



BEATRIZ REGINA LIMA DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA COVID-19

BRASÍLIA-DF, 2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BEATRIZ REGINA LIMA DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA COVID-19

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a Dr^a Paula Elaine Diniz dos Reis

BRASÍLIA-DF

2024

BEATRIZ REGINA LIMA DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA COVID-19

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 05 de novembro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dr^ª Paula Elaine Diniz dos Reis (Presidente)

Universidade de Brasília (UnB)

Prof^ª Dr^ª Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Universidade de São Paulo (USP)

Dr^ª Ana Gabriela Costa Normando

Ministério da Saúde (MS)

Prof^ª Dr^ª Eliete Neves da Silva Guerra

Universidade de Brasília (UnB)

Prof^ª Dr^ª Elaine Barros Ferreira (Suplente)

Universidade de Brasília (UnB)

*Dedico este trabalho à todas as famílias e pessoas
que perderam entes queridos para a COVID-19.*

AGRADECIMENTOS

A nossa vida em sociedade se baseia na construção de relações e como essas relações se dão ao longo do tempo. A contribuição de cada pessoa na minha trajetória, mesmo que tenha um enfoque maior na construção desta tese, vai muito além do que “apenas trabalho”. Por isso, peço licença poética para fugir um pouco dos padrões de agradecimentos. De fato, seria humanamente impossível ressaltar a importância que cada uma das pessoas e agências de fomento, que serão citadas aqui, tiveram na minha formação, não só como pesquisadora, mas, principalmente, como pessoa.

Começo agradecendo a Deus pelas oportunidades que tive até aqui e pelas portas que foram abertas para que a minha formação enquanto pesquisadora deixasse de ser apenas um sonho e se tornasse real. Agradeço também por todas as dificuldades, limitações e frustrações no processo. Foram cada uma delas que me fizeram enxergar a potencialidade de me superar em cada etapa. Ele não me desampara e não me abandona, mesmo quando tudo não acontece como espero. Assim, tenho aprendido constantemente a fazer, ser e oferecer o melhor que posso.

E, por falar em fazer o melhor que posso, sobre dedicação e sacrifícios, agradeço aos meus pais, Maria do Socorro F. de Lima e João J. de Aguiar, por todo o apoio, paciência e compreensão nesses anos da minha formação. Por me permitirem viver as oportunidades que me foram dadas e realizar os meus sonhos, mesmo quando necessitavam de ajuda e sem entender bem o que eu estava fazendo. Por vibrarem comigo em cada pequena conquista. Por reconhecerem a educação como uma forma de mudarmos a nossa realidade social. Por se esforçarem tanto, dia após dia, em um trabalho árduo e exaustivo para dar a oportunidade de eu e minha irmã nos formarmos em uma Universidade pública. Vocês não puderam ter a oportunidade de investir em educação por terem que trabalhar muito cedo para ter condições mínimas de subsistência, mas nunca deixaram que essa realidade se perpetuasse para as suas filhas. Essa conquista é inteiramente de vocês e espero retribuir cada suor e lágrimas derramadas para que tivéssemos a oportunidade de estudar.

A minha irmã, Bárbara Lima de Aguiar, agradeço por todo o apoio e parceria no processo. Por ter estado ao meu lado e, mesmo com as desavenças e a distância de morar em outro estado, ser presente. Ressalto aqui para que você sempre acredite que é capaz de conquistar todos os seus sonhos. Que a sua força de vontade nunca se apague e que você possa

vencer cada obstáculo que vier a aparecer. Eu e nossos pais estaremos sempre aqui torcendo pelo seu sucesso e te ajudando no que precisar.

Agradeço também à pessoa que fez com que todos esses sonhos se materializassem em oportunidades reais: à minha querida orientadora, Profª Drª Paula Elaine Dini dos Reis, que me acolheu e enxergou potencial em mim quando nem eu enxergava. Eu dizia que meu amor pela oncologia vinha de sua inspiração, mas vai muito além disso. Você me ensinou a ser não só uma pesquisadora com grande responsabilidade ética, mas uma profissional extremamente dedicada e humana, que coloca sempre a necessidade do outro a frente. Isso faz com que a senhora seja inspiração não só para mim, mas para todos os alunos que têm a mínima oportunidade de lhe conhecer. Agradeço por todo o incentivo, ensinamentos e conselhos. Por me formar enquanto enfermeira e pesquisadora. Por me acalmar e me mostrar o quanto cresci nesse processo. Por me ensinar a andar com minhas próprias pernas e, ainda assim, me acolher para me mostrar o melhor caminho quando insisto em ter medo de novos projetos. Espero, algum dia, retribuir, não só para a senhora, mas para outros alunos, tudo que a senhora fez e faz por mim.

Agradeço à professora Drª Elaine Barros Ferreira, que, além de me incentivar em todas as conquistas, vive todas elas junto comigo. Que me acompanhou na minha primeira viagem internacional, na apresentação de um trabalho proporcionado pela pós-graduação. Que vive todos os perrengues junto comigo e me guia a ser uma pessoa melhor. Sua história e simplicidade são inspiração para muita gente e tenho certeza de que você ainda irá conquistar muito sucesso. Agradeço à Profª Drª Eliete Neves da Silva Guerra, por todos os ensinamentos e discussões. A senhora sempre me estimulou a ser independente e a correr atrás de grandes coisas. Agradeço também por todo o incentivo e auxílio na minha formação e da minha irmã.

Ao meu parceiro de vida, Natan Sales, agradeço pelo acolhimento e paciência nesse processo. Por ser meu parceiro de pesquisa e estudo, mesmo que de áreas totalmente diferentes. Por ter o prazer de aprender coisas novas comigo todos os dias e por viver isso de forma tão intensa que é capaz de se alegrar só por entender um artigo com algo inesperadamente novo. Por estar ao meu lado e me aconselhar sempre. Por todos os momentos de ansiedade, medos, alegrias e conquistas compartilhados. Por acreditar em mim mesmo quando eu não acredito. Viver com você vai muito além do que pedi a Deus. Obrigada por segurar a minha mão todos os dias e, diante de todas as dificuldades, dizer sempre “eu estou com você!”. Você me faz firme e forte, me estimula a ser autoconfiante e me inspira a ter fé até no que é difícil de

imaginar. Aproveito também para agradecer à sua família, Nazaré, Raimundo e Ana Livia, que me acolheram com tanto carinho e afeto. Que torcem por mim e me ensinam todos os dias a ser mais compassiva, bondosa, paciente e caridosa. Que me apoiam e torcem pelas minhas conquistas como se me conhecessem de berço.

Aos meus amigos Bianca, Wilber, Gabi, Tiago, Rafa, Elpidio, Tamara e Letícia, por serem como irmãos e parte da família, por serem a calma em meio à tempestade e por compartilhar momentos de alegrias e tristezas. Vocês me ensinam todos os dias que a felicidade na vida está nas coisas mais simples. Sou grata por ter conhecido cada um de vocês e por poder compartilhar minha história e dividir essa conquista. Agradeço aos meus avós, por todo o apoio e compreensão nessa jornada, por se orgulharem de cada conquista. Aos meus tios, por todo o incentivo. Agradeço aos funcionários da Universidade de Brasília, especialmente à Nete e à Dona Maria, que me ajudavam a me distrair no laboratório e por sempre se alegrarem com minhas pequenas conquistas e torcerem por mim. Agradeço ao Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia e a todos os membros que o compõem, por toda a parceria e conhecimentos compartilhados.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS-UnB) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa que subsidiou minha condução desta tese como dedicação exclusiva. Também ao PPGCS-UnB pela concessão de apoio financeiro para participação em cursos de capacitação e eventos que contribuíram grandemente para minha formação e execução deste trabalho. A Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) pelo fomento à participação em evento científico, que possibilitou minha primeira viagem internacional. Ao Comitê de Pesquisa, Inovação e Extensão de combate à COVID-19 (COPEI), ao Decanato de Pesquisa e Inovação (DPI) e ao Decanato de Extensão (DEX) da Universidade de Brasília (UnB) pelo auxílio financeiro concedido para a realização deste projeto de pesquisa em edital de fomento.

Por fim, digo a todos que chegaram até aqui, em meio a todos os desafios que encontrarem pela frente para alcançar cada um de seus sonhos, deem sempre o melhor de si para alcançá-los!

Se não puderes ser um caminho, que sejas um atalho; se não puderes ser brilhante como o sol, que sejas uma luz, mas que sejas sempre o melhor que puderes!

RESUMO

Introdução: Estudos sugerem que manifestações cutâneas podem ocorrer devido à ação direta do vírus SARS-CoV-2 nos receptores das células epiteliais, por reações inflamatórias ou por respostas imunológicas. A identificação destas manifestações pode constituir um critério importante na avaliação clínica de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, além de auxiliar no próprio diagnóstico. **Objetivo:** Apresentar as características da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, além de revisar a literatura sobre as manifestações cutâneas observadas em pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19, caracterizar essas manifestações e investigar possíveis fatores associados à sua ocorrência. **Método:** Esta tese é composta por uma revisão narrativa, um artigo de opinião e duas revisões sistemáticas de prevalência (uma com a população constituída por crianças e adolescentes e a outra por adultos e idosos) com metanálise. As revisões sistemáticas foram reportadas de acordo com os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Foi realizada uma busca única para recuperação dos estudos em sete bases de dados e 2 literaturas cinzenta. Meta-análise de prevalência foi realizada usando o software MetaXL[®] 5.3. Meta-análise de associação foi realizada usando o software *Cochrane Collaboration's Review Manager*[®] 5.4 (RevMan 5.4). Na revisão sistemática com crianças e adolescentes foi realizada meta-regressão por idade e análise de subgrupo das manifestações de pele relacionadas ou não a síndrome inflamatória multissistêmica. Na revisão sistemática com adultos e idosos a certeza da evidência foi avaliada usando a ferramenta *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para os desfechos de associação e associação entre gravidade da COVID-19 e tipo de manifestação cutânea foi realizada com teste Chi². **Resultados:** Manifestações cutâneas tem sido descritas na literatura como sintoma extrapulmonar da COVID-19. **Revisão 1:** Trinta e quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática de crianças e adolescentes. A prevalência de manifestações cutâneas foi de 27% (IC95%: 20-35; I²: 99%) sem diferença de prevalência por idade (p=0,62). O exantema maculopapular nas extremidades e no tronco foi a manifestação mais comum. Dentre os pacientes com Síndrome Inflamatória Multissistêmica na Criança (MIS-C), 49% apresentaram exantema, sendo a urticária mais frequente. Não havia dados suficientes para análise de associação. **Revisão 2:** Trinta e um estudos foram incluídos na revisão sistemática de pacientes adultos e idosos. A prevalência de manifestações cutâneas foi de 29% (IC95%: 17-43; I²: 99%). Pacientes com COVID-19 leve a moderada apresentaram mais lesões semelhantes a frieiras (97%) e inflamatórias (86%) do que aqueles com formas graves. Manifestações vasculares ocorreram apenas em idosos, sendo associadas à gravidade da doença (p = 0). **Conclusão:** A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode se manifestar como sintomas pulmonares e extrapulmonares. O reconhecimento das manifestações cutâneas da COVID-19 como sinal e sintoma pode favorecer o diagnóstico precoce da doença e seu manejo rápido e oportuno. A prevalência global das manifestações cutâneas nessa amostra foi semelhante a de outros sintomas extrapulmonares, as características variaram quanto a localização e gravidade da COVID-19. Por isso, manifestações cutâneas devem ser consideradas como critério para indicação de testes de diagnóstico da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Manifestações Cutâneas; Revisão Sistemática; Meta-análise.

ABSTRACT

Introduction: Studies suggest that cutaneous manifestations can occur due to the direct action of the SARS-CoV-2 virus on epithelial cell receptors, through inflammatory reactions, or immune responses. The identification of these manifestations can constitute an important criterion in the clinical evaluation of patients with a confirmed COVID-19 diagnosis, as well as aid in the diagnosis itself. **Objective:** To present the characteristics of infection by the SARS-CoV-2 virus, review the literature on the cutaneous manifestations observed in patients with a positive laboratory test for COVID-19, characterize these manifestations, and investigate possible factors associated with their occurrence. **Method:** This thesis consists of a narrative review, an opinion article, and two systematic prevalence reviews (one focused on children and adolescents, and the other on adults and the elderly) with meta-analysis. The systematic reviews were reported following the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). A single search was conducted to retrieve studies from seven databases and two sources of grey literature. A prevalence meta-analysis was performed using the MetaXL® 5.3 software. An association meta-analysis was conducted using the Cochrane Collaboration's Review Manager® 5.4 (RevMan 5.4) software. In the systematic review of children and adolescents, a meta-regression by age and a subgroup analysis of cutaneous manifestations related or not to multisystem inflammatory syndrome were conducted. In the systematic review of adults and the elderly, the certainty of the evidence was assessed using the Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) tool for association outcomes, and the association between COVID-19 severity and type of cutaneous manifestation was tested using Chi². **Results:** Cutaneous manifestations have been described in the literature as an extrapulmonary symptom of COVID-19. Review 1: Thirty-four studies were included in the systematic review of children and adolescents. The prevalence of cutaneous manifestations was 27% (95% CI: 20-35; I²: 99%) with no difference in prevalence by age (p=0.62). Maculopapular rash on the extremities and trunk was the most common manifestation. Among patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), 49% presented with rash, with urticaria being more frequent. There was insufficient data for association analysis. Review 2: Thirty-one studies were included in the systematic review of adult and elderly patients. The prevalence of cutaneous manifestations was 29% (95% CI: 17-43; I²: 99%). Patients with mild to moderate COVID-19 presented more chilblain-like (97%) and inflammatory (86%) lesions compared to those with severe forms. Vascular manifestations occurred only in the elderly and were associated with disease severity (p=0). **Conclusion:** Infection by the SARS-CoV-2 virus can present as both pulmonary and extrapulmonary symptoms. Recognizing cutaneous manifestations of COVID-19 as a sign and symptom may facilitate early diagnosis and prompt, appropriate management. The global prevalence of cutaneous manifestations in this sample was similar to other extrapulmonary symptoms, with characteristics varying according to location and COVID-19 severity. Therefore, cutaneous manifestations should be considered as a criterion for indicating COVID-19 diagnostic tests.

Keywords: COVID-19; Skin Manifestations; Systematic review; Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figura 1 – Registos no painel da COVID-19 da OMS de **(A)** casos confirmados de COVID-19 por PCR (reação em cadeia da polimerase) e de **(B)** mortes por COVID-19. Legenda: (*): proporção de testes PCR para SARS-CoV-2 positivos em relação ao total de testes realizados. Fonte: WHO, 2024⁽⁸⁾, traduzido.

CAPÍTULO 1

Figura 1 – Estrutura do vírus SARS-CoV-2. *O vírus é constituído por 4 proteínas estruturais: As proteínas E e M são responsáveis pelo formato arredondado e envelopado do vírus, a proteína N fica aderida à fita de RNA simples e a proteína Spike forma saliências em volta da membrana (semelhantes a uma coroa). Fonte: Kirtipal; Bharadwaj; Kang, 2020⁽¹⁷⁾ traduzida

Figura 2 – Ciclo de vida do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Fonte: Polatoğlu et al., 2023⁽¹⁸⁾ traduzida

Figura 3 – Vias de transmissão direta e indireta da COVID-19. Fonte: Hu; He; Zhang, 2021⁽⁹⁾ traduzida

Figura 4 – Métodos usados para detecção de SARS-CoV-2 ou identificação de COVID-19. É importante observar que a cultura celular e a microscopia não são usadas para diagnóstico clínico, mas para fins de pesquisa. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾, p. 40, traduzida.

Figura 5 – Etapas para a detecção de SARS-CoV-2 com PCR em tempo real. Abreviatura: RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida

Figura 6 – Teste de antígeno para detecção de SARS-CoV-2. Princípio de um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral (*Lateral Flow Immunochromatographic Assay* - LFIA). Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida.

Figura 7 - Imunoensaios sorológicos de fluxo lateral para detecção de anticorpos específicos para SARS-CoV-2. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida.

Figura 8 – Relação entre a quantidade/tipo de anticorpo gerado contra SARS-CoV-2 (IgG e IgM) e o estágio detectável clínico e viral da doença COVID-19. Fonte: Hsieh et al., 2021⁽⁵⁵⁾ traduzida

Figura 9 – Manifestações extrapulmonares comuns da COVID-19. Fonte: Gupta et al., 2020⁽⁵⁸⁾ traduzida

CAPÍTULO 2

Não aplicável.

CAPÍTULO 3

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de busca e seleção dos estudos. Adaptado de PRISMA⁽¹⁶⁾

Figura 2 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com exames laboratoriais positivos para COVID-19 por tipo de estudo e geral. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência.

Figura 3 - Gráfico de funil de prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19

Figura 4 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19 por região geográfica. I²: índice de inconsistência

Figura 5 – Prevalência de exantema por morfologia. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência

Figura 6 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C. **(A)** Prevalência geral de exantema; **(B)** Prevalência por morfologia do exantema. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência; MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

Figura 7 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes não-MIS-C. **(A)** Prevalência geral de exantema; **(B)** Prevalência por morfologia do exantema. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência; MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

Figura 8 - Resultados da estimativa de meta-regressão sobre a influência da idade mediana na prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 em pacientes pediátricos. **(A)** Análise de meta-regressão para avaliar o impacto da variação da idade mediana na prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19 (p=0,57); **(B)** Idade mediana como dados contínuos; **(C)** Idade mediana como dados categóricos (criança: menor de 10 anos; adolescente ≥ 10 anos).

