pele fica mais vulnerável a infecções secundárias.⁸⁵

De sublinhar que a maioria das dermatites de contacto ocupacionais são de causa irritativa (80%) e não alérgica, sendo as mãos a localização mais habitualmente envolvida.⁸⁶ As DCI são dependentes da concentração, duração e intensidade de exposição à substância irritativa e não têm nenhum mecanismo alérgico associado. Os profissionais de saúde são um dos grupos de maior risco, com uma prevalência estimada de 30%.⁸⁷ Os agentes irritativos mais reportados incluem iodóforos, antisépticos (cloroxidina, cloroxilenol, triclosan), detergentes, produtos à base de álcool e outros aditivos de produtos de limpeza das mãos.

Nas DCA é necessária uma sensibilização prévia a um alérgico específico, seguido de uma estimulação da resposta inflamatória após nova exposição ao referido alérgico. Há uma variedade de componentes de higiene das mãos descritos como causadores de DCA que incluem conservantes, surfactantes, agentes antimicrobianos, fragrâncias.⁸⁸ A maioria dos estabelecimentos de saúde usa actualmente luvas de nitrilo para evitar a sensibilização ao látex.⁸⁹

O problema das dermatites de contacto das mãos não se esgota nos profissionais de saúde. De facto, um estudo dinamarquês revelou um alarmante aumento de incidência de eczema das mãos em crianças pouco depois da reabertura das escolas.

As recomendações das autoridades sanitárias sobre a higienização das mãos publicadas no período do confinamento incluíam a lavagem das mãos durante 45 a 60 segundos com água e sabão pelo menos de 2 em 2 horas e especificamente na chegada à escola, antes e depois das refeições, depois de uma ida à casa de banho, depois de tossir ou espirrar e sempre que as mãos se encontrassem visivelmente sujas. De 25.672 crianças dos 5 aos 13 anos que não sofriam de eczema antes da reabertura das escolas, 40,9% desenvolveram eczema das mãos; 62,3% desenvolveram-no nos primeiros 3 dias de escola. Este risco foi significativamente superior em raparigas, crianças com dermatite atópica e crianças mais novas, e aumentava com o número de lavagens. Os autores alertam para o risco de dermatites de contacto irritativas crónicas e desconhecem se este regime intensivo de higienização das mãos contribuiu para a prevenção de transmissão nesse grupo.⁹⁰

O grande receio desta condição é que a disrupção da barreira cutânea possa criar uma porta de entrada para a COVID-19, uma vez que o receptor para o SARS-CoV-2 (enzima conversora da angiotensina 2) está presente em grandes quantidades nos vasos sanguíneos da pele, camada basal da epiderme, folículos pilosos e epitélio glandular sudoríparo.^{91,92}

Prurido

O prurido é uma queixa frequente e decorrente da utilização de EPI. A incidência aumenta com o tempo de utilização – ao fim de 3 dias, 79% dos profissionais de saúde reportaram prurido em algum grau – e com o nível de protecção – nível 1: 15%, nível 2 e 3: 85%.⁷⁴ A máscara condiciona prurido entre 15% a 51% dos utilizadores.^{75,79}

Exacerbação de dermatoses pré-existentes

As máscaras FFP2 são habitualmente feitas de polipropileno processado por uma tecnologia não tecida que aumenta a densidade e a função de filtração, devendo ajustar-se firmemente à face para serem eficazes. Um estudo revelou que, dos profissionais de saúde que usava este tipo de máscaras uma média de 8 horas por dia durante 8 meses, 57% reportou acne.⁷⁹ Os autores avançam que esta observação poderá prender-se com o microclima quente e húmido que é criado e com a oclusão dos ductos pilossebáceos devido à pressão local na pele com a máscara bem ajustada. As FFP2 são também responsáveis pela exacerbação de outras dermatoses inflamatórias faciais, como sejam a dermatite seborreica e a rosácea.⁷⁵

A desinfecção frequente das mãos e o uso de luvas de látex podem desencadear eczema desidrótico, com o aparecimento de vesículas e prurido predominantemente nas mãos. O uso prolongado de roupas de protecção, promotoras de oclusão e de aumento de sudorese, pode predispor ao desenvolvimento de foliculites e, nos pés, ao aumento de infecções fúngicas.⁹³

Conclusão

A pandemia de COVID-19 em curso teve e está a ter um significativo impacto à escala global, de natureza pessoal, social e económico-financeira. A pandemia grassa num ecossistema global e globalizado onde as dúvidas, incertezas, inquietação e alarme públicos se disseminam a uma velocidade superior à da própria pandemia.

Os pressupostos garantidos de liberdade e autonomia individual, de reunião e de circulação foram comprometidos, numa clara subordinação dos direitos individuais aos ditames impostos pela preservação da saúde pública. O próprio exercício médico, assente numa filosofia de humanismo liberal sofreu alterações: o encontro presencial entre o doente e o seu médico – aspecto fulcral para uma efectiva e proclamada relação médico-doente – ficou condicionada, transformada em contacto virtual através de interfaces tecnológicas variadas. Por outro lado, e em função do impacto mediático da pandemia e do imperativo político de salvaguardar a todo o custo a capacidade de assegurar o acesso de todos os doentes COVID-19 aos cuidados de saúde, o direito ao acesso de doentes com outras morbilidades ficou limitado, em grau e em extensão que falta avaliar.

Porém, os avanços científicos e tecnológicos testemunhados no último decénio permitiram avançar rapidamente na identificação, compreensão da doença, modos e vias de transmissão, mecanismos fisiopatológicos envolvidos e potenciais novos tratamentos e vacinas. Tais avanços, concretizados ou em via de concretização em tempo verdadeiramente record – impensável à luz do que ocorreu nas grandes pandemias do passado – não permitiram, no entanto, e por ora, tranquilizar as expectativas ou aplacar os temores de todos, persistindo, no geral, significativa percepção de consternação e alarme à escala global.

É, pois, neste contexto global que as diversas manifestações clínicas da doença, a fisiopatologia subjacente e o seu significado clínico – diagnóstico, prognóstico e terapêutico – vêm ganhando notoriedade e importância crescentes. O artigo visa compilar de forma concisa e relevante os dados actuais da literatura numa perspectiva médica geral com reforçado enfoque dermatológico.

Nas manifestações clínicas associadas directamente à infecção, são descritas as suas variadas morfologias, com particularidades decorrentes da cronologia da sua expressão. São particularmente salientados a maior prevalência de erupções maculopapulares, o peculiar e controverso quadro, *perniose-like* e identificado como COVID *toes*; o valor prognóstico vital negativo associado às manifestações livedóides e petequiais purpúricas com evolução isquémica/necrótica e a grave síndrome inflamatória multissistémica pediátrica com similitudes com a doença de Kawasaki, mas dela diferindo em características epidemiológicas, clínicas e evolutivas.

No plano do diagnóstico, são abordados os problemas inerentes à identificação do carácter específico das manifestações clínicas, em função da variada sensibilidade do teste diagnóstico de referência – RT-PCR – nas diversas fases cronológicas da doença. De facto, nas grandes séries, muitos dos diagnósticos de dermatoses associadas à COVID-19 assentam, perante a negatividade do teste molecular, na valorização de critérios clínicos, epidemiológicos ou serodiagnósticos. O recurso crescente à imunocitoquímica e aos testes moleculares nos tecidos colhidos para estudo histopatológico poderá, no futuro, contribuir para atestar a natureza específica, viral das manifestações cutâneas descritas ou, pelo contrário, confirmar a sua natureza reaccional, decorrente das alterações imunológicas e da coagulação suscitadas pela interacção do SARS-CoV-2 com o organismo.

No que diz respeito ao tratamento, são revistos os principais fármacos que vêm sendo incorporados nos esquemas terapêuticos em curso. O seu perfil de segurança, em particular o potencial de toxidermias diversificadas é salientado, tendo em conta naturalmente que há que manter um elevado índice de suspeição para permitir diagnosticar erupções medicamentosas no contexto da COVID-19. A sua gravidade nos casos específicos da doença do soro e reacções de hipersensibilidade, bem como das síndromes de Stevens-Johnson, de DRESS, de TEN não foram esquecidos, pelo que acrescentam pejorativamente no prognóstico, já reservado, destes doentes graves.