CAPÍTULO 4

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos. Adaptado de PRISMA (2021)⁽¹⁸⁾

Figura 2 - Prevalência geral de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com teste laboratorial positivo para COVID-19 e por tipo de estudo. ($p < 0,05$ para todos os dados de prevalência). Abreviações—IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência

Figura 3 - Frequência das manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com COVID-19: Gráfico de funil demonstrando a dispersão dos estudos incluídos

Figura 4 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com teste laboratorial positivo para COVID-19 por região geográfica ($p < 0,05$ para todos os dados de prevalência). Abreviações — IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência. *A prevalência de manifestações cutâneas para cada região geográfica foi calculada considerando o total de pacientes positivos para COVID-19 por continente (valor de n mostrado na figura); prevalências que não apresentaram valor de I² foram calculadas a partir de apenas um estudo

Figura 5 - Prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 por característica. **(A)** Prevalência geral de manifestações cutâneas (valor de $p < 0,05$ para todos os dados de prevalência); **(B)** Prevalência geral de manifestações cutâneas por área corporal e tipo de lesão ($n = 383$). Abreviações — IC de 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência. NS: Não especificado. *Cabeça = cabeça e rosto; Tronco = pescoço, tórax, costas, abdômen e/ou quadris; Mãos + Pés = palmas, solas, mãos, pés e/ou dedos; Corpo inteiro = lesões disseminadas (mais de 2 segmentos corporais); Extremidades = braços, pernas, mãos e pés. (Imagem corporal retirada de recursos de acesso livre do Vecteezy)

Figura 6 - Prevalência de manifestações inflamatórias e vasculares da pele por tipo morfológico: **(A)** manifestações inflamatórias (exantema) ($n = 758$); **(B)** manifestações vasculares ($n = 131$). Abreviações — IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência.

Figura 7 - Gráfico de floresta da análise de associação da ocorrência de manifestações cutâneas entre pacientes com teste diagnóstico positivo sobre **(A)** sexo (feminino ou masculino) e **(B)** gravidade da COVID-19 (leve/moderada ou grave/crítica). Abreviações — Qui²: teste qui-quadrado; I²: índice de inconsistência; M-H: teste de Mantel-Haenszel; OR: razão de chances; Q: teste Q de Cochran; Z: teste Z.

Figura 8 - Gráfico de funil dos estudos incluídos na meta-análise da associação das manifestações cutâneas da COVID-19 por sexo

Figura 9 - Proporção e comparação entre a gravidade da COVID-19 e o tipo de manifestação cutânea apresentada.*O valor de p foi baseado no teste qui-quadrado (Chi²).

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

Não aplicável.

CAPÍTULO 1

Tabela 1 – Classificação dos principais sinais e sintomas da COVID-19 de acordo com a gravidade

Tabela 2 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em adultos e/ou idosos

Tabela 3 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em crianças e/ou adolescentes

Tabela 4 – Comparação entre Síndrome Inflamatória Multissistêmica (*Multisystem Inflammatory Syndrome* – MIS-C) e doença de Kawasaki

CAPÍTULO 2

Tabela 1 – Hipóteses de etiopatogênese das manifestações cutâneas da COVID-19

CAPÍTULO 3

Tabela 1 - Risco de viés de estudos individuais avaliados de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic reviews of prevalence and incidence*⁽¹⁷⁾

Tabela 2 – Características individuais e clínicas dos pacientes incluídos nesta revisão (n = 36.626)

Tabela 3 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n=34)

Tabela 4 - Características das manifestações cutâneas apresentadas pelos pacientes positivos e negativos para COVID-19 (n=34)

Tabela 5 - Frequência das características morfológicas do exantema nos estudos incluídos (n=10)

Tabela 6 - Frequência das características morfológicas do exantema apresentada por pacientes com MIS-C e Não-MIS-C nos estudos incluídos (n=4). MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

CAPÍTULO 4

Tabela 1 – Características individuais e clínicas dos pacientes incluídos na amostra (n = 10934)

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e principais dados da amostra (n = 31)

Tabela 3 - Lista de verificação de avaliação crítica para estudos incluídos

Tabela 4 - Características da manifestação cutânea em pacientes com COVID-19 confirmada (n = 1343)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IC 95%:	Intervalo de confiança 95%
ACE 2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COVID-19	Coronavirus-19
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FINATEC	Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicas
GRADE	Grading of Recommendation, Rating, Development, and Evaluation
HCoV	<i>Human Coronavirus</i>
I ²	Índice de inconsistência
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LFIA	<i>Lateral Flow Immunoassay</i> - imunoensaio de fluxo lateral
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome – Coronavírus
MIS-C	<i>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEOS acronym	<i>Population, Exposition, Outcomes, Study Type</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
Proteína E	Proteína do Envelope
Proteína M	Proteína de Membrana
Proteína N	Proteína do Nucleocapsídeo
Proteína S	Proteína Spike
RNA	Ácido Ribonucleico
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>

APRESENTAÇÃO

Antes de contar minha história de entrada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS-UnB), não poderia deixar de ressaltar minhas origens.

Meus avós, tanto paternos quanto maternos, nasceram no interior do Ceará e viviam de trabalhos na roça, colheita para outros senhores e criação de animais para subsistência. Sem condição nenhuma de trabalho digno, viviam de troca com outros vizinhos do que plantavam e recebiam uma pequena e ínfima parte do que colhiam. Guardavam água da chuva em poços para beber durante o ano. Ambos tiveram muitos filhos e, com muita frequência, faltava o que comer. Escuto relatos dos meus pais de comerem açúcar com farinha e água para sobreviver.

Tanto meu pai quanto minha mãe saíram de casa muito cedo para tentar melhores condições de vida. Ambos passaram por muitas dificuldades. Minha mãe conseguiu cursar até o ensino fundamental primário (antiga quarta série). Meu pai terminou o ensino médio estudando no período noturno. Ressalto a história de vida deles aqui porque sei que as minhas conquistas e as de minha irmã representam muito para nossa família. Meus pais tinham todas as chances de priorizarem o trabalho para mim e para minha irmã, mas optaram por investir na nossa educação. Com isso, por muitos anos, trabalharam arduamente, de segunda a segunda, das 4 da manhã às 22 horas, para permitir que eu e minha irmã nos dedicássemos apenas aos estudos. Tenho muito orgulho de dizer que todo o trabalho simples e humilde deles formou uma enfermeira, mestre e doutora, e está formando uma cirurgiã-dentista cheia de sonhos.

Sou uma moça sonhadora e com muita força de vontade de quebrar esse ciclo. Fran Bitten traz o seguinte texto em seu livro *Ela brilha no escuro*: “O mundo vai te sacudir por inteiro. Te fazer duvidar se está no caminho certo. Te pressionar até você quase desistir. E você vai encontrar forças dentro de si que nem sabia que existiam, com milhares de dúvidas e uma certeza: vai continuar até realizar cada um dos seus sonhos”.

Começando minha história pessoal, sempre estudei em escola pública no Distrito Federal e tive poucas oportunidades de crescimento enquanto adolescente. Sabia que minha oportunidade de cursar uma faculdade seria entrando em uma universidade pública, mas meus conhecimentos de base não eram suficientes. Fiz um ano de cursinho e, após muita dedicação, consegui a tão sonhada aprovação. Gostaria de ressaltar também a importância do sistema de

cotas em meu processo de entrada na universidade. Fui aprovada por cotas de escola pública e renda baixa. Talvez, se não fossem os programas de cotas, hoje eu não estivesse aqui.

Entreí na Enfermagem em 2015 e finalizei o curso em 2019. A Universidade me proporcionou diversas oportunidades de conhecer uma infinidade de áreas que eu poderia seguir. Escolhi a oncologia após atender, no meu primeiro estágio prático, uma paciente com câncer de intestino que me deixou uma mensagem que me marca até hoje. Parte do meu amor pela oncologia também iniciou na observação do carinho e acolhimento das professoras Paula e Elaine. E aqui começa minha história na pós-graduação.

Digo sempre que essas duas mulheres viram em mim coisas que nem eu via. Sempre me incentivaram e me acolheram. Surgiu a oportunidade de entrar no Mestrado logo após o fim da graduação, e a professora Paula me acolheu. Já havia feito iniciação científica juntamente com o laboratório, e meu amor pela pesquisa despertou daí. Soube, desde o primeiro momento, que era isso que eu queria ser: pesquisadora! O Mestrado me deu muitas oportunidades de crescimento metodológico e os auxílios financeiros da universidade e de outras entidades públicas permitiram que eu investisse na minha formação metodológica. Minha orientadora me ensinou, sobretudo, a ser uma pessoa independente. O meu trabalho de mestrado me proporcionou a oportunidade de apresentação em um congresso internacional.

A oportunidade do Doutorado veio com um ano e meio de mestrado. Realizei mudança de nível para o doutorado no PPGCS. Nesse período, estávamos vivendo a pandemia de COVID-19 e sentimos a necessidade de realizar pesquisas na área para contribuir com a comunidade científica e melhorar o cuidado à população. Assim, iniciou meu desafiador trabalho com uma área totalmente diferente da minha formação de base. Como a professora Paula sempre diz, esse trabalho me fez mais forte, porque com ele pude ver que realmente estou me formando como pesquisadora e que, independente do tema, os preceitos éticos e metodológicos que aprendi de base virão sempre para me ajudar. A pós-graduação me permitiu, nesses 5 anos, conquistar a publicação de 20 artigos científicos e 5 capítulos de livro.

E hoje, reflito constantemente que ainda há muito para aprender. Como dizia Isaac Newton: “O que sabemos é uma gota, e o que ignoramos é um oceano”. Espero que esse trabalho abra portas para mais pesquisas que visem promover a integralidade da avaliação e do cuidado. E que minha história inspire outras pessoas a nunca desistirem dos seus sonhos e a não deixarem que sua condição social dite quem você pode ou deve ser.

SUMÁRIO

PREFÁCIO	21
INTRODUÇÃO	23
OBJETIVOS	25
OBJETIVO GERAL	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
CAPÍTULO 1	26
COVID-19: O que sabemos até agora?	26
INTRODUÇÃO	27
DESENVOLVIMENTO	27
CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	45
CAPÍTULO 2	52
Manifestações Cutâneas da COVID-19 – Artigo de opinião	52
INTRODUÇÃO	53
DESENVOLVIMENTO	53
CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS.....	55
CAPÍTULO 3	57
Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise	57
INTRODUÇÃO	58
MÉTODOS	59
RESULTADOS.....	62
DISCUSSÃO	95
CONCLUSÃO	99

REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICES.....	109
CAPÍTULO 4.....	132
Prevalência de manifestações cutâneas em adultos e idosos com COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise.....	132
INTRODUÇÃO.....	133
MÉTODOS.....	134
RESULTADOS.....	137
DISCUSSÃO.....	161
CONCLUSÃO.....	166
REFERÊNCIAS.....	167
APÊNDICES.....	177
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	192
REFERÊNCIAS.....	194

PREFÁCIO

A motivação de desenvolvimento deste trabalho veio da necessidade de se compreender melhor as manifestações extrapulmonares da COVID-19, em especial as manifestações cutâneas. Considerando a COVID-19 como um grave problema de saúde pública, é essencial que as manifestações dessa doença sejam exploradas para favorecer um diagnóstico precoce e manejo dos pacientes. As sínteses de evidências permitem acesso rápido a informações compiladas de toda a literatura.

Este trabalho, além de caracterizar detalhadamente as manifestações cutâneas da COVID-19 por ciclo de vida, favorece a atenção de profissionais da saúde em reconhecer a pele como um órgão que apresenta manifestações de sinais e sintomas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, assim como de outras infecções virais. Revisões sistemáticas da literatura tem o potencial de avaliar como essas manifestações se comportam em diferentes contextos e populações e sintetiza as evidências para apoiar a identificação da COVID-19 e a tomada de decisão.

Com o objetivo de fornecer essa síntese detalhada e com rigor metodológico, essa Tese foi estruturada em 4 capítulos.

O capítulo 1 apresenta uma descrição da COVID-19 antes, durante e após ser considerada como uma emergência em saúde pública. A estrutura do vírus SARS-CoV-2 foi descrita para dar subsídio ao conhecimento dos mecanismos etiopatogênicos de entrada do vírus nas células e como ele se comporta em termos de transmissão, manifestações clínicas, fatores de risco e estratégias de prevenção. Os métodos de diagnóstico laboratorial também foram descritos para embasar a compreensão dos resultados que sucede essa Tese em outros capítulos. Esse capítulo também apresenta uma síntese de manifestações extrapulmonares da COVID-19 e da Síndrome Inflamatória Multissistêmica decorrente da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

O capítulo 2 introduz a apresentação das manifestações cutâneas decorrentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 com um artigo de opinião. Os primeiros casos relatados na literatura são apresentados, bem como as principais hipóteses sobre como a COVID-19 se manifesta na pele fisiologicamente. As principais manifestações cutâneas descritas são relatadas e uma breve caracterização de sua apresentação. Por fim, este capítulo traz uma reflexão do papel dos profissionais da enfermagem, no contexto brasileiro, no reconhecimento dessas manifestações

cutâneas como possivelmente associadas à COVID-19, para favorecer o diagnóstico precoce da COVID-19 e o manejo tanto dessas manifestações como de outros sinais e sintomas.

Os capítulos 3 e 4 foram escritos em inglês, para submissão em revistas internacionais, mas aqui são apresentados na língua portuguesa. Ambos são revisões sistemáticas com meta-análise que apresentam a prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 e uma descrição detalhada de suas características. A revisão sistemática apresentada no capítulo 3 descreve as manifestações cutâneas apresentadas por crianças e adolescentes, enquanto a revisão sistemática apresentada no capítulo 4 descreve as manifestações cutâneas apresentadas em adultos e idosos e quais tipos de manifestações são mais frequentes em cada ciclo de vida.

A publicação dos artigos que compõem cada capítulo não seria possível sem o auxílio financeiro da Universidade de Brasília. Espero que essa Tese possa contribuir para o reconhecimento de outras manifestações da COVID-19 e para o entendimento de que a pele é um órgão que frequentemente apresenta manifestações de infecções virais. Além disso, os resultados aqui apresentados demonstram que as manifestações cutâneas foram tão frequentes quanto a perda de olfato e paladar, especificamente nessa amostra. Por isso, essa tese visa promover a reflexão dos profissionais da saúde para realizar testes diagnósticos de COVID-19 quando identificarem quadros clínicos de lesões cutâneas sem possível causa determinada.

INTRODUÇÃO

Um surto de síndrome respiratória iniciou em dezembro de 2019 em Wuhan, na China e rapidamente se disseminou para todos os países, tornando-se uma grave emergência de saúde pública⁽¹⁾. Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou esse surto como uma pandemia⁽²⁾. Trata-se de uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), também chamado de novo coronavírus, que causa a COVID-19⁽³⁻⁵⁾. Após medidas de controle bem estabelecidas^(6,7), em 5 de maio de 2023 a OMS declarou o fim da emergência de saúde pública internacional da COVID-19.

Até setembro de 2024 foram registrados aproximadamente 776,3 milhões de casos de COVID-19, de diferentes variantes do vírus, no mundo e mais de 7 milhões de óbitos⁽⁸⁾. No Brasil, o número de casos confirmado até setembro de 2024 foi de 38 milhões e, aproximadamente, 714 mil óbitos⁽⁹⁾. Apesar das medidas pessoais de controle e da vacinação como estratégias preventivas da COVID-19 e de minimização da gravidade da doença, atualmente o Brasil e o mundo têm apresentado picos de aumento de casos e óbitos (Figura 1).

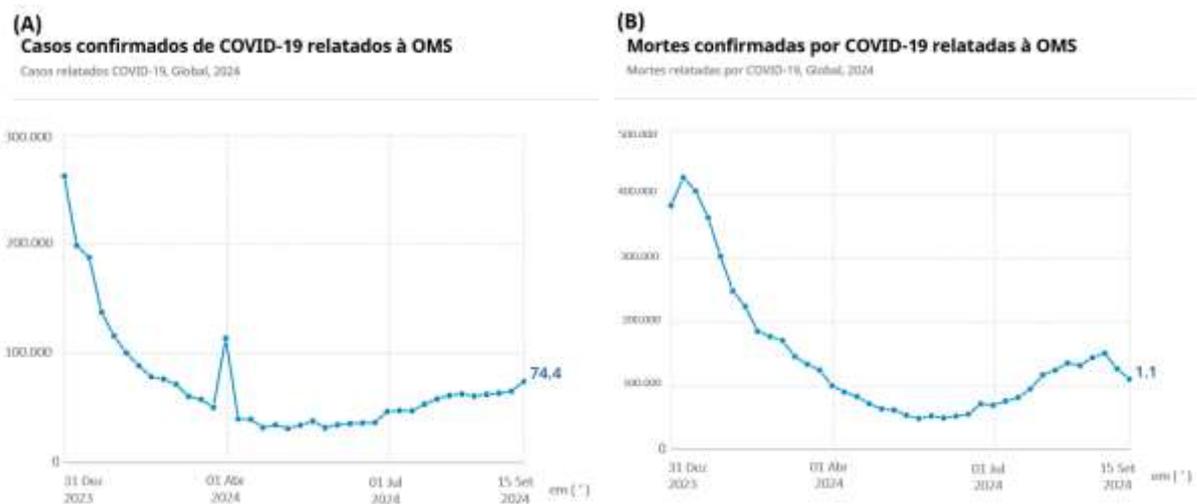


Figura 1 - Registros no painel da COVID-19 da OMS de **(A)** casos confirmados de COVID-19 por PCR (reação em cadeia da polimerase) e de **(B)** mortes por COVID-19. Legenda: (°): proporção de testes PCR para SARS-CoV-2 positivos em relação ao total de testes realizados. Fonte: WHO, 2024⁽⁸⁾, traduzido.

As principais manifestações da COVID-19 foram relacionadas a febre e sinais e sintomas respiratórios, como tosse, espirro, coriza, falta de ar, fadiga, e, em casos mais graves, sintomas semelhantes a pneumonia⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sintomas de perda ou diminuição do paladar e olfato também foram relatados como característicos da COVID-19^(12,13). Apesar de sintomas respiratórios serem os mais comumente apresentados, vários outros sintomas extrapulmonares foram relatados^(13,14). Além disso, com o advento das vacinas⁽⁷⁾, as manifestações pulmonares passaram a ser mais brandas e as manifestações extrapulmonares podem auxiliar no diagnóstico precoce da COVID-19.