São salientados os aspectos clínicos que relevam da exposição dos profissionais de saúde a práticas impostas pela higienização cutânea e pelo uso de EPI. Dermatoses mecânicas, friccionais, dermatites de contacto alérgica ou irritativa ocorrem neste contexto, sendo causa frequente de mal-estar e mesmo de incapacidade laboral. De igual modo, são elencadas as dermatoses inflamatórias crónicas susceptíveis de agravamento, em particular a rosácea, a acne, a dermite seborreica e atópica e o eczema das mãos, traumático ou desidrótico. A especialidade apoiou, tratando os profissionais de saúde afectados e também contribuiu, difundindo junto dos restantes profissionais e da população em geral, conselhos, regras, procedimentos e recomendações para prevenir quer o aparecimento de dermatoses *de novo*, quer o agravamento de condições patológicas prévias.

Globalmente, a resposta dada pelos profissionais de saúde vem sendo reconhecida como meritória pelo profissionalismo, abnegação e capacidade de sacrifício demonstrados. Em particular, os profissionais da “linha da frente”, expostos a riscos e sacrifícios pessoais evidentes, têm tido um apoio e reconhecimento efectivo por parte da população e dos restantes profissionais de saúde. Não sendo uma especialidade conotada com a “linha da frente”, a Dermatovenereologia não constituiu, no entanto, excepção a esta regra. Para além do envolvimento directo dos mais jovens, reforçando as equipas de triagem, de urgência e no apoio às estações móveis de colheita de espécí-

mes para RT-PCR, a Dermatologia tem cooperado no diagnóstico e orientação terapêutica de múltiplos e variados quadros dermatológicos, uns de expressão da infecção, outros de distinta natureza, incluindo toxidermias.

Não estranha que assim seja! Não só é a pele o maior órgão de interface do organismo, traduzindo uma área de choque com o meio externo, como é um “espelho” que permite avaliar, compreender e diagnosticar a “realidade interna”. Assim é no que concerne a expressão de doenças virais, de reacções adversas a fármacos, distúrbios imunitários, da coagulação e de variadas falências orgânicas. Adicionalmente, é órgão rico em receptores ACE 2 – a porta de entrada celular para a invasão viral – facto que permite sugerir a existência de uma relação etiológica mais próxima com as manifestações dermatológicas da doença.

Muito, de facto, permanece por esclarecer, mas a vitalidade da especialidade, com o recurso a novas tecnologias e a uma consolidada praxis clínica apoiada num método dermatológico rigoroso, permitirá acrescentar valor ao almejado controlo da pandemia.

Nota: Por decisão do autor, este artigo não foi redigido de acordo com os termos no novo Acordo Ortográfico.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382:760-2. doi:10.1056/NEJMe2001126.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25:278-80. doi:10.1111/tmi.13383.
3. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:552-5. doi:10.1002/jmv.25728.
4. 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. *Br J Dermatol.* 2020;183:71-7. doi:10.1111/bjd.19163.
5. Rangel LK, Cohen DE. A Different Type of Second Wave: A Predicted Increase in Personal Protective Equipment-Related Allergic Contact Der-