Em crianças, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (do inglês *Multisystem Inflammatory Syndrome in children* – MIS-C) foi relatada com muita frequência, tendo o aparecimento de lesões cutâneas como um dos critérios de classificação diagnóstica da síndrome decorrente da infecção pelo vírus SARS-CoV-2^(15,16). Em adultos, manifestações cutâneas, neurológicas, cardiovasculares, renais, hepáticas e gastrointestinais também foram relatadas⁽¹⁴⁾.

Aos poucos, a relação entre lesões de pele e a hipótese de correlação com a COVID-19 foram sendo descritas na literatura em mais detalhes⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, principalmente porque lesões de pele são frequentes como manifestações de doenças sistêmicas⁽²⁰⁾. Vários artigos apresentam hipóteses para etiopatogênese das manifestações cutâneas da COVID-19, indo desde interação direta do vírus com células epiteliais até manifestações de reações imunológicas e vasculares⁽²¹⁻²³⁾. Esses estudos destacam que, em alguns casos, o reconhecimento de manifestações cutâneas como sendo relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ajudar a identificar os casos precocemente e a controlar a propagação da infecção⁽²⁴⁾.

Apesar de algumas revisões de literatura abordarem as manifestações cutâneas da COVID-19⁽²⁵⁻²⁸⁾, a urgência de publicação desses dados favoreceu a publicação de estudos com baixo rigor metodológico e com poucos detalhes na síntese dos resultados. Por isso, uma síntese detalhada abordando a prevalência dessas manifestações cutâneas da COVID-19 e suas características ainda é necessária.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura sobre a infecção por SARS-COV-2 e as manifestações extrapulmonares da COVID-19, bem como avaliar as manifestações cutâneas apresentadas em pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os principais mecanismos etiopatogênicos da COVID-19, bem como de suas manifestações extrapulmonares e o impacto da COVID-19 na saúde pública mundial;
- Apresentar as manifestações cutâneas como um importante sinal de infecções virais, assim como da COVID-19, e que deve ser considerado na avaliação clínica;
- Identificar na literatura estudos que descrevem manifestações cutâneas em pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19;
- Mensurar a prevalência de manifestações cutâneas em crianças e adolescentes com teste laboratorial positivo para COVID-19;
- Mensurar a prevalência de manifestações cutâneas em adultos e idosos com teste laboratorial positivo para COVID-19;
- Descrever as principais características das manifestações cutâneas identificadas;
- Verificar se existe associação entre as manifestações cutâneas identificadas e características demográficas ou clínicas dos pacientes;
- Avaliar o risco de viés de todos os estudos individuais incluídos na revisão e avaliar a certeza da evidência, a partir da síntese dos dados, para os desfechos de associação realizados.

CAPÍTULO 1

COVID-19: O que sabemos até agora?

Artigo publicado na revista Concilium - Qualis CAPES: A2. Adaptado
Disponível em: <https://doi.org/10.53660/CLM-2128-23P55>

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre um surto de uma síndrome viral com manifestações respiratórias semelhantes à pneumonia, em Wuhan, na China⁽¹⁾. Esse surto mais tarde se tornou uma emergência internacional de saúde pública, caracterizada como pandemia⁽²⁾. Em janeiro de 2020, pesquisadores chineses divulgaram a sequência genética do vírus responsável por essas manifestações, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)⁽¹⁾. Esse vírus também ficou conhecido como novo coronavírus⁽²⁾.

O coronavírus pertence à família Coronaviridae, que possui quatro gêneros: alfa-, beta-, gama- e delta-coronavírus. Sete espécies, incluindo o SARS-CoV-2, têm a capacidade de infectar humanos e pertencem aos gêneros alfa e beta-coronavírus, sendo eles: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2^(3,4). Todos têm origem zoonótica e causam infecção do trato respiratório^(3,5). Em 1966, foi descoberto o primeiro coronavírus humano (HCoV)⁽⁶⁾. As quatro cepas de HCoV se manifestam, comumente, como um resfriado^(3,5). O SARS-CoV surgiu em 2003, na China, e o MERS-CoV em 2012, no Oriente Médio, ambos tendo a capacidade de induzir síndrome respiratória aguda grave e potencialmente fatal^(2,3).

O sequenciamento genético do vírus responsável pelo surto de síndrome viral em Wuhan, no final de 2019, que posteriormente se alastrou pelo mundo, mostrou semelhança de 79% da identidade genética com o SARS-CoV^(3,7). Por essa razão, o vírus foi nomeado como SARS-CoV-2. Em fevereiro de 2020, a OMS, juntamente com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, declarou que a síndrome respiratória causada pelo SARS-CoV-2 seria chamada de COVID-19 (*novel coronavirus disease*) e em março de 2020 foi declarada como pandemia^(1,3). Vários estudos têm buscado investigar a origem do vírus SARS-CoV-2 e as circunstâncias do início do surto de COVID-19^(1,8). A maior hipótese é de que sua origem seja zoonótica, mas ainda há controvérsias^(1,8).

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

A pandemia de COVID-19 causou grande impacto na saúde pública global. Devido à alta taxa de transmissão do vírus, foi declarada pandemia em apenas 3 meses⁽⁹⁾. Até setembro

de 2024, foram registrados aproximadamente 776,3 milhões de casos de COVID-19, segundo boletim epidemiológico da OMS, e quase 7 milhões de mortes em todo o mundo⁽¹⁰⁾. No Brasil, o primeiro caso foi notificado em 26 de fevereiro de 2020 e, em 20 de março do mesmo ano, foi declarada a transmissão comunitária⁽¹¹⁾. Há registros de aproximadamente 38 milhões de casos e mais de 714 mil mortes no Brasil até o fim de julho de 2023⁽¹⁰⁾. Esses dados demonstram a pressão sobre o sistema de saúde⁽⁷⁾. Em 2021, cerca de 20% dos casos de COVID-19 necessitaram de hospitalização e, desses casos, cerca de 30% precisaram de cuidados intensivos e suporte ventilatório^(7,12-16). As medidas de controle da COVID-19, que serão apresentadas mais adiante neste trabalho, demonstraram efetividade no controle do número de casos e da letalidade da doença. Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da emergência de saúde pública internacional da COVID-19.

Estrutura do SARS-CoV-2 e patogênese

Os coronavírus, incluindo os HCoVs, o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2, são constituídos por RNA de fita simples^(5,17). O SARS-CoV-2 possui quatro proteínas estruturais (E, M, N e S) responsáveis pelo seu formato envelopado (Figura 1)^(4,5,7). A proteína S, também chamada de Spike, fica localizada superficialmente na membrana que recobre o vírus formando saliências com aspecto de coroa⁽⁴⁾. Ela é a principal responsável pelo ataque do SARS-CoV-2 às células-alvo.

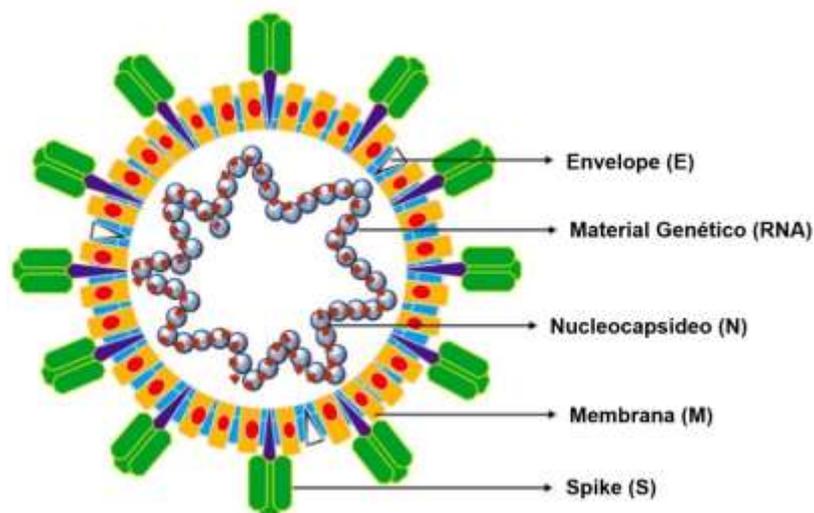


Figura 1 – Estrutura do vírus SARS-CoV-2. *O vírus é constituído por 4 proteínas estruturais: As proteínas E e M são responsáveis pelo formato arredondado e envelopado do vírus, a proteína N fica aderida à fita de RNA simples e a proteína Spike forma saliências em volta da membrana (semelhantes a uma coroa). Fonte: Kirtipal; Bharadwaj; Kang, 2020⁽¹⁷⁾ traduzida

Para o vírus entrar nas células humanas e se replicar, a proteína Spike do vírus interage com o receptor de membrana da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2, do inglês *Angiotensin Converting Enzyme – ACE2*) da célula-alvo⁽⁴⁾, promovendo a fusão da membrana da célula viral com a membrana da célula do hospedeiro, por meio de proteases transmembrana (TMPRSS2 e TMRSS4), e a consequente deposição do RNA viral no interior da célula^(5,7,17). Esse processo é conhecido como endocitose. Uma vez dentro da célula humana, o RNA do vírus é traduzido e decomposto em proteínas menores, que seguirão para um processamento e montagem de novos genomas (fitas de RNA) e formação de novas proteínas estruturais⁽⁴⁾. Esse novo material genético e as proteínas estruturais produzidas se agrupam, formando vírions armazenados dentro de vesículas⁽¹⁷⁾. As vesículas contendo os vírions se deslocam para a superfície da célula hospedeira e, por exocitose, são liberadas no organismo, prontas para infectar outras células (Figura 2)^(4,7,17).

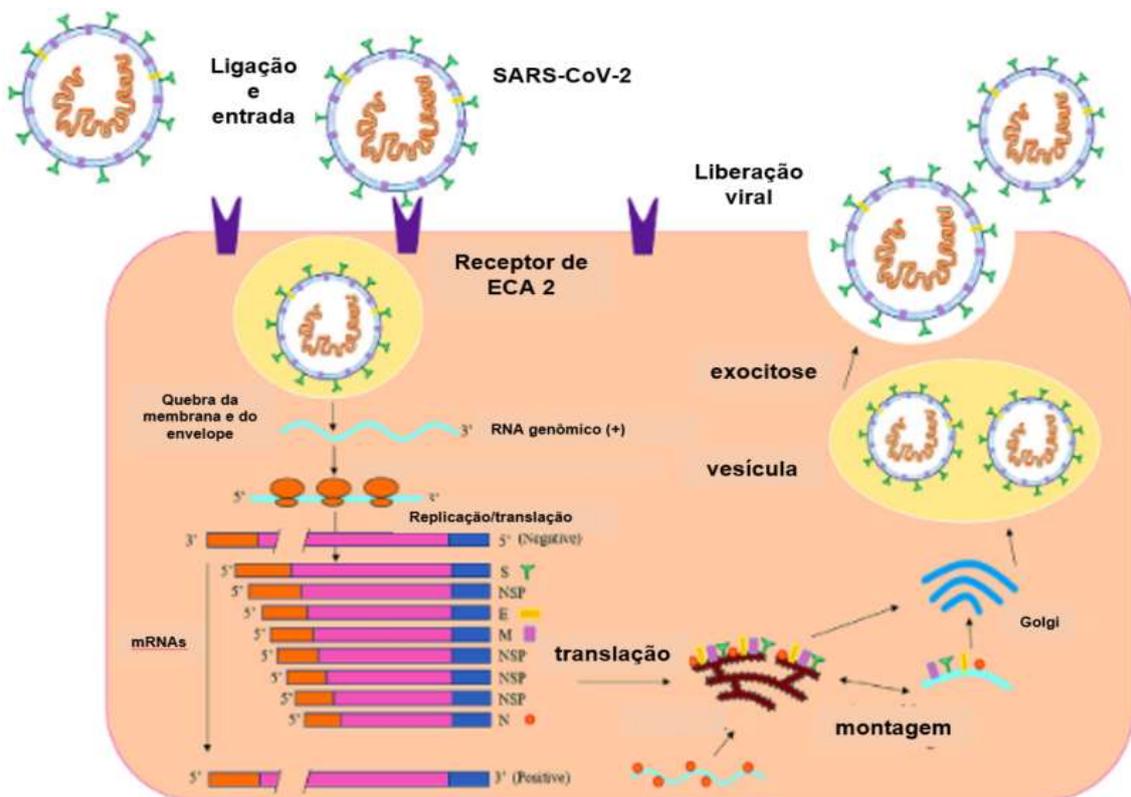


Figura 2 – Ciclo de vida do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Fonte: Polatoğlu et al., 2023⁽¹⁸⁾ traduzida

A proteína estrutural N permanece ligada à fita de RNA do vírus e promove a síntese de interleucina-6 (IL-6), desencadeando na célula hospedeira uma tempestade de citocinas que atua na resposta imunológica e no mecanismo de inflamação^(4;19). Atualmente, pesquisadores têm estudado o papel das variações genéticas do vírus e as alterações nas proteínas de membrana (M) e estrutural (E). Estudos têm demonstrado que as variantes podem aumentar a capacidade de infecção viral, intensificar a produção de novos vírus e potencializar a evasão ao sistema imunológico⁽²⁰⁻²³⁾. Em geral, os coronavírus apresentam alta capacidade de mutação e recombinação genética, o que permite uma grande variação na diversidade do vírus e nas manifestações clínicas resultantes de uma infecção no hospedeiro⁽²⁾.

Transmissão e principais manifestações clínicas da COVID-19

O SARS-CoV-2 possui uma preferência natural, como porta de entrada, pelas células do trato respiratório superior, como as células ciliadas da nasofaringe, da traqueia e da mucosa nasal⁽⁷⁾. Por isso, a transmissão entre os seres humanos é por via respiratória, principalmente por meio de gotículas e, em menor medida, pela inalação de aerossóis⁽²⁴⁻²⁶⁾. Essas gotículas e aerossóis são produzidos durante a fala, a tosse ou o espirro. Estudos indicam que o vírus pode permanecer suspenso no ar por até 3 horas^(9,24,27).

A transmissão por fômites também tem sido estudada⁽²⁸⁾. Fômites referem-se a objetos inanimados nos quais os vírions podem sobreviver⁽²⁸⁾. Estudos têm relatado que a transmissão do SARS-CoV-2 também pode ocorrer ao se tocar superfícies inanimadas contaminadas por essas gotículas⁽²⁴⁻²⁶⁾. Estima-se que o vírus possa se manter ativo em superfícies entre 3 a 5 dias, atuando como um vetor, e no máximo 28 dias, dependendo do material da superfície^(9,27,29,30). No entanto, é necessário que uma concentração significativa do vírus tenha sido liberada no ambiente para que ele seja capaz de induzir infecção por contato de um hospedeiro com objetos inanimados⁽²⁸⁾.

A rota de transmissão fecal-oral tem sido estudada, principalmente em crianças^(9,26). As fezes possuem alta carga de vírus SARS-CoV-2^(31,32), sugerindo que esta também seja uma possível via de disseminação da COVID-19. Além disso, detecção do vírus por swab retal têm demonstrado alta carga viral⁽²⁶⁾. A expressão de ECA2 e da serina protease transmembrana em glândulas salivares e epitélios da mucosa oral, associada a uma infecção confirmada por SARS-CoV-2, também pode desempenhar um papel na transmissão do vírus via saliva, mesmo em

indivíduos assintomáticos⁽³²⁾. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese. A Figura 3 resume as principais vias de transmissão do SARS-CoV-2⁽³³⁾.

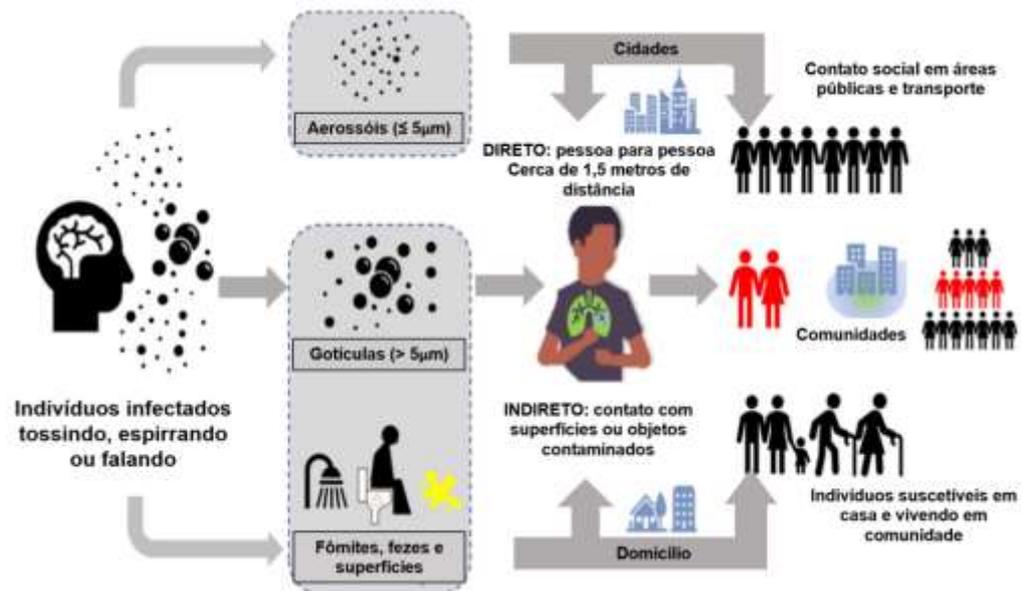


Figura 3 – Vias de transmissão direta e indireta da COVID-19. Fonte: Hu; He; Zhang, 2021⁽⁹⁾ traduzida

Ao entrar em contato com um novo hospedeiro, o vírus pode ser eliminado pela resposta imune inata ou adaptativa. Caso isso não aconteça, o vírus inalado pelo trato respiratório superior pode se espalhar para o trato respiratório inferior e se disseminar na traqueia, na árvore brônquica e nos alvéolos. Independente do local de instalação do vírus, a resposta imunológica inicial à infecção induzirá um processo inflamatório. Adicionalmente, quando o vírus atinge os alvéolos, há um impacto na lubrificação superficial do pulmão, que é responsável por diminuir a tensão alveolar durante a respiração e nas trocas gasosas⁽⁷⁾.