- matitis as a Result of Coronavirus Disease 2019. *Dermat contact, atopic, Occup drug.* 2020;31:e54-e55. doi:10.1097/DER.0000000000000650.
6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323:1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019.
 7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
 8. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387.
 9. Gisondi P, Plasero S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 (in press). doi:10.1111/jdv.16774.
 10. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98:75-81. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.04.011.
 11. Marzano A V, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183:431-42. doi:10.1111/bjd.19264.
 12. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitit V. COVID-19 and Cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e246. doi:10.1111/jdv.16483.
 13. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e246-e247. doi:10.1111/jdv.16471.
 14. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e250-e251. doi:10.1111/jdv.16474.
 15. Marzano AV, Genovese G, Tavecchio S, Germiniasi F, Fanoni D, Caproni M, et al. Clinical and immunopathological features of idiopathic cutaneous IgM/IgG vasculitis versus idiopathic skin-limited IgA vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 (in press). doi:10.1016/j.jaad.2020.04.060.
 16. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo ME, et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 (in press). doi:10.1111/jdv.16631.
 17. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambrin A, Marchesiello A, Michelini S, et al. A late-onset widespread skin rash in a previous COVID-19-infected patient: viral or multidrug effect? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 (in press). doi:10.1111/jdv.16633.
 18. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00124. doi:10.2340/00015555-3490.
 19. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An Pediatr.* 2020;92:374-5. doi:10.1016/j.anpede.2020.04.002
 20. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e536-e537. doi:10.1111/jdv.16663.
 21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 22. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020;181:905-913.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004.
 23. Torres-Navarro I, Abril-Pérez C, Roca-Ginés J, Sánchez-Arráez J, Botella-Estrada R, Évole-Buselli M. Comment on "Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East": pernio unrelated to COVID-19. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:752-4. doi:10.1111/ced.14255.
 24. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e346-e347. doi:10.1111/jdv.16533.
 25. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e291-e293. doi:10.1111/jdv.16526.
 26. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:406-11. doi:10.1111/pde.14215.
 27. López-Robles J, de la Hera I, Pardo-Sánchez J, Ruiz-Martínez J, Cutillas-Marco E. Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol.* 2020 (in press). doi:10.1111/ced.14275.
 28. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otho E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020 (in press). doi:10.1001/jama-pediatrics.2020.1346.
 29. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto 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:e141-e142. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.016.
 30. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007.
 31. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 (in press). doi:10.1111/jdv.16544.
 32. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e43. doi:10.1056/NEJMc2010472.
 33. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA dermatology.* 2020;156:820-2. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1741.
 34. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018.
 35. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768
 36. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174:882-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
 37. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-95. doi:10.1111/apa.15270.
 38. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-5. doi:10.1056/NEJMc2005073.
 39. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1741-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
 40. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 41. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324:259-69. doi:10.1001/jama.2020.10369.

42. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Han00432 @ Emergency.Cdc.Gov. [accessed September 2020] Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
43. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 @ www.who.int. [accessed September 2020] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
44. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? *Cureus*. 2020;12:e9515. doi:10.7759/cureus.9515.
45. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, asthma, Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2009;5:10. doi:10.1186/1710-1492-5-10.
46. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e244-e245. doi:10.1111/jdv.16472.
47. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730-41. doi:10.1111/all.14238.
48. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther*. 2020:e13696. doi:10.1111/dth.13696.
49. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrelo A. Viral exanthems in children: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37:213-26. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.009.
50. Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:563-78. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.024.
51. Sachdeva M, Mufti A, Maliyar K, Lytvyn Y, Yeung J. Hydroxychloroquine effects on psoriasis: A systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:579-86. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.074.
52. Carafoli E. Chloroquine and hydroxychloroquine in the prophylaxis and therapy of COVID-19 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.bbrc.2020.09.128.
53. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MT, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. 2020:2020.04.08.20054551. doi:10.1101/2020.04.08.20054551.
54. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
55. Shafer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. *Pharm*. 2019;7. doi:10.3390/pharmacy7030135.
56. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.eng.2020.03.007.
57. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi:10.1056/NEJMoa2007764.
58. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
59. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327-36. doi:10.1056/NEJMoa2007016.
60. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol*. 2020;886:173451. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173451.
61. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.jaad.2020.08.006.
62. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020;92:556-63. doi:10.1002/jmv.25729.
63. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
65. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92:814-8. doi:10.1002/jmv.25801.
66. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970-5. doi:10.1073/pnas.2005615117.
67. Kremer JM, Blanco R, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM, et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:625-33.
68. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21. doi:10.3390/ijms21072657.
69. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa102. doi:10.1093/ofid/ofaa102.
70. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi:10.1056/NEJMoa2021436.
71. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839.
72. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-7. doi:10.1056/NEJMoa2004973.
73. Tonicic RJ, Jakasa I, Hadzavdic SL, Goorden SM, Vlught KJ, Stet FS, et al. Altered Levels of Sphingosine, Sphinganine and Their Ceramides in Atopic Dermatitis Are Related to Skin Barrier Function, Disease Severity and Local Cytokine Milieu. *Int J Mol Sci*. 2020;21 (in press). doi:10.3390/ijms21061958.
74. Pei S, Xue Y, Zhao S, Alexander N, Mohamad G, Chen X, et al. Occupational skin conditions on the front line: a survey among 484 Chinese healthcare professionals caring for Covid-19 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e354-e357. doi:10.1111/jdv.16570.
75. Zuo Y, Hua W, Luo Y, Li L. Skin reactions of N95 masks and medial masks among health-care personnel: A self-report questionnaire survey in China. *Contact Dermatitis*. 2020;83:145-7. doi:10.1111/cod.13555.
76. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1215-6. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.014.
77. Balato A, Ayala F, Bruze M, Crepy MN, Gonçalves M, Johansen J, et al. European Task Force on Contact Dermatitis statement on coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak and the risk of adverse cutaneous reactions.