O tempo médio de incubação do vírus varia de 1 a 14 dias, sendo mais comum o período de 5 dias, entre a infecção e o início dos sintomas^(7,9,24). Em alguns casos, a infecção pode ser assintomática. No entanto, a transmissão do vírus pode ocorrer mesmo antes da apresentação de sintomas. Por essa predileção do vírus SARS-CoV-2 pelo trato respiratório, as principais manifestações iniciais da COVID-19 são de origem respiratória e relacionadas à resposta à infecção. Os sintomas da COVID-19 podem variar de leves a graves (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação dos principais sinais e sintomas da COVID-19 de acordo com a gravidade

COVID-19	Sinais e sintomas
Assintomático	Ausente
Leve* Moderado*	Tosse, febre, cefaléia, mialgia, cansaço, anosmia, ageusia, disgeusia, produção de escarro, dor de garganta, fadiga e calafrios
Grave	Dispneia, hipoxemia, insuficiência respiratória progressiva, insuficiência cardíaca, confusão, perda da fala ou mobilidade, choque e disfunção de múltiplos órgãos

*Os sinais e sintomas leves e moderados são semelhantes, variando a intensidade de apresentação por paciente. Fonte: Autoria própria, baseado em Lamers; Haagmaans, 2021⁽⁷⁾; Hu; He; Zhang, 2021⁽⁹⁾; Polatoğlu et al., 2023⁽¹⁸⁾; Ochani et al., 2021⁽²⁴⁾; Pradhan et al., 2021⁽³⁴⁾; Looi, 2023⁽³⁵⁾

Os pacientes que apresentam sintomas graves também podem manifestar os sinais e sintomas classificados como leves. Em geral, aqueles com sinais e sintomas leves são acompanhados ambulatorialmente. Já alguns pacientes com sinais e sintomas moderados podem ser hospitalizados, enquanto aqueles com sinais e sintomas graves são hospitalizados e, frequentemente, requerem suporte ventilatório. Dados clínicos e epidemiológicos demonstram que a transmissibilidade da COVID-19 depende da carga viral no início da doença, independente dos sinais e sintomas apresentados⁽²⁶⁾. A maioria das pessoas com COVID-19 desenvolve sinais e sintomas leves a moderados. Contudo, alterações nas citocinas pró-inflamatórias, em exames laboratoriais, sintomatologia sistêmica e aumento progressivo do desconforto respiratório podem indicar a progressão da COVID-19 para um estágio mais grave⁽³⁶⁾.

Fatores de risco e estratégias de prevenção da COVID-19

A idade, o sexo e a presença de comorbidades têm se mostrado fatores de risco importantes para a infectividade e a gravidade da COVID-19. A idade média dos infectados é de 50 anos^(7,9). A maioria das crianças e jovens é assintomática ou desenvolve uma forma leve da doença^(24,36,37). Sabe-se que crianças têm menor expressão e maturidade funcional de receptores ECA2 no epitélio nasal e isso pode influenciar na infectividade do vírus⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Homens acima de 60 anos com comorbidades têm uma maior probabilidade de desenvolver sintomas graves que requerem hospitalização e suporte ventilatório^(7,36).

A presença de comorbidades predispõe à forma grave da COVID-19, independente da idade⁽³⁵⁾. As principais comorbidades relatadas são: doenças cardiovasculares, renais, metabólicas⁽⁴¹⁾, hipertensão, diabetes, doenças cerebrovasculares e obesidade^(7,36). A hipertensão arterial e a diabetes tipo 2 estão associadas a uma maior prevalência de COVID-19 e de gravidade da doença⁽³⁶⁾. Essas comorbidades têm a capacidade de aumentar os níveis de ECA2, principal receptor de membrana para entrada do SARS-COV-2 nas células do hospedeiro, e a hipótese é que isso contribua para maior infectividade e patogenicidade do vírus⁽⁴²⁾. Qualquer condição clínica que ocasione imunossupressão, como doenças imunossupressoras, medicações ou outras infecções, também predispõe ao desenvolvimento de uma forma grave da COVID-19.

As evidências atuais sugerem a tríade xerostomia, disfunção gustativa e lesões da mucosa oral como manifestações comuns em pacientes com COVID-19. Observou-se associação entre distúrbios do paladar e gravidade leve/moderada da COVID-19 e pacientes do sexo feminino (odds ratio = 1,63). A prevalência geral de distúrbios do paladar foi de 38%. Ainda, os distúrbios do paladar foram associados a um teste positivo para COVID-19 (odds ratio = 7,54), mostrando alta certeza de evidência⁽⁴³⁾.

A Tabela 2 resume os principais fatores de risco para infecção por SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19 em adultos e idosos, enquanto a Tabela 3 resume esses dados em crianças, com suas respectivas correlações fisiológicas.

Tabela 2 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em adultos e/ou idosos

Fator de risco para infecção por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (≥ 60 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica contra patógenos • Maior probabilidade de comorbidades • Estado pró-inflamatório crônico relacionado ao envelhecimento progressivo do sistema imunológico com baixo grau de atividade da imunidade inata
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica devido a fatores hormonais • Estilo de vida que predispõe à infecção (ex. tabagismo) • Níveis mais elevados de ECA2 no endotélio dos vasos pulmonares
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica • Estado pró-inflamatório do sistema imunológico
Disparidades raciais/étnicas	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença socioeconômica e no acesso a cuidados de saúde que contribuem para transmissão comunitária do vírus
Profissão (ex. profissionais de saúde)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior exposição à carga viral • Aumento da exposição ao vírus
Fator de risco para gravidade por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (≥ 60 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior prevalência de comorbidades • Defesa imunológica mais fraca (imunidade inata mais baixa) • Aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> • Maior prevalência de doenças subjacentes, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo nível de imunidade • Danos anteriores a órgãos por complicações da comorbidade
Índices laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores inflamatórios significativamente elevados sugerem estado hiperinflamatório e maior gravidade da COVID-19 • Coinfecções • Níveis elevados de interleucinas circulantes

Fonte: Traduzido e adaptado de Zhang; Dong et al., 2023⁽³⁶⁾, p. 92.

Tabela 3 – Fatores de risco para infecção e gravidade da COVID-19 em crianças e/ou adolescentes

Fator de risco para infecção e gravidade por COVID-19	Possíveis correlações
Idade (bebês e/ou adolescentes)	<ul style="list-style-type: none"> • Imaturidade do sistema imunológico • Menor probabilidade de adesão a medidas de proteção individual e coletiva
Comorbidades pré-existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Menor defesa imunológica • Danos anteriores a órgãos por complicações da comorbidade

Fonte: Traduzido e adaptado de Zhang; Dong et al, 2023⁽³⁶⁾, p. 93.

As evidências mostram que as intervenções não farmacológicas em saúde pública como distanciamento social, higienização das mãos, uso de máscaras faciais e uso de desinfetantes ou álcool à 70% em superfícies são algumas medidas eficazes para conter a disseminação do vírus^(18,24-26). Cada pessoa pode transmitir o vírus para outras 3 se não forem implementadas medidas de proteção coletiva. Além disso, a vacinação tem ajudado na mudança da resposta imunológica, no controle da transmissão e na diminuição da gravidade dos casos^(18,44). O painel da COVID-19, da OMS, mostra que até o fim de setembro de 2024 aproximadamente 13,64 bilhões de primeiras doses de vacina já haviam sido administradas⁽¹⁰⁾.

Principais métodos de diagnóstico

O diagnóstico precoce é essencial para o controle da disseminação da COVID-19, manejo dos sintomas e avaliação do prognóstico⁽⁴⁵⁾. Vários métodos têm sido empregados para detecção do SARS-CoV-2 ou identificação da COVID-19 (Figura 4).

A avaliação de sinais e sintomas, testes de biomarcadores inflamatórios e exames de imagem podem ser utilizados, mas não são suficientes para o diagnóstico⁽⁴⁶⁾. Existem vários métodos listados para diagnóstico laboratorial da COVID-19. Polatoğlu et al., 2023⁽¹⁸⁾ classificam os principais testes de acordo com a técnica utilizada em: ensaio molecular por Reação em Cadeia de Polimerase por Transcrição Reversa (do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* – RT-PCR) ou estratégias de hibridização de ácidos nucleicos; ou análise sorológica e imunológica, por detecção de anticorpos e antígenos, que identificam infecções atuais ou infecções passadas.

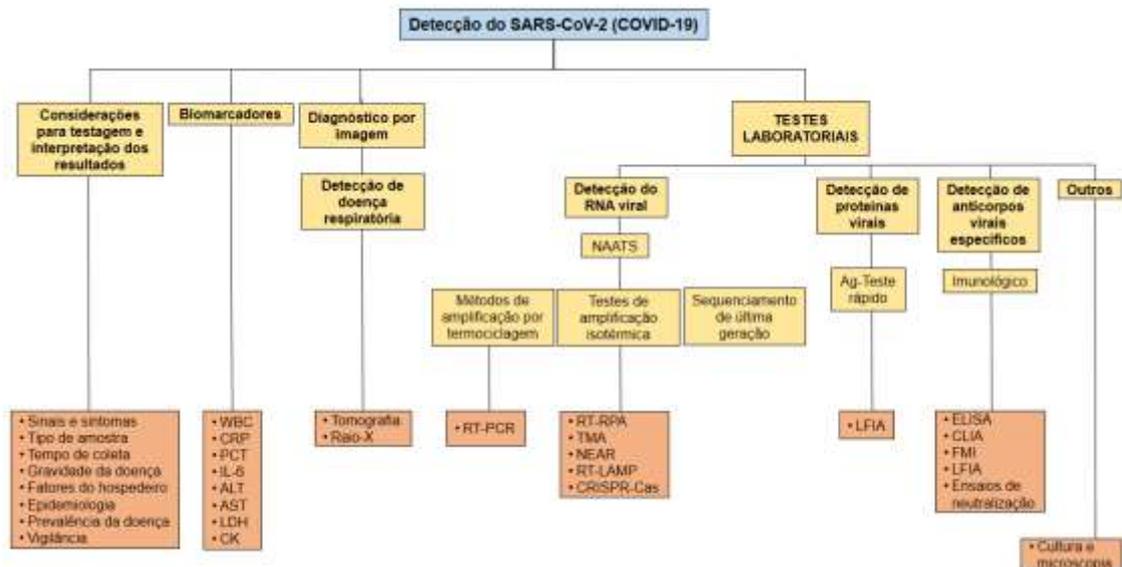


Figura 4 – Métodos usados para detecção de SARS-CoV-2 ou identificação de COVID-19. É importante observar que a cultura celular e a microscopia não são usadas para diagnóstico clínico, mas para fins de pesquisa. Abreviações: WBC: *White Blood Cell* – glóbulo branco; PCR: *C-Reactive Protein* – Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; IL-6: Interleucina 6; ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; LDH: Lactato Desidrogenase; CK: Creatina Quinase; NAAT: *Nucleic Acid Amplification Test* – Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos; RT-PCR: *Reverse Transcription* – Transcrição Reversa-PCR; TMA: *Transcription-Mediated Amplification* – Amplificação Mediada por Transcrição; RT-LAMP: *Reverse Transcription–Loop-Mediated Isothermal Amplification* – Amplificação Isotérmica Mediada Por Loop de Transcrição Reversa; RT-RPA: *Reverse Transcription-Recombinase Polymerase Amplification* – Amplificação da Transcrição Reversa-Recombinase da Polimerase; CRISPR-Cas: repetição palindrômica curta regularmente interespaçada agrupada (CRISPR) - CRISPR associado (Cas); NEAR: *Nicking Enzyme-Assisted Reaction* – reação de corte assistida por enzima; LFIA: *Lateral Flow Immunoassay* – imunoensaio de fluxo lateral; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – Ensaio Imunossorvente Ligado a Enzima; CLIA: *Chemiluminescence Immunoassay* - Imunoensaio de Quimioluminescência; FMI: *Fluorescent Microparticle Immunoassay* Imunoensaio de Micropartículas Fluorescentes. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾, p. 40, traduzida.

Para diagnóstico laboratorial de infecção do trato respiratório superior, como a COVID-19, pode-se usar amostras de swab nasofaríngeo, orofaríngeo, de sangue, soro, plasma ou saliva de pessoas potencialmente contaminadas com o vírus SARS-CoV-2^(18,47).

O swab nasofaríngeo é considerado o padrão de referência para detecção de SARS-CoV-2⁽⁴⁶⁾. Em casos de evolução da gravidade da COVID-19 para o trato respiratório inferior,

amostras adicionais de saliva, escarro e secreções endotraqueais são fortemente recomendadas para compor o diagnóstico⁽⁴⁶⁾. No geral, a gravidade da doença, a escolha da amostra, o momento de coleta e a escolha do teste são essenciais para a detecção precisa do SARS-CoV-2⁽⁴⁶⁾.

Teste da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Os testes moleculares se baseiam na identificação da sequência de nucleotídeos do material genético do patógeno investigado^(18,48,49). Neste caso, o teste molecular é aplicado para avaliar a presença do vírus através do sequenciamento da fita simples de RNA do SARS-CoV-2. Esses ensaios também servem para identificar alterações na expressão gênica que configuram novas variantes do patógeno⁽¹⁸⁾. Vários ensaios moleculares têm sido usados para detecção do SARS-CoV-2. No entanto, o PCR é o teste de referência de diagnóstico da COVID-19^(18,45,48,49).

Para realizar o PCR coletam-se amostras do trato respiratório, inferior ou superior, ou ainda de sangue ou saliva⁽¹⁸⁾. O teste possui alta sensibilidade e especificidade e pode ser feito de 2 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo mais eficaz no quinto dia de sintoma (Figura 5)⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Mesmo sendo considerado o teste padrão de referência, o PCR demanda equipamentos de alto custo e um profissional capacitado para interpretar o resultado⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. O resultado pode estar disponível em até 2 horas se o equipamento de análise estiver no local de coleta⁽¹⁸⁾. Caso contrário, pode levar até 3 dias⁽⁴⁷⁾. Isso limita sua aplicação para testagem em massa.

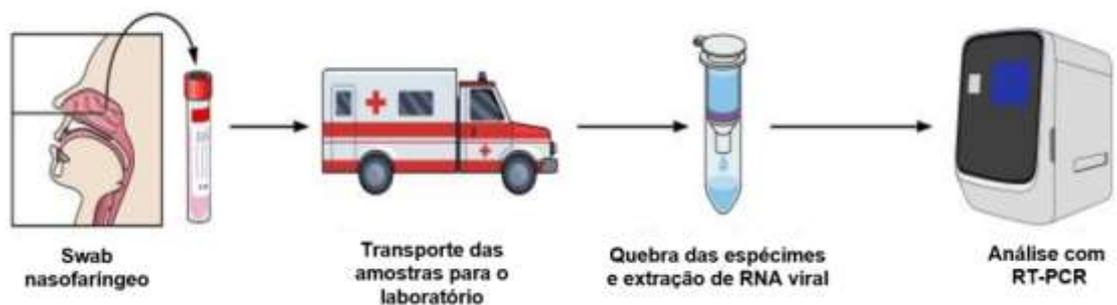


Figura 5 – Etapas para a detecção de SARS-CoV-2 com PCR em tempo real. Abreviatura: RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida

O PCR também pode ser realizado a partir de amostras de fezes para detecção de RNA do SARS-CoV-2, independente do paciente ter sintomas gastrointestinais⁽⁴⁶⁾. Estudos relatam que a eliminação do vírus pelas fezes pode ocorrer por um período mais longo do que em amostras do trato respiratório^(46,50-53). No entanto, foi observado que apenas 1% dos pacientes tiveram diagnóstico de COVID-19 positivo por amostra fecal quando a do trato respiratório foi negativa^(46,53,54). Assim, mais estudos são necessários para confirmar o uso de amostras fecais no diagnóstico laboratorial por PCR da COVID-19.

Detecção de antígenos virais

O teste de antígeno é comumente realizado por meio de amostras de swab do trato respiratório superior (swab nasofaríngeo) e detecta o vírus replicante ativo em estágios iniciais de infecção^(46,49). Deve ser realizado durante os primeiros 1 a 7 dias de sintomas por ser mais sensível às altas cargas virais. As proteínas estruturais S e N são os dois antígenos detectados neste exame⁽⁴⁶⁾. A técnica mais utilizada é a de ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral ou ensaios de fluxo lateral (do inglês *Lateral Flow Immunoassay* - LFIA). Estes são conhecidos como testes rápidos em dispositivos portáteis, fáceis de utilizar e de realizar leitura do resultado⁽⁴⁶⁾. O resultado pode ser obtido em um intervalo de 5 a 30 minutos^(46,55).

Os antígenos são coletados por meio de swab nasofaríngeo e ficam em contato com uma solução. Esta, por sua vez, é inserida em um poço com uma almofada que contém anticorpos monoclonais do vírus SARS-CoV-2 e nanopartículas de ouro coloidal. Se houver presença do vírus na amostra coletada, o antígeno se combinará com os anticorpos monoclonais e as nanopartículas de ouro coloidal e migrará por capilaridade ao longo do dispositivo até uma membrana de nitrocelulose. Essa membrana contém mais anticorpos SARS-CoV-2 e, quando em contato com uma amostra de antígenos secundários, forma um complexo antígeno e anticorpo, visível a olho nu, que é exibido como uma linha no dispositivo, indicando o resultado positivo do teste. O teste só é considerado válido se a linha de controle também for formada, porque isso garante que o fluido se movimentou por capilaridade para todo o dispositivo (Figura 6)⁽⁴⁶⁾.

A sensibilidade do teste rápido de antígeno é em torno de 56% e a especificidade de 99%^(46,55). No entanto, são testes de baixo custo e rápido resultado, que podem ser usados quando não houver disponibilidade de outros testes.