- J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e353-e354. doi:10.1111/jdv.16557.
78. Donovan J, Kudla I, Holness LD, Skotnicki-Grant S, Nethercott JR. Skin Reactions Following Use of N95 Facial Masks. *Dermatitis*. 2007;18 (in press).
79. Foo CC, Goon AT, Leow YH, Goh CL. Adverse skin reactions to personal protective equipment against severe acute respiratory syndrome--a descriptive study in Singapore. *Contact Dermatitis*. 2006;55:291-4. doi:10.1111/j.1600-0536.2006.00953.x.
80. Donovan J, Skotnicki-Grant S. Allergic Contact Dermatitis from Formaldehyde Textile Resins in Surgical Uniforms and Nonwoven Textile Masks. *Dermatitis*. 2007;18:40-4. doi: 10.2310/6620.2007.05003.
81. Den Boon S, Vallenas C, Ferri M, Norris SL. Incorporating health workers' perspectives into a WHO guideline on personal protective equipment developed during an Ebola virus disease outbreak. *F1000Research*. 2018;7:45. doi:10.12688/f1000research.12922.2.
82. Fowler JF. Formaldehyde as a textile allergen. *Curr Probl Dermatol*. 2003;31:156-65. doi:10.1159/000072245.
83. Gheisari M, Araghi F, Moravvej H, Tabary M, Dadkhahfar S. Skin reactions to non-glove personal protective equipment: an emerging issue in the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e297-e298. doi:10.1111/jdv.16492.
84. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: WHO; 2009.
85. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020:e13310. doi:10.1111/dth.13310.
86. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27:909-14. doi:10.1111/exd.13704.
87. Kadivar S, Belsito DV. Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. *Dermat contact, atopic, Occup drug*. 2015;26:177-83. doi:10.1097/DER.0000000000000124.
88. Voller LM, Schlarbaum JP, Hylwa SA. Allergenic Ingredients in Health Care Hand Sanitizers in the United States. *Dermatitis*. 2020 (in press). doi: 10.1097/DER.0000000000000567.
89. Rowley K, Ajami D, Gervais D, Mooney L, Belote A, Kudla I, et al. Glove Use and Glove Education in Workers with Hand Dermatitis. *Dermatitis*. 2016;27:30-2. doi: 10.1097/DER.0000000000000155.
90. Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. High incidence of hand eczema in Danish schoolchildren following intensive hand hygiene during the COVID-19 pandemic: a nationwide questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2020 (in press). doi:10.1111/bjd.19413.
91. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi:10.1002/path.1570.
92. 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. *J Invest Dermatol*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.jid.2020.05.087.
93. Zhang B, Zhai R, Ma L. 2019 novel coronavirus disease epidemic: skin protection for healthcare workers must not be ignored. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 (in press). doi:10.1111/jdv.16573.