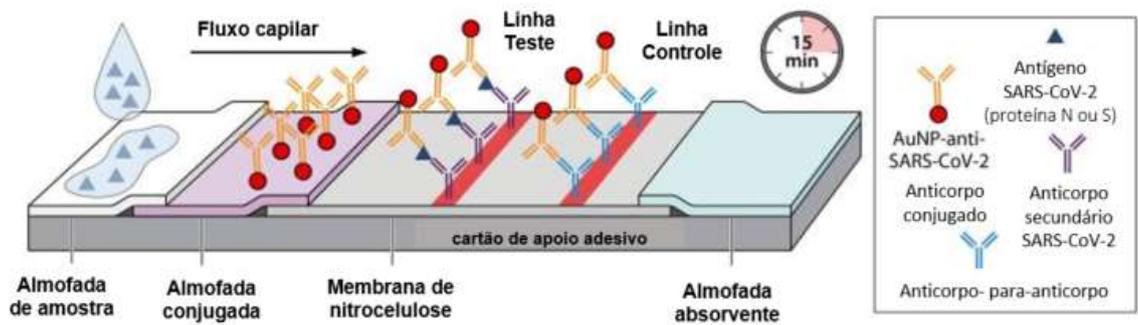


Figura 6 – Teste de antígeno para detecção de SARS-CoV-2. Princípio de um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral (*Lateral Flow Immunochromatographic Assay* - LFIA).
Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida.

Imunodeteção/sorologia

A imunodeteção, baseada em testes sorológicos, identifica anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta a uma infecção⁽⁴⁹⁾. Os principais anticorpos testados para SARS-CoV-2 são a presença de imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) em amostras de sangue, soro ou plasma de um indivíduo com provável infecção. A possibilidade de identificação desses anticorpos em outros fluidos corporais, como a saliva, tem sido estudada⁽⁴⁶⁾.

No entanto, o processo invasivo necessário para a coleta de sangue pode limitar o seu uso como método frequente. Como alternativa, a saliva tem sido relatada como um biofluido rico na avaliação da imunidade para diversas doenças, especialmente aquelas em que a boca é uma via de infecção. Assim, o fluido oral é uma fonte potencial de imunoglobulinas, como a imunoglobulina G (IgG) emitida pelo sangue e que chega à cavidade oral pelo fluido crevicular gengival e a imunoglobulina A (IgA) emitida pelas glândulas salivares. A produção de IgA secretora reflete a imunidade da mucosa, o que pode impactar a transmissão da COVID-19, além da atual redução de casos sintomáticos e graves. Além disso, a coleta de saliva é fácil, não invasiva e requer instruções relativamente simples, representando diversas vantagens em relação às amostras de sangue⁽⁵⁶⁾.

A IgM reflete infecção recente por aumentar rapidamente e diminuir logo após o fim da infecção^(48,49). A IgG persiste por mais tempo, refletindo infecções passadas e imunidade de longo prazo^(48,49). A IgA é pouco utilizada para mensuração diagnóstica, mas deve ser testada

junto com IgM no início dos sintomas e tem sido correlacionada com a gravidade da doença^(46,48).

A avaliação da amostra coletada para teste sorológico pode ser feita por detecção com o método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), que requer leitura colorimétrica e é muito sensível à IgG após 10 dias de sintomas; ou pelo teste LFIA, comumente usado por ser um teste rápido e portátil, que detecta anticorpos produzidos contra o vírus com resultado disponível em até 30 minutos^(18,48).

O teste rápido de anticorpos por LFIA tem um sistema semelhante ao teste rápido de antígenos. O examinador coleta uma amostra de sangue, soro ou plasma e coloca em uma almofada de amostra no dispositivo de teste. Nesta almofada há antígenos do SARS-CoV-2 e nanopartículas de ouro coloidal. Se houver anticorpos IgM e/ou IgG para SARS-CoV-2 na amostra coletada haverá formação de um complexo antígeno-anticorpo. Por ação de capilaridade, o líquido flui pelo dispositivo e é capturado pelas linhas de teste que contêm anticorpos anti-IgM (linha teste IgM) e anticorpos anti-IgG (linha teste IgG), resultando na coloração da linha teste de acordo com o anticorpo presente na amostra. O teste só é considerado válido se a linha de controle também for formada, garantindo que o fluido se movimentou por capilaridade para todo o dispositivo⁽⁴⁶⁾. A Figura 7 ilustra o processo de capilaridade do fluido.

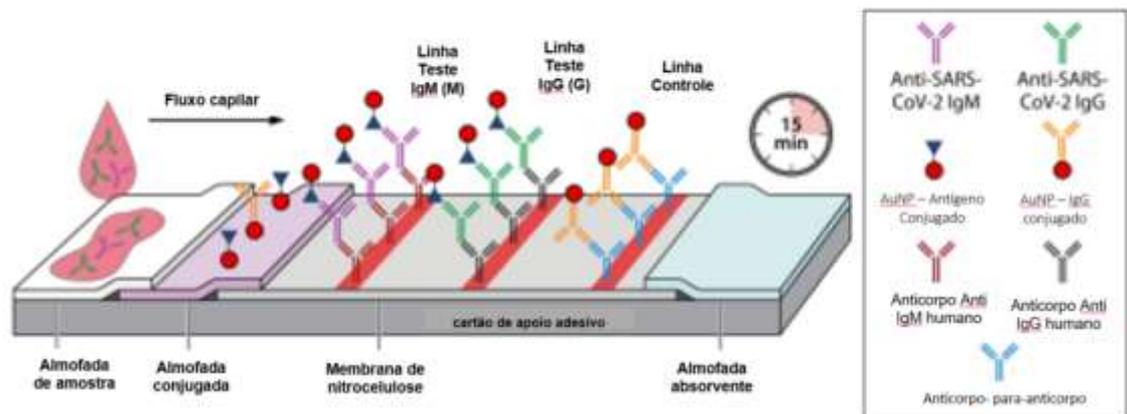


Figura 7 - Imunoensaios sorológicos de fluxo lateral para detecção de anticorpos específicos para SARS-CoV-2. Fonte: Tali et al., 2021⁽⁴⁶⁾ traduzida.

Para aqueles pacientes com alta suspeita de COVID-19, mas teste de PCR negativo, o teste sorológico é fortemente recomendado⁽⁴⁸⁾. Além disso, a sorologia permite a identificação

de pessoas que foram infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 por meio da detecção de IgG. A recomendação é que a sorologia seja feita a partir do nono dia do início dos sintomas para detecção de IgM e/ou IgG⁽¹⁸⁾. Os testes sorológicos de anticorpos são testes rápidos e são mais utilizados por ter menor custo. Eles têm uma taxa de 68,4% de sensibilidade, podendo ter grande número de falsos-negativos⁽⁵⁷⁾. No entanto, são recomendados em caso de suspeita clínica em áreas com poucos recursos para realização de PCR⁽¹⁸⁾. A Figura 8 resume a janela de detecção de SARS-CoV-2 por PCR ou testes sorológicos do início ao fim da apresentação de sintomas.

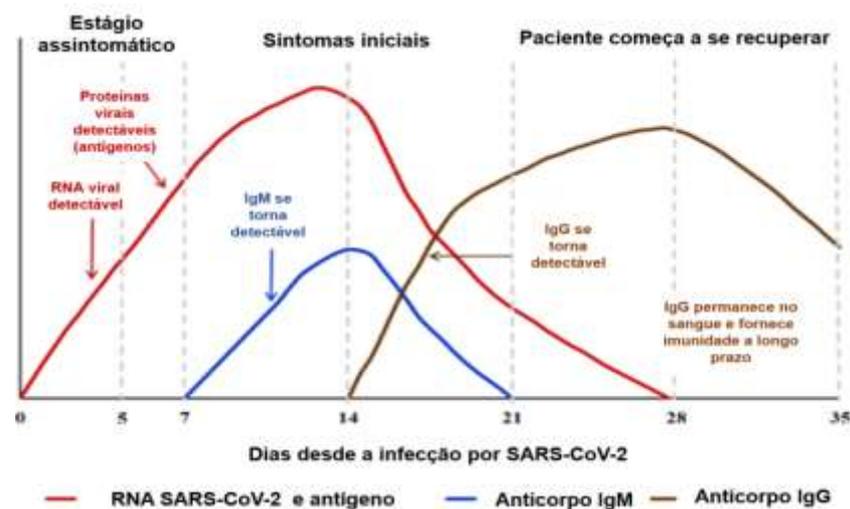


Figura 8 – Relação entre a quantidade/tipo de anticorpo gerado contra SARS-CoV-2 (IgG e IgM) e o estágio detectável clínico e viral da doença COVID-19. Fonte: Hsieh et al., 2021⁽⁵⁵⁾ traduzida

Diagnóstico ou monitoramento

A tomografia de tórax e os testes de biomarcadores sanguíneos são usados como método de detecção rápida quando não há disponibilidade de testes moleculares ou quando o teste molecular tem resultado negativo, mas ainda há fortes indícios clínicos de COVID-19^(45,47). Os achados na tomografia auxiliam na avaliação do comprometimento pulmonar.

É fortemente recomendado que pessoas com qualquer indício de sintoma realizem o teste de detecção para COVID-19 e, no caso de resultado positivo, as pessoas mais próximas e que tiveram contato nos últimos 14 dias também realizem o teste. Além de sintomas respiratórios, outros sintomas têm sido relatados na literatura (sintomas extrapulmonares).

Sintomas Extrapulmonares

Embora a COVID-19 tenha causado muitas complicações respiratórias, como pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo, outras manifestações sistêmicas têm sido relatadas (Figura 9)^(18,58,59). Isso se deve ao tropismo do vírus pelos receptores de ECA2 que estão presentes na maioria dos órgãos⁽⁵⁹⁾. Essa é a hipótese para a maioria dos sintomas extrapulmonares da COVID-19. Além disso, algumas manifestações são associadas com a tempestade citocinérgica, provocada pela ativação excessiva do sistema imune inato na tentativa de combater o vírus SARS-CoV-2, e por mecanismos mediados por anticorpos do sistema imune adaptativo^(18,58,59).

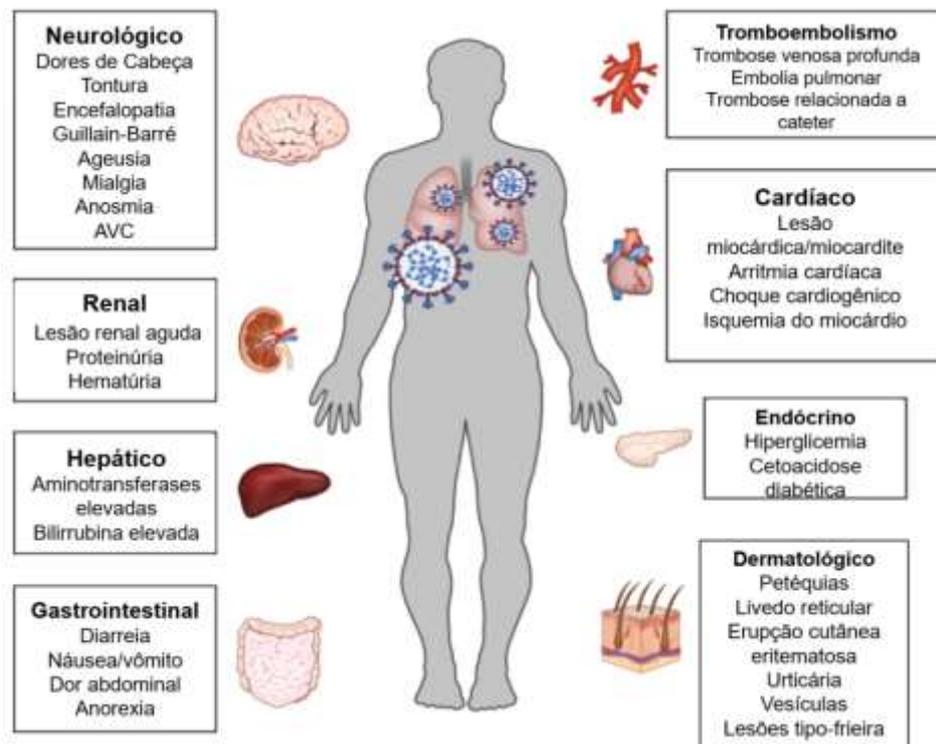


Figura 9 – Manifestações extrapulmonares comuns da COVID-19. Fonte: Gupta et al., 2020⁽⁵⁸⁾ traduzida

As lesões teciduais causadas pela infecção por SARS-CoV-2 em diversos órgãos podem ser persistentes, mesmo após o fim da detecção laboratorial do vírus⁽¹⁸⁾.

Como relatado anteriormente, a maioria das crianças com COVID-19 são assintomáticas ou apresentam sintomas leves. Um número considerável de crianças tem apresentado sintomas de choque inflamatório grave que ficou conhecido como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)⁽⁶⁰⁾.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos⁽⁶¹⁾ define um caso de MIS-C como:

- Indivíduo menor de 21 anos de idade apresentando febre, evidência laboratorial de inflamação e evidência de doença clinicamente grave requerendo hospitalização, com envolvimento multissistêmico (≥ 2) de órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico); e
- Sem diagnósticos alternativos plausíveis; e
- Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 (COVID-19) por RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno; ou exposição por contato com alguém positivo para COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.

Já a OMS^(62,63) define casos de MIS-C como sendo:

- Indivíduos de 0-19 anos de idade;
- Febre por 3 dias ou mais; e
- Pelo menos dois dos seguintes sintomas:
 - Manifestações mucocutâneas com sinal de inflamação;
 - Hipotensão ou choque;
 - Anormalidades cardíacas;
 - Evidência laboratorial de coagulopatias;
 - Sintomas gastrointestinais agudos; e
 - Marcadores inflamatórios elevados; e
- Nenhuma suspeita de outras infecções; e
- Teste de antígeno, sorologia ou PCR positivo para COVID-19, ou contato conhecido com paciente com COVID-19 confirmado.

Em geral, os principais sinais e sintomas sistêmicos de MIS-C relatados envolvem o sistema gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), mucocutâneo (74%) e respiratório (70%)^(63,64). A hipótese é que a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e a desregulação do sistema imune pós infecção por SARS-CoV-2 induza essas lesões sistêmicas⁽⁶³⁾. Além disso, muitos estudos comparam a MIS-C com a doença de Kawasaki em crianças.

A doença de Kawasaki é uma vasculite causada por intensa resposta inflamatória e resposta imune desregulada que afeta artérias de médio calibre podendo provocar doenças cardíacas. A etiologia ainda é desconhecida, mas há suspeita de ser causada por agentes virais. As alterações em exames laboratoriais são semelhantes às alterações provocadas pela MIS-C. Por isso, essas duas manifestações têm sido comparadas^(63,65). Apesar disso, os pacientes com MIS-C tendem a desenvolver quadros mais graves (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação entre Síndrome Inflamatória Multissistêmica (*Multisystem Inflammatory Syndrome* – MIS-C) e doença de Kawasaki

	MIS-C	Doença de Kawasaki
Idade	~10 anos	< 5 anos
Predisposição racial e étnica	Negra, hispânica	Asiático
Gênero	Homens > Mulheres	Homens > Mulheres
Suporte ventilatório	>50%	~50%
Sinais e sintomas comuns	Febre, sintomas gastrointestinais, manifestações cutâneas	Erupção cutânea, conjuntivite e alterações da mucosa oral
Envolvimento cardiovascular	Incomum	Comum

Fonte: Traduzido e adaptado de Patel (2022), p. 57.

Hoje, há relatos na literatura de síndrome inflamatória multissistêmica em adultos⁽⁶⁶⁾, mas que ainda precisa ser melhor investigada.

CONCLUSÃO

Esta revisão aborda os conhecimentos já descritos na literatura sobre a COVID-19, apontando a complexidade do vírus SARS-CoV-2 e as multifacetadas maneiras como ele afeta o corpo humano, de forma predominante no trato respiratório, mas também disseminado por todo o organismo, manifestando-se por meio de variados sinais e sintomas.

O conhecimento científico sobre a COVID-19 avança continuamente, permitindo-nos entender mais profundamente a natureza dessa infecção. No entanto, muitas incógnitas permanecem e, por isso, a pesquisa científica e atualização sobre o tema devem prosseguir de forma contínua e intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Gostin LO, Gronvall GK. The origins of Covid-19 - Why It Matters (and Why It Doesn't). *N Engl J Med.* (2023) 388(25):2305-8. doi: 10.1056/NEJMp2305081.
2. Mohan BS, Nambiar V. COVID-19: an insight into SARS-CoV-2 pandemic originated at Wuhan City in Hubei Province of China. *J Infect Dis Epidemiol.* (2020) 6(4):146. doi: 10.23937/2474-3658/1510146.
3. Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. *Rev Med Virol.* (2022) 32(2):e2282. doi: 10.1002/rmv.2282.
4. Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun.* (2021) 538:14-23. doi: 10.1016%2Fj.bbrc.2020.10.087.
5. Singh, D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med.* (2021) 53(4):537-47. doi: 10.1038/s12276-021-00604-z.
6. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19(3):155-70. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
7. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* (2022) 20(5):270-84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
8. Holmes EC, Goldstein AS, Rasmussen LA, Robertson DL, Christoph CA, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell.* (2021) 184(19):4848-56. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.017.

9. Hu Q, He L, Zhang, Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front Public Health*. (2021) 9:687937. doi: 10.3389/fpubh.2021.687937.
10. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. (2024). Disponível em: <https://covid19.who.int/>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. **Guia de vigilância genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-de-vigilancia-genomica-do-sars-cov-2-uma-abordagem-epidemiologica-e-laboratorial/@@download/file> Acesso em: 10 de set de 2023.
12. Mahajan S, Caraballo C, Li SX, Dong Y, Chen L, Huston SK, et al. SARS-CoV-2 Infection Hospitalization Rate and Infection Fatality Rate Among the Non-Congregate Population in Connecticut. *Am J Med*. (2021) 134(6):812-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
13. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. (2020) 20(9):e238-e44. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30484-9.
14. 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(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
15. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. (2020) 8(9):853-62, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
16. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med*. (2021) 9(5):e47-e8. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00101-6.

17. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* (2020) 85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
18. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm* (2020). (2023) 4(2):e228. doi: 10.1002%2Fmco2.228.
19. Zhang X, Wu K, Wang D, Yue X, Song D, Zhu Y, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappaB. *Virology.* (2007) 365(2):324-35. doi: 10.1016%2Fj.virol.2007.04.009.
20. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.* (2023) 21(3):162-77. doi: 10.1038/s41579-022-00841-7.
21. Syed AM, Taha TY, Tabata T, Chen IP, Ciling A, Khalid MM, et al. Rapid assessment of SARS-CoV-2-evolved variants using virus-like particles. *Science.* (2021) 374(6575):1626-32. doi: 10.1126/science.abl6184.
22. Wu H, Xing N, Meng K, Fu B, Xue W, Dong P, et al. Nucleocapsid mutations R203K/G204R increase the infectivity, fitness, and virulence of SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* (2021) 29(12):1788-801. doi: 10.1016/j.chom.2021.11.005.
23. Johnson BA, Zhou Y, Lokugamage KG, Vu MN, Bopp N, Crocquet-Valdes PA, et al. Nucleocapsid mutations in SARS-CoV-2 augment replication and pathogenesis. *PLoS Pathog.* (2022) 18(6):e1010627. doi: 10.1101/2021.10.14.464390.
24. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* (2021) 29(1): 20-36. https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf.
25. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karaousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis.* (2021) 21(1):496. doi: 10.1186/s12879-021-06222-4.
26. Fayyad D, Kelts JL, Nielson TH, Epelle IL, Monear NC, Strawn MTG, et al. COVID-19: A Systematic Review of the Transmissibility, Pathogenesis, Entry Factors, and Signature Immune Response. *BioChem.* (2022) 2(2):115-44. doi: 10.3390/biochem2020009.

27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* (2020) 382(16):1564-7. doi: 10.1056/nejmc2004973.
28. Short KR, Cowling BJ. Assessing the potential for fomite transmission of SARS-CoV-2. *Lancet Microbe.* (2023) 4(6):e380-1. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00099-X.
29. Marzoli F, Bortolami A, Pezzuto A, Mazzetto E, Piro R, Terregino C, et al. A systematic review of human coronaviruses survival on environmental surfaces. *Sci Total Environ.* (2021) 778:146191. doi: 10.1016%2Fj.scitotenv.2021.146191.
30. Duan SM, Zhao XS, Wen RF, Huang JJ, Pi GH, Zhang SX, et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomed Environ Sci.* (2003) 16(3):246-55. <https://www.besjournal.com/en/article/id/d73449fd-b491-4458-9738-f1297a7f1040>.
31. Hung IF, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Hong Kong Med J.* (2009) 15(9):20-2. doi: 10.3201%2Fcid1009.040058.
32. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 201(11):1435-8. doi: 10.1164/rccm.202003-0572le.
33. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med.* (2021) 27(5):892–903. doi: 10.1038/s41591-021-01296-8.
34. Pradhan M, Shah K, Alexander A, Ajazuddin, Minz S, Singh MR, et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. *J Immunoassay Immunochem.* (2022) 43(1):1951291, 2022. doi: 10.1080/15321819.2021.1951291.
35. Looi MK. How are covid-19 symptoms changing? *BMJ.* (2023) 18(380):3. doi: 10.1136/bmj.p3.
36. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2023) 64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5.
37. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* (2020) 109(6):1088-95. doi: 10.1111/apa.15270.

38. Dioguardi M, Cazzolla AP, Arena C, Sovereto D, Caloro GA, Dioguardi A, et al. Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Rep.* (2021) 13(3):363-82. doi: 10.3390/pediatric13030045.
39. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* (2020) 92(7):791-96. doi: 10.1002/jmv.25770.
40. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* (2020) 323:2427–9. doi: 10.1001/jama.2020.8707.
41. Meister T, Pisarev H, Kolde R, Kalda R, Suija K, Milani L, et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. *PLoS One.* (2022) 17(6):e0270192. doi: 10.1371/journal.pone.0270192.
42. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med.* (2021) 130:104219. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104219.
43. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res.* (2021) 100(12):1321–9. doi: 10.1177/00220345211029637.
44. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy.* (2023) 78(2):369-88, 2023. doi: 10.1111/all.15593.
45. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19(3):141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
46. Tali SHS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Ver.* (2021) 34(3):e00228. doi: 10.1128/cmr.00228-20.
47. Maia R, Carvalho V, Faria B, Miranda I, Catarino S, Teixeira S, et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. *Micromachines (Basel).* (2022) 13(8):1349. doi: 10.3390/mi13081349.

48. Dong T, Wang M, Liu J, Ma P, Pang S, Liu W, et al. Diagnostics and analysis of SARS-CoV-2: current status, recent advances, challenges and perspectives. *Chem Sci.* (2023) 14(23):6149-206. doi:10.1039%2Fd2sc06665c.
49. Cheng L, Lan L, Ramalingam M, He J, Yang Y, Gao M, et al. A review of current effective COVID-19 testing methods and quality control. *Arch Microbiol.* (2023) 205(6):239. doi: 10.1007%2Fs00203-023-03579-9.
50. Kim JM, Kim HM, Lee EJ, Jo HJ, Yoon Y, Lee NJ, et al. Detection and Isolation of SARS-CoV-2 in Serum, Urine, and Stool Specimens of COVID-19 Patients from the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* (2020) 11(3):112-7. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.3.02.
51. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis.* (2020) 26(6):1337-9. doi: 10.3201%2Faid2606.200301.
52. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol.* (2020) 92(6):680-82. doi: 10.1002/jmv.25742.
53. Van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* (2020) 52(8):1276-88. doi: 10.1111/apt.16036.
54. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in fecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* (2020) 5(5):434-5. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30083-2.
55. Hsieh WY, Lin CH, Lin TC, Lin CH, Chang HF, Tsai CH, et al. Development and Efficacy of Lateral Flow Point-of-Care Testing Devices for Rapid and Mass COVID-19 Diagnosis by the Detections of SARS-CoV-2 Antigen and Anti-SARS-CoV-2 Antibodies. *Diagnostics (Basel).* (2021) 11(10):1760. doi: 10.3390/diagnostics11101760.
56. Guerra ENS, Castro VT, Santos JA, Acevedo AC, Chardin H. Saliva is suitable for SARS-CoV-2 antibodies detection after vaccination: a rapid systematic review. *Frontiers in Immunology.* (2022) 13:1006040. doi: 10.3389/fimmu.2022.1006040.
57. Olearo F, Nörz D, Heinrich F, Sutter JP, Roedl K, Schultze A, et al. Handling and accuracy of four rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 compared to RT-qPCR. *J Clin Virol.* (2021) 137:104782. doi: 10.1016%2Fj.jcv.2021.104782.

58. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
59. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine (Madr).* (2022) 13(55):3235-45. doi: 10.1016%2Fj.med.2022.05.004.
60. Acosta RAH, Garrigos ZE, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* (2022) 36(2):231-49. doi: 10.1016%2Fj.idc.2022.01.003.
61. Centers for Disease Control and Prevention. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
62. World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
63. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* (2022) 22(5):53-60. doi:10.1007/s11882-022-01031-4.
64. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* (2020) 383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
65. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* (2022) 53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
66. Zahornacky O, Porubčín Š, Rovnakova A, Jarcuska P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics (Basel).* (2023) 13(5):983. doi: 10.3390%2Fdiagnostics13050983.

CAPÍTULO 2

Manifestações Cutâneas da COVID-19 – Artigo de opinião

Artigo de opinião publicado na revista Enfermagem Atual In Derme - Qualis CAPES: B1.
Disponível em: <https://doi.org/10.31011/reaid-2024-v.99-n.4-art.2015>

INTRODUÇÃO

Manifestações cutâneas em pacientes com diagnóstico de COVID-19 começaram a ser descritas após um estudo chinês relatar prevalência de até 1,2% dessas manifestações em pacientes hospitalizados⁽¹⁾ e um estudo italiano relatar prevalência de 20%⁽²⁾. A partir daí, outros estudos se concentraram em demonstrar a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19 confirmada.

DESENVOLVIMENTO

Algumas das manifestações cutâneas da COVID-19 podem ser associadas com um desequilíbrio do sistema imune que leva a alterações na pele⁽³⁾. Sarkar, Bhargava, Mendiratta, 2021⁽⁴⁾ e Masood et al., 2022⁽⁵⁾ relataram que as manifestações cutâneas podem ocorrer devido a uma das seguintes razões:

- Ação direta do vírus nas células da pele: interação da proteína Spike do vírus com os receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) presentes nos queratinócitos da superfície basal e glândulas sebáceas;
- Desregulação do interferon, deposição de imunocomplexos e ativação de citocinas pró-inflamatórias;
- Degranulação dos mastócitos e envolvimento de células inflamatórias;
- Alterações vasculares;
- Co-infecção ou ativação de outros vírus; ou
- Reações adversas a drogas.

As manifestações cutâneas mais descritas na literatura são lesões vesiculares, eritematosas, exantema, urticária e vasculites (lesões semelhantes a frieiras, livedo ou necrose)⁽⁴⁻⁶⁾. A maioria das lesões cutâneas se resolvem espontaneamente⁽⁷⁾. A Tabela 1 descreve as principais hipóteses etiopatogênicas para o aparecimento das principais lesões de pele relatadas na literatura.

Tabela 1 – Hipóteses de etiopatogênese das manifestações cutâneas da COVID-19

Manifestação cutânea	Etiopatogênese
Erupção vesicular	A interação entre o vírus e a expressão de Enzima Conversora de Angiotensina 2 nos queratinócitos da camada basal induz acantólise e disceratose.
Erupção macular/ eritematosa/ morbiliforme	Devido à deposição de imunocomplexos e ativação de citocinas, como observado em outros exantemas virais, resultando em espongirose, infiltração linfocítica perivascular com neutrófilos em estágios iniciais e linfócitos posteriores.
Urticaria	Devido à indução direta ou indireta de mastócitos e ativação de basófilos.
Pseudo-frieiras	O endotélio é diretamente atacado pelo vírus causando danos na parede vascular.
Livedo ou necrose e outras vasculites	Vasculopatia trombótica de pequenos e médios vasos associados com necrose da epiderme seguido de danos vasculares devido ao aumento da resposta imune e tempestade de citocinas. Correlacionado com aumento dos níveis de D-dímero.

Fonte: Traduzido e adaptado de Sarkar, 2021⁽⁴⁾, p. 3

As alterações vasculares decorrentes da COVID-19 podem se apresentar como manifestações cutâneas e são divididas em dois subtipos: transitórias ou graves⁽⁴⁾. As lesões transitórias geralmente se apresentam como pseudofrieiras, petéquias e erupções livedoides, enquanto as lesões graves se apresentam como necrose, gangrena ou bolhas hemorrágicas^(4,6). As lesões vasculares transitórias têm sido mais relatadas em casos assintomáticos ou leves de COVID-19⁽⁶⁾. As lesões vasculares graves são associadas com vasculites e vaso-oclusão, podendo ser causadas também por coagulopatias e pela formação de trombos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

A observação de frequência e tempo de aparecimento das manifestações cutâneas por subtipo levaram a hipótese de que o tipo de lesão pode estar associado à gravidade da COVID-19^(11,12). Além disso, a pele pode servir como uma porta de entrada para investigar a infecção por SARS-CoV-2⁽¹³⁾. Embora os mecanismos etiopatogênicos das manifestações cutâneas ainda sejam hipotéticos, é necessário melhorar a compreensão dessa reação⁽¹⁴⁾. Sabe-se também que alguns indivíduos apresentam as manifestações cutâneas como primeira ou única reação da COVID-19, em casos de pacientes assintomáticos respiratórios.

CONCLUSÃO

Considerando que as manifestações cutâneas podem ser um tipo ou a única manifestação da COVID-19, é importante que enfermeiros tomem conhecimento sobre a frequência e características dessas lesões. Além disso, no contexto brasileiro, as Unidades Básicas de Saúde que integram a Atenção Primária em Saúde, são a porta de entrada dos pacientes no Sistema Único de Saúde e o acolhimento e primeiro atendimento é realizado pela equipe de enfermagem. O reconhecimento dessas manifestações cutâneas como possivelmente associadas à COVID-19 podem auxiliar no diagnóstico precoce dos casos assintomáticos ou leves e permitir um controle da disseminação do vírus, a medida em que esses pacientes seguirão as medidas recomendadas para controle de disseminação do vírus. Sugerimos que enfermeiros recomendem a realização de testes diagnósticos de COVID-19 quando identificarem quadros clínicos onde as lesões cutâneas estejam presentes e possam caracterizar COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. (2020) 368:m792. doi: 10.1136/bmj.m792.
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34(5):e212-e3. doi: 10.1111/jdv.16387.
3. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci*. (2022) 29(1):87. doi: 10.1186/s12929-022-00872-5.

4. Sarkar R, Bhargava S, Mendiratta V. Virology and Etiopathogenesis of COVID-19 with Special Reference to Cutaneous Implications. *Indian J Dermatol.* (2021) 66(3):231-6. doi: 10.4103/ijd.ijd_467_21.
5. Masood W, Ahmad S, Khan NA, Shakir A, Rokni GR, Gold MH, et al. Pathobiology of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 and Their Management. *Viruses.* (2022) 14(9):1972. doi: 10.3390/v14091972.
6. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol.* (2021) 46(3):444-50. doi: 10.1111/ced.14481.
7. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
8. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li Y, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* (2020) 41(4):302–7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.008.
9. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4th ed. China: Elsevier; 2018. *Dermatology.*
10. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* (2020) 382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
11. Acosta RAH, Garrigos ZE, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* (2022) 36(2):231-49. doi: 10.1016/j.idc.2022.01.003.
12. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol.* (2021) 46(3):451-61. doi: 10.1111/ced.14482.
13. Sodeifian F, Mushtaq S, Rezaei N. Cutaneous manifestation of COVID-19: What have we learned an year into the pandemic? *Actas Dermosifiliogr.* (2022) 113(2):157-65. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.023.
14. Martora F, Villani A, Fabbrocini G, Battista T. COVID-19 and cutaneous manifestations: A review of the published literature. *J Cosmet Dermatol.* (2023) 22(1):4-10. doi: 10.1111/jocd.15477.

CAPÍTULO 3

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), comumente conhecida como COVID-19, surgiu rapidamente, apresentando significativa mortalidade e letalidade⁽¹⁾. A COVID-19 se espalhou principalmente por gotículas respiratórias e contato direto, com uma alta taxa de proliferação^(2,3). Os sintomas mais comuns da infecção por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes são febre e tosse^(3,4).

Embora a COVID-19 seja altamente transmissível, estudos indicam que menos de 2% dos casos confirmados envolvem pacientes pediátricos. Não há consenso sobre se as crianças são menos afetadas pelo vírus devido a uma menor exposição e maior contagem de anticorpos, resultando em menor suscetibilidade, ou se apresentam uma maior prevalência de casos assintomáticos^(5,6).

Os padrões clínicos e epidemiológicos da COVID-19 em pacientes pediátricos ainda não estão bem definidos⁽⁷⁾. Isso, somado à prevalência de casos assintomáticos e leves, torna essas crianças potenciais agentes de transmissão do vírus para a população em geral, especialmente quando não diagnosticadas⁽⁶⁾. Além disso, a literatura também descreveu casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças (MIS-C)⁽⁸⁾. A MIS-C é considerada um caso moderado a grave de COVID-19, caracterizado por mecanismos inflamatórios que envolvem pelo menos dois órgãos e sem suspeita de diagnósticos alternativos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Estudos relataram manifestações cutâneas frequentes com características específicas em pacientes pediátricos que testaram positivo para COVID-19, mesmo apresentando sintomas leves ou sendo assintomáticos, ou que tiveram contato com pessoas diagnosticadas⁽¹²⁻¹⁵⁾. As manifestações cutâneas em pacientes pediátricos são comumente observadas durante períodos de maior transmissibilidade da COVID-19⁽¹⁴⁾. Por isso, a identificação de manifestações cutâneas é essencial como facilitador do diagnóstico precoce da COVID-19. Além disso, essas manifestações podem estar presentes em pacientes com MIS-C e são um critério diagnóstico para essa síndrome⁽⁹⁻¹¹⁾. No entanto, existem lacunas na literatura sobre a relação dessas manifestações cutâneas com a infecção por SARS-CoV-2 e sobre as principais características dessas lesões em pacientes pediátricos.

Assim, o objetivo desta revisão sistemática e meta-análise é estimar a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19, descrever as principais características morfológicas e a localização dessas lesões, e verificar se fatores individuais, como a idade, estão associados à sua apresentação.

MÉTODOS

Registro do estudo

Esta revisão sistemática seguiu os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist*⁽¹⁶⁾ para relato. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* sob o número CRD42022376831.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram baseados na população (P), exposição (E), desfechos (O - *outcomes*) e tipo de estudo (S – *study type*). Incluímos estudos observacionais analíticos em pacientes pediátricos (crianças e adolescentes, de 0 a 19 anos) com diagnósticos confirmados de COVID-19 (por teste laboratorial), que apresentavam dados de frequência de manifestações cutâneas.

Os estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: (1) avaliou manifestações cutâneas da COVID-19 apenas em indivíduos com mais de 19 anos; (2) não informou se os pacientes pediátricos tinham diagnósticos positivos de COVID-19 confirmados por testes laboratoriais; (3) incluiu unicamente pacientes pediátricos com diagnósticos laboratoriais negativos para COVID-19; (4) não individualizou os dados para pacientes pediátricos com diagnósticos de COVID-19 confirmados por teste de antígeno, teste sorológico ou reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction - PCR*); (5) incluiu pacientes com manifestações cutâneas relacionadas a outras doenças que não a COVID-19; (6) incluiu pacientes com manifestações cutâneas de vasculopatia severa; (7) não individualizou resultados de manifestações cutâneas de COVID-19 para pacientes pediátricos (amostras mistas); (8) relatou manifestações cutâneas associadas a reações adversas a vacinas; (9) relatou manifestações cutâneas associadas a outras infecções virais; (10) relatou manifestações cutâneas associadas a reações adversas a medicamentos; (11) são ensaios clínicos, revisões, capítulos de livros, cartas, opiniões pessoais, resumos de conferências, relatos de casos ou séries de casos; (12) não

forneceram informações suficientes; (13) foram escritos em idiomas que não utilizam o alfabeto latino-romano.

Fontes de informação e estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi elaborada para a base de dados eletrônica PubMed. Essa estratégia foi então adaptada para outras bases de dados eletrônicas (Apêndice 1). Todos os autores revisaram a estratégia de busca. Em 6 de junho de 2023, realizamos buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: CINAHL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus e Web of Science Core Collection. No mesmo dia, realizamos uma busca na literatura cinzenta (Google Scholar e ProQuest Dissertations & Theses Global). Não restringimos o ano de publicação. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos. O *software* EndNoteBasic® (Thomson Reuters, EUA) foi utilizado para coletar as referências encontradas nas buscas das bases de dados eletrônicas e para remover duplicatas.

Processo de seleção

A seleção dos estudos foi conduzida de forma independente por dois revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) em duas fases. Na Fase 1, os dois revisores leram os títulos e resumos de todos os estudos encontrados na busca usando o software *Rayyan*®; na Fase 2, os mesmos revisores leram independentemente o texto completo dos estudos selecionados na Fase 1 e definiram os estudos incluídos nesta revisão sistemática. Todos os processos de seleção foram baseados nos critérios de elegibilidade. Qualquer discordância foi resolvida por um terceiro revisor (P.E.D.R.).

Processo de coleta de dados

O primeiro revisor (B.R.L.A.) coletou os dados de todos os estudos selecionados. O segundo revisor (E.B.F.) verificou e confirmou todos os dados coletados. Quando necessário, um terceiro revisor (P.E.D.R.) foi consultado para resolver quaisquer divergências. Quando quaisquer dados importantes não estavam claros em um estudo, o(s) autor(es) do estudo foram contatados para obter informações adicionais.

Dados coletados

Os seguintes dados foram coletados: autor, ano, país, tipo de estudo, período de observação da amostra, número total de pacientes, idade, sexo, características da COVID-19 (sinais e sintomas, teste laboratorial, gravidade, número de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado), manifestações cutâneas (total, tipo, localização, duração, período de

aparecimento), biópsia de pele (sim ou não), doenças de pele anteriores e outros sinais e sintomas cutâneos associados.

Avaliação do risco de viés dos estudos

Dois revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic reviews of prevalence and incidence*⁽¹⁷⁾. Quando ocorreram desacordos entre o primeiro e o segundo revisores, um terceiro revisor (P.E.D.R.) tomou a decisão final. Para todas as perguntas da ferramenta, os revisores responderam com sim, não, incerto ou não aplicável. A avaliação do risco de viés foi realizada considerando a porcentagem de respostas "sim" recebidas para cada pergunta.

Medidas de efeito

O desfecho primário foi a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19. Os desfechos secundários foram (1) prevalência por tipo de manifestações cutâneas (morfologia); (2) prevalência de manifestações cutâneas por localização geográfica (continente); (3) uma análise de subgrupo da prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C e não-MIS-C, com caracterizações morfológicas das lesões; e (4) uma avaliação da relação da idade na prevalência de manifestações cutâneas.

Métodos de síntese

Os dados coletados dos estudos incluídos foram analisados usando síntese descritiva e numérica. As características gerais dos pacientes incluídos foram resumidas usando medidas de frequência absoluta e relativa e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) calculados no software *OpenEpi* online⁽¹⁸⁾.

A prevalência de manifestações cutâneas foi avaliada por uma meta-análise de proporção, usando a extensão Meta-XL® 5.3 para o software Microsoft Excel, com efeito aleatório. A meta-análise de proporção também foi realizada por tipo de manifestações cutâneas e continente e para avaliar a prevalência e morfologia das manifestações cutâneas em subgrupos de pacientes MIS-C e não-MIS-C. Os dados de prevalência foram apresentados por frequências relativas e absolutas e Intervalo de confiança de 95% (IC95%). A heterogeneidade da meta-análise de proporção foi avaliada usando os intervalos de confiança sobrepostos de estudos

individuais incluídos na meta-análise, o índice de inconsistência (I^2), uma estimativa da variância dos efeitos reais (Tau^2) e um nível de significância Q de Cochran de 5% (Chi^2).

O impacto da idade na prevalência de manifestações cutâneas foi avaliado por análise de meta-regressão usando o software R com um modelo de efeitos mistos. A meta-regressão foi realizada uma vez que 10 ou mais estudos tinham dados sobre a mesma variável⁽¹⁹⁾. A variação da idade foi analisada como dados contínuos e categóricos (< 10 anos = crianças e >10 anos = adolescentes, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde - OMS⁽²⁰⁾). $P < 0,05$ indicou uma associação significativa entre a variável testada e a prevalência de manifestações cutâneas. Usamos o gráfico de funil para estimar um possível viés de relato.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

As buscas nas bases de dados resultaram em 21.946 referências recuperadas. Após a remoção de duplicatas, 18.923 referências foram rastreadas para elegibilidade pela leitura dos títulos e resumos, e os textos completos de 168 foram lidos. Além disso, 321 referências foram encontradas na literatura cinzenta e avaliadas para elegibilidade por títulos e resumos. A avaliação da elegibilidade de seis estudos seguiu por meio de leituras de texto completo. No total, 141 artigos foram excluídos seguindo os critérios de elegibilidade (Apêndice 2). Para recuperar os artigos, tentamos entrar em contato com os autores, usando a plataforma ResearchGate quando os detalhes de contato dos autores não foram encontrados. Um artigo foi incluído por busca manual na lista de referências dos estudos. Assim, 34 estudos foram incluídos nesta revisão⁽²¹⁻⁵⁴⁾. O processo de recuperação de referências e seleção de estudos foi apresentado na Figura 1.

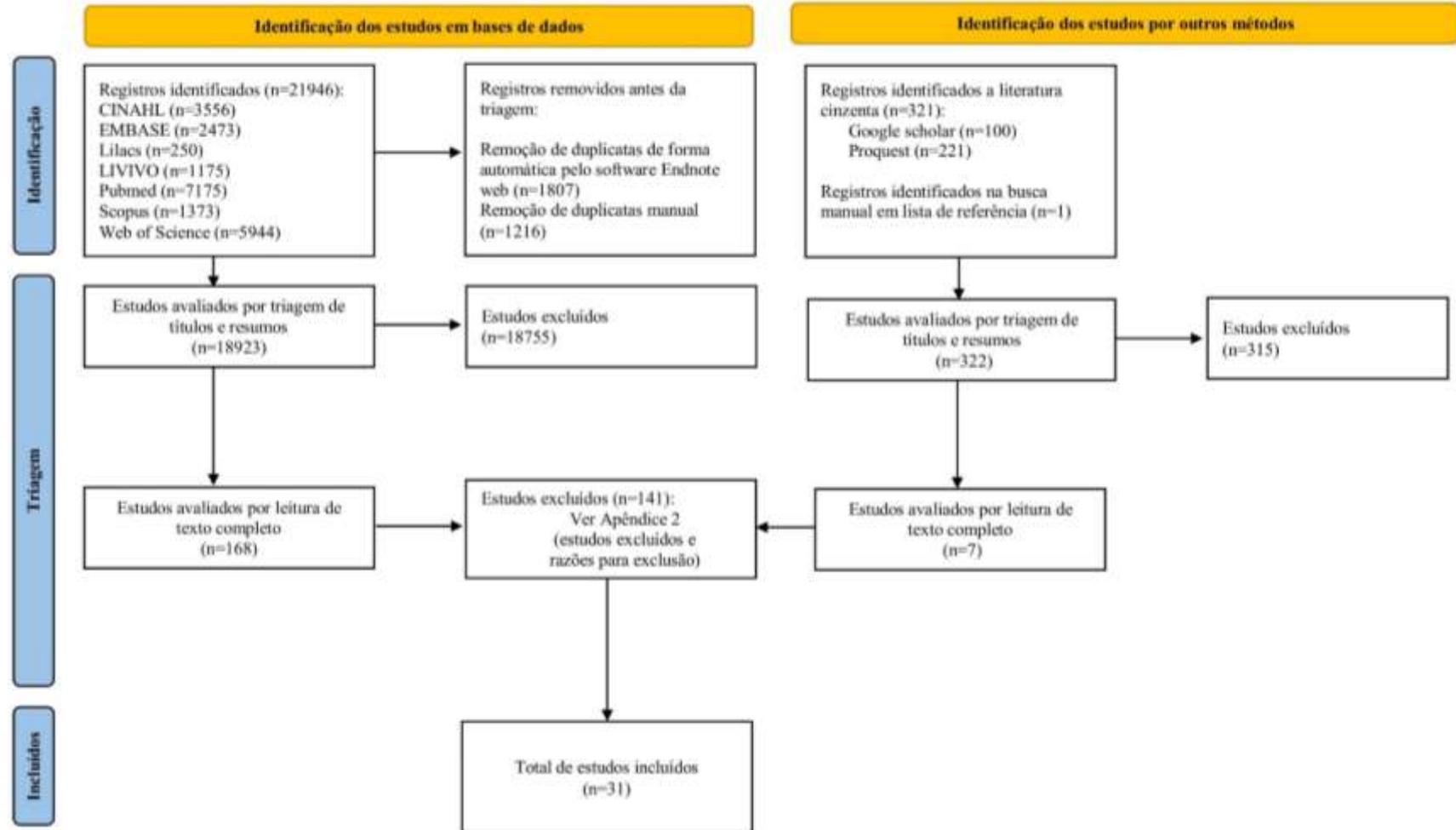


Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de busca e seleção dos estudos. Adaptado de PRISMA⁽¹⁶⁾

Características dos estudos

Os artigos incluídos nesta revisão foram publicados entre maio de 2020 e junho de 2023. Dois eram do idioma espanhol^(30,41) e os demais em inglês. Em relação à metodologia, sete eram estudos transversais^(28-30,35,46,48-49) e 27 eram estudos de coorte (11 prospectivos^(21,25,31,33,36,38,40,43,47,51,53) e 16 retrospectivos^(22-24,26,27,32,34,37,39,41,42,44,45,50,52,54)). Em relação ao continente onde os estudos foram conduzidos, 41,2% foram na Europa, 26,5% na Ásia, 23,5% na América do Norte, 5,9% na América do Sul e 2,9% na África.

Selçuk et al.⁽⁵³⁾ foi o único estudo que começou a coletar dados amostrais em 2021. Todos os outros estudos começaram a coletar em 2020. Apesar disso, nenhum estudo forneceu dados sobre manifestações cutâneas separadas por ano.

Risco de viés nos estudos

O risco de viés nos 34 estudos incluídos foi avaliado individualmente e é apresentado na Tabela 1. A ferramenta para revisões sistemáticas de prevalência e incidência do JBI⁽¹⁷⁾ foi escolhida considerando a homogeneidade dos dados e aplicação de uma única ferramenta para os resultados dos estudos de coorte e transversais incluídos nessa revisão.

Dois estudos relataram o uso de uma amostra de conveniência para selecionar os participantes, mas não estava claro se o tamanho da amostra era adequado e representativo da população.^(25,49) As questões correspondentes à avaliação das manifestações cutâneas (Q6- validade do método para confirmar a condição; e Q7 - a condição foi medida de forma padrão e confiável) receberam as menores proporções de “sim” (18% cada) porque a maioria dos estudos não relatou como a avaliação cutânea foi feita ou se foi semelhante para todos os participantes do estudo. Essa falta de detalhamento quanto a mensuração da condição pode impactar nos resultados dessa síntese, considerando que a avaliação de pele pode ter sido de forma não padronizada e ter variado de acordo com as impressões do avaliador. Isso também impede que as avaliações de pele realizadas por futuros artigos sejam realizadas de acordo com o que já é descrito na literatura.

Tabela 1 - Risco de viés de estudos individuais avaliados de acordo com a ferramenta JBI *Critical Appraisal Checklist for Systematic reviews of prevalence and incidence* ⁽¹⁸⁾

Estudo	Critérios de avaliação*								
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
El Hachem et al. ⁽²¹⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Godfred-Cato et al. ⁽²²⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Lee et al. ⁽²³⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Mamishi et al. ⁽²⁴⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Rodriguez-Pastor et al. ⁽²⁵⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
Andina-Martinez et al. ⁽²⁶⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Belay et al. ⁽²⁸⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Chua et al. ⁽²⁹⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Gallego et al. ⁽³⁰⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Garazzino et al. ⁽³¹⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Gupta et al. ⁽³²⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Jacquin-Porretaz et al. ⁽³³⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Kaplunov et al. ⁽³⁴⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Lisičić-Konaković et al. ⁽³⁵⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Ozsurekci et al. ⁽³⁶⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Parcha et al. ⁽³⁷⁾	S	S	S	S	S	N	N	S	S

Rekhtman et al. ⁽³⁸⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Riollano-Cruz et al. ⁽³⁹⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Diaz et al. ⁽⁴¹⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
García-Vera et al. ⁽⁴²⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Giannattasio et al. ⁽⁴³⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Mostafa et al. ⁽⁴⁴⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Murugan et al. ⁽⁴⁵⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Perez et al. ⁽⁴⁶⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Balderas et al. ⁽⁴⁷⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Berg et al. ⁽⁴⁸⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Hicks et al. ⁽⁴⁹⁾	S	N	I	S	S	I	I	S	S
Lota-Salvado et al. ⁽⁵⁰⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Maggio et al. ⁽⁵¹⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Mihai et al. ⁽⁵²⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Selçuk et al. ⁽⁵³⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Turuk et al. ⁽⁵⁴⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
TOTAL DE “SIM”	100%	94%	94%	100%	100%	18%	18%	100%	100%

* * Q1 – A amostra foi apropriado para abordar a população-alvo?; Q2 - Os participantes do estudo foram amostrados de forma apropriada?; Q3 - O tamanho da amostra foi adequado?; Q4 - Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?; Q5 - A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?; Q6 - Métodos válidos foram usados para a identificação da condição?; Q7 - A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes?; Q8 - Houve análise estatística apropriada?; Q9 - A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?

Legenda: S = Sim; N = Não; I = Incerto; NA = Não aplicável. Total = ΣY Itens aplicáveis (os itens NA foram excluídos da soma).

Síntese dos resultados

No total, 36.626 (19.199 do sexo masculino e 17.352 do sexo feminino) crianças e adolescentes foram avaliados. Destes, 36.221 apresentaram teste laboratorial positivo para COVID-19, 99,8% de diagnóstico por PCR e a maioria era do sexo masculino (52,4%; IC95%: 51,9 – 52,9). A maioria dos pacientes era sintomática (69,1%) e apresentava COVID-19 leve/moderada segundo os critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁵⁵⁾. Todos os pacientes com MIS-C foram considerados com COVID-19 grave⁽⁵⁵⁾. Os sintomas mais frequentes foram respiratórios (63,1%), seguidos de febre (39,7%) e sintomas gastrointestinais (35,9%). Outros sintomas apresentaram frequência menor que 11%. Mais detalhes das características da amostra foram apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Características individuais e clínicas dos pacientes incluídos nesta revisão (n = 36.626)

Caracterização de crianças e adolescentes (n = 36.626)			
IDADE (em anos)			
Mediana (IQR) ^a	9,0 (7-10)		
Min-Máx	0 – 18		
	n	%	IC 95%
SEXO			
Masculino	19.199	52,4	51,9 – 52,9
Feminino	17.352	47,4	46,9 – 47,9
TESTE LABORATORIAL DE COVID-19^b			
PCR	36.564	99,8	99,8 – 99,9
RADT	8.222	22,4	22,0 – 22,9
Sorologia (IgG)	7.344	20,1	19,6 – 20,5
Sorologia (NI)	2.399	6,5	6,3 – 6,8
Sorologia (IgM)	1.053	2,9	2,7 – 3,1
Sorologia (IgA)	31	0,1	0,1 – 0,2
Não informado	27	0,1	0,05 – 0,1
RESULTADOS DO TESTE DE COVID-19			
Positivo ^c	36.221	98,9	98,8 – 99,0
Negativo	405	1,1	1,0 – 1,2
SINTOMAS DA COVID-19			
Não informado	9	0,02	0,01 – 0,05
Sintomático^d	25.324	69,1	68,7 – 69,6
Respiratório (Rinorreia, tosse, dispneia, dificuldade respiratória, dor torácica, dor de garganta, chiado, rinite, escarro, coriza e congestão nasal)	15.990	63,1	62,6 – 63,7
Febre	10.046	39,7	39,1 – 40,3
Gastrointestinal (Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, faringite, perda de apetite, odinofagia)	9.094	35,9	35,3 – 36,5
Anosmia ou ageusia	2.711	10,7	10,3 – 11,1
Neurológico (Dor de cabeça, irritabilidade, sonolência, letargia, convulsões, alteração da consciência)	1.949	7,7	7,4 – 8,0
Oftalmológico (Injeção conjuntival)	1.471	5,8	5,5 – 6,1
Mucosa	947	3,7	3,5 – 4,0
Cardiovascular (Taquicardia, hipotensão, choque)	678	2,7	2,5 – 2,9
Hematológico	421	1,7	1,5 – 1,8
Mialgia	324	1,3	1,1 – 1,4
Fadiga	270	1,1	0,9 – 1,2
Linfadenopatia cervical >1,5 cm de diâmetro	121	0,5	0,4 – 0,6
Renal	117	0,5	0,4 – 0,6
Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia)	78	0,3	0,2 – 0,4
Assintomático	11.293	30,8	30,4 – 31,3

SEVERIDADE DA COVID-19			
Leve/Moderado	21.464	58,6	58,1 – 59,1
Assintomático	11.293	30,8	30,4 – 31,3
Severo/Crítico	3.430	9,4	9,1 – 9,7
Não especificado	439	1,2	1,1 – 1,3

Legenda: 95% IC: 95% Intervalo de confiança; PCR: Reação em cadeia de Polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*; IgG: Imunoglobulina G; IgM: Imunoglobulina M; IgA: Imunoglobulina A; RADT: Teste de Diagnóstico Rápido de Antígeno, do inglês *Rapid Antigen Diagnosis Test*. ^aVinte estudos relatam a idade média (n = 16.467); ^bPacientes poderiam ser submetidos a mais de um teste para COVID-19; ^cPacientes com resultado positivo em qualquer teste laboratorial para COVID-19; ^dA porcentagem de cada sintoma foi calculada com base no número de pacientes sintomáticos (n = 25.324).

Tabela 3 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n=34)

Estudo País	Tipo de estudo Período de coleta	Amostra (n) / Sexo (n)	Idade em anos mediana/IQR (Intervalo)	Sinais e sintomas da COVID-19 (%)**	Teste de COVID-19	Severidade da COVID-19 (%)
El Hachem et al. ⁽²¹⁾	Coorte Prospectiva Segunda metade de abril de 2020	19 M: 14 F: 5	Média 14,0 (11a-17a)	Febre (26,3), tosse (5,3), dor de cabeça (5,3), dor de garganta (10,5), diarreia (10,5), assintomático (68,4)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM+ IgA)	NI
Godfred-Cato et al. ⁽²²⁾	Coorte Retrospectiva 29 de julho de 2020 a 7 de agosto de 2020	570 MIS-C M: 316 F: 254	8 / 4-12 (2s-20a)	Febre (100), dor abdominal (61,9), vômito (61,8), diarreia (53,2), hipotensão (49,5), injeção conjuntival (48,4), lesões mucocutâneas (35,3), envolvimento cardiovascular (86,5), envolvimento hematológico (73,9), tosse (28,6), falta de ar (26,1), dor ou aperto no peito (11,6), pneumonia (19,3), síndrome do desconforto respiratório agudo (6,0), derrame pleural (15,8), cefaleia (32,6), lesão renal aguda (18,4), edema periorbital (4,7), linfadenopatia cervical > 1,5 cm de diâmetro (13,3)	PCR e/ou Sorologia (NI) e/ou RADT	Severa/Crítica (100)
Lee et al. ⁽²³⁾	Coorte Retrospectiva 22 de março de 2020 a 7 de junho de 2020	28 MIS-C M: 16 F: 12	9 (1m-17a)	Febre (100), conjuntivite (57,0), sintomas gastrointestinais (54,0), hipotensão/choque (54,0), mucosite (25,0), lesão renal aguda (21,0), sintomas respiratórios com oxigênio suplementar (43,0)	PCR e/ou Sorologia (NI)	Severa/Crítica (100)
Mamishi et al. ⁽²⁴⁾	Coorte Retrospectiva	45 MIS-C	7 / 4-9,9	Febre (91,0), tosse (36,0), conjuntivite (51,0), náusea/vômito (51,0), dor abdominal (58,0), mialgia	PCR e/ou	Severa/Crítica (100)

Irã	7 de março de 2020 a 23 de junho de 2020	M: 24 F: 21	(10m-17a)	(38,0), taquipneia (18,0), linfadenopatia cervical (20,0), cansaço (24,0), diarreia (36,0), dor de garganta (16,0), falta de ar (22,0)	Sorologia (IgG+IgM)	
Rodriguez-Pastor et al. ⁽²⁵⁾	Coorte Prospectiva	62	9,9 / 5,8–12,7	Febre (23,0), tosse (13,0), dificuldade respiratória (3,0), dor de garganta (6,0), dor abdominal (15,0), diarreia (24,0), vômitos (8,0), mialgias (3,0), cefaleia (3,0), assintomático (59,7)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM)	NI
Espanha	14 de abril de 2020 a 8 de maio de 2020	M: 37 F: 25				
Andina-Martinez et al. ⁽²⁶⁾	Coorte Retrospectiva	50 (18 MIS-C)	9,5 / 4,7-12	Febre (90,0), respiratória (rinorreia, tosse, dificuldade respiratória, dor torácica, dor de garganta) (62,0), gastrointestinal (dor, vômito, diarreia) (64,0), neurológica (cefaleia, irritabilidade, sonolência) (36,0), mialgia (14,0), anosmia ou ageusia (6,0), cardiovascular (36,0), saturação de oxigênio <94% (14,0)	PCR e/ou Sorologia (IgM)	Leve/Moderada (44,0) Severa/Crítica (56,0)
Espanha	1º de março de 2020 a 30 de novembro de 2020	M: 29 F: 21				
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	Coorte Retrospectiva	27	Média 4,2 ±1,7	Febre (92,6), tosse (37,0), rinorreia (25,9), dificuldade respiratória (18,5), lesões orais (66,7)	NI	NI
Itália	Março a Abril 2020	M: 19 F: 8	(3m-14a)			
Belay et al. ⁽²⁸⁾	Transversal	1.733 MIS-C	9 / 5-13	Dor abdominal (66,5), vômitos (64,3), diarreia (53,7), hiperemia conjuntival (53,6), tosse (28,3), falta de ar (27,4), dor ou aperto no peito (14,5)	PCR e/ou Sorologia (NI)	Severa/Crítica (100)
Estados Unidos	1º de março de 2020 a 19 de janeiro de 2021	M: 994 F: 733	(0a-20a)			
Chua et al. ⁽²⁹⁾	Transversal	397	Média 9,95±5,34	Febre (32,7), tosse (18,4), expectoração (5,0), rinorreia (16,1), espirros (3,0), nariz entupido (3,3), ageusia (3,5), anosmia (4,3), perda de apetite (2,5), vômitos (3,5), diarreia (6,8), assintomático (38,8)	PCR	Leve/Moderada (61,2)
China	23 de janeiro de 2020 a 2 de dezembro de 2020	M: 220 F: 177				

Gallego et al. ⁽³⁰⁾	Transversal	62	10 / 5,4-12,6	Febre (27,4), tosse (12,9), odinofagia (6,4), dor abdominal (14,5), vômitos (9,7), diarreia (25,8), cefaleia (3,2), mialgia (3,2)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM)	Leve/Moderada (100)
Espanha	Abril a maio de 2020	M: 37 F: 25				
Garazzino et al. ⁽³¹⁾	Coorte Prospectiva	759 (30 MIS-C)	7,2 / 1,4-12,4	Febre (72,1), tosse (33,5), rinite (18,3), diarreia (14,1), faringodínia/faringite (11,3), vômitos (8,8), cefaleia (8,8), dispneia (8,2), ageusia (7,9), conjuntivite (7,4), fadiga (7,2), dor abdominal (6,9), alterações do olfato e paladar (3,6), artromialgia (3,0), dor torácica (2,1), assintomático (12,0)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM)	Leve/Moderada (64,4) Severa/Crítica (23,6)
Itália	15 de setembro de 2020	M: 426 F: 333				
Gupta et al. ⁽³²⁾	Coorte Retrospectiva	41 (20 MIS-C)	(1a-12a)	Febre (75,6), sintomas respiratórios (56,1), sintomas gastrointestinais (12,2), cefaleia (12,2), convulsões e/ou alterações dos sentidos (29,2), comprometimento cardíaco (7,3), insuficiência renal (14,6), choque (41,4)	PCR e/ou Sorologia (IgG)	Leve/Moderada (51,2) Severa/Crítica (48,8)
Índia	1º de abril de 2020 a 31 de julho de 2020	M: 26 F: 15				
Jacquin-Porretaz et al. ⁽³³⁾	Coorte Prospectiva	9	(3a-18a)	NI	PCR e/ou Sorologia (IgG)	NI
França	1º de abril de 2020 a 1º de julho de 2020	M: 8 F: 1				
Kaplunov et al. ⁽³⁴⁾	Coorte Retrospectiva	169	Média 8,5 ±4,2	Febre (53,3), manifestações catarrais/tosse/dor de garganta (25,4), coriza e congestão nasal (20,7), cefaleia e fraqueza (7,1), disosmia (4,1), sintomas gastrointestinais (3,6), distúrbios respiratórios (2,4), assintomático (24,3)	PCR	Leve/Moderada (74,0) Severa/Crítica (1,8)
Rússia	Abril a Agosto 2020	M: 89 F: 80				

Lisičić-Konaković et al. ⁽³⁵⁾	Transversal Março a maio de 2020	56 M: 33 F: 23	(0m-6a)	Febre (57,1), tosse (35,7), congestão nasal (23,3), fraqueza por fadiga (7,1), diminuição do apetite (7,1), dor de garganta (3,6), diarreia (3,6), vômitos (1,8), conjuntivite (1,8), assintomático (35,7)	PCR e/ou RADT	Leve/Moderada (64,3)
Bósnia e Herzegovina						
Ozsürekli et al. ⁽³⁶⁾	Coorte Prospectiva 26 de março de 2020 a 3 de novembro de 2020	52 (30 MIS-C) M: 31 F: 21	12 (0a-17a) MIS-C 9 (1a-17a)	Febre (100), injeções conjuntivais bilaterais (57,7), dor no peito (48,1), tosse (36,5), dificuldade respiratória (73,1), taquicardia (88,5), dor abdominal (63,5), vômitos (55,8), diarreia (32,7), dor de cabeça (17,3), letargia, estado mental alterado (44,2), mialgia (55,8), organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia ou ambas) (57,7)	PCR e/ou Sorologia (IgG)	Severa/Crítica (100)
Parcha et al. ⁽³⁷⁾	Coorte Retrospectiva 1º de abril de 2020 a 31 de outubro de 2020	12306 Não hospitalizado (11634) M: 5954 F: 5680 Hospitalizado (672) M: 343 F: 329	Não hospitalizados Média 9,4 ±5,6; Hospitalizados Média 9,0 ± 6,2	Sintomas respiratórios (tosse, dispneia) (16,5), sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal) (13,9), cefaleia (4,8), outros sintomas inespecíficos (febre, mal-estar, mialgia, artralgia e distúrbios do olfato ou paladar) (18,8), assintomático (7,5)	PCR	Leve/Moderada (91,5) Severa/Crítica (1,0)

Rekhtman et al. ⁽³⁸⁾	Coorte Prospectiva	22*	Com doença mucocutânea	Linfadenopatia laterocervical (4,5), mucosite (4,5), sintomas respiratórios (40,9), sintomas gastrointestinais (77,3), choque (40,9), envolvimento cardiovascular (36,3)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM)	Leve/Moderada (45,5)
Estados Unidos	11 de maio de 2020 a 5 de junho de 2020	Com doença mucocutânea (4) M: 1 F: 3	Sem doença mucocutânea 10 / 7,25-16			Severa/Crítica (54,5)
		Sem doença mucocutânea (8) M: 5 F: 3	MIS-C sem doença mucocutânea 10,5 /10-13			
		MIS-C sem doença mucocutânea (10) M: 6 F: 4				
Riollano-Cruz et al. ⁽³⁹⁾	Coorte Retrospectiva	12 MIS-C	(3a-17a)	Febre (100,0), náusea/vômito (91,7), dor abdominal (66,7), diarreia (41,7), olhos vermelhos (25,0), dor de garganta (25,0), dor no peito (16,7), tosse (8,4), dor de cabeça (8,4), tosse (8,4), dor escrotal (8,4), dor de cabeça (8,4), mialgia (8,4), fadiga (8,4)	PCR e/ou Sorologia (IgG+IgM+IgA) e/ou RADT	Severa/Crítica (100)
Estados Unidos	24 de abril de 2020 a 19 de junho de 2020	M: 8 F: 4				

Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	Coorte Prospectiva	33 MIS-C	9,4 / 0,33-16,2	Febre (100), náusea/vômito (51,5), dor abdominal (36,4), diarreia (45,5), linfadenopatia cervical (36,4), mialgia (33,3), miocardite (78,8), insuficiência respiratória (51,5)	PCR e/ou Sorologia (NI)	Severa/Crítica (100)
Turquia	Maio de 2020 a maio de 2021	M: 21 F: 12				
Diaz et al. ⁽⁴¹⁾	Coorte Retrospectiva	13 MIS-C	9,5 / 6,7-10,4	Febre (100), dor abdominal (84,0), taquicardia (76,0), vômitos (69,0), diarreia (53,0), dispneia (46,0), distúrbios da mucosa (46,0), conjuntivite (38,0), hipotensão (38,0), linfadenopatia (15,0)	PCR e/ou Sorologia (IgG)	Severa/Crítica (100)
Chile	1º de maio de 2020 a 31 de agosto de 2020	M: 9 F: 4				
García-Vera et al. ⁽⁴²⁾	Coorte Retrospectiva	5,933	Media 7,53 ±4,28 (0a-14a)	Febre (58,1), tosse (46,7), congestão nasal (36,0), odinofagia (22,5), cefaleia (23,3), dispneia (4,5), náusea/vômito (6,7), diarreia (12,7), dor abdominal (10,9), mialgia (8,2), anosmia/disgeusia (7,0), assintomático (50,0)	PCR e/ou Sorologia (IgG) e/ou RADT	Leve/Moderada (49,9) Severa/Crítica (50,1)
Espanha	12 de maio de 2020 a 31 de outubro de 2020	M: 3024 F: 2909				
Giannattasio et al. ⁽⁴³⁾	Coorte Prospectiva	35 MIS-C	7 / 4-10	Febre (100), conjuntivite (69,0), alterações orais (49,0), linfadenopatia cervical (9,0), dor abdominal (60), diarreia (49,0)	Swab nasofaríngeo*** e/ou Sorologia (NI)	Severa/Crítica (100)
Itália	1º de novembro de 2020 a 1º de novembro de 2021	M: 18 F: 17				
Mostafa et al. ⁽⁴⁴⁾	Coorte Retrospectiva	6	(3a-18a)	Febre (83,0), coriza (50,0), tosse (33,4), dor de garganta (33,4), vômito/dispneia/dor de cabeça (33,4)	PCR	Leve/Moderada (83,3) Severa/Crítica (16,7)
Egito	Outubro a Dezembro 2020	M: 4 F: 2				

Murugan et al. ⁽⁴⁵⁾	Coorte Retrospectiva	988 (14 MIS-C)	Media 7,8 ±5,0	Febre (44,6), tosse (18,2), sintomas de coriza (11,1), dificuldade respiratória (6,3), náusea e vômito (8,2), diarreia (4,8), dor abdominal (3,1), letargia (0,2), convulsões (4,0), dor de cabeça (2,0), dificuldade respiratória (7,2), hepatomegalia (3,2), esplenomegalia (1,6), assintomático (69,4)	PCR	Leve/Moderada (22,7)
Índia	1º de junho de 2020 a 31 de maio de 2021	M: 580 F: 408				Severa/Crítica (7,9)
Perez et al. ⁽⁴⁶⁾	Transversal	159	1,2	Febre (56,6), tosse (13,2), rinorreia (9,4), irritabilidade (3,1), vômitos (3,1), diarreia (3,1), fadiga (1,3), dor de garganta (0,6), assintomático (5,7)	PCR	Leve/Moderada (94,3)
Chile	Maio de 2020 a junho de 2021	M: 85 F: 74	(1m-24m)			
Balderas et al. ⁽⁴⁷⁾	Coorte prospectiva	215 (18 MIS-C)	9,02 /18	Febre (61,9), cefaleia (36,7), rinorreia (27,9), dor abdominal (27,4), dispneia (24,2), tosse seca (21,4), tosse com secreção (6,0), odinofagia (11,6), injeção conjuntival (15,3), irritabilidade (15,8), diarreia (20,9), náuseas e/ou vômitos (19,5), alteração do olfato/paladar (24,2), fadiga (19,5), mialgia (19,5)	PCR e/ou Sorologia (IgG)	Leve/Moderada (85,1) Severa/Crítica (14,9)
México	Julho de 2020 a dezembro de 2021	M: 114 F: 101				
Berg et al. ⁽⁴⁸⁾	Transversal	10994	10,2	Febre (24,8), dor de garganta (17,3), tosse (17,7), mucosite (7,8), dificuldade para respirar (3,3), diminuição do olfato (10,2), diminuição do paladar (10,4), dor no peito (1,2), dores de cabeça (22,2), vômitos (2,4), diarreia (2,6), assintomático (54,2)	PCR	Leve/Moderada (43,7)
Dinamarca	1º de janeiro de 2020 a 12 de julho de 2021	M: 5658 F: 5267	(0,2a-16,0a)			Severa/Crítica (2,1)

Hicks et al. ⁽⁴⁹⁾	Transversal	372	Media 5,9 ± 4,0	Febre (36,0), tosse (43,0), coriza (44,0), dor de garganta (20,0), diarreia (5,0), vômito (7,0), fadiga (18,0), perda do olfato (3,0)	PCR e/ou RADT	NI
Estados Unidos	19 de outubro de 2020 a 29 de julho de 2022	M: 189 F: 183	(0m-15a)			
Lota-Salvado et al. ⁽⁵⁰⁾	Coorte Retrospectiva	115	10 / 4–15	Febre (73,9), tosse (55,7), coriza (21,7), dor de garganta (11,3), dificuldade para respirar (25,2), diarreia (9,6), perda de apetite (13,9), vômitos (19,1), dor abdominal (10,4), dor de cabeça (9,6), anosmia (3,5), ageusia (5,2), assintomático (0,9)	PCR	Leve/Moderada (74,8)
Filipinas	25 de janeiro de 2020 a 25 de janeiro de 2022	M: 73 F: 42				Severa/Crítica (24,3)
Maggio et al. ⁽⁵¹⁾	Coorte Prospectiva	22 MIS-C	1.4-14	Febre (100), queilite e/ou hiperemia faríngea (86,0), linfadenite látero-cervical (82,0), conjuntivite (64,0), dor abdominal e/ou vômitos e/ou diarreia (64,0)	swab nasofaríngeo*** e/ou Sorologia (IgG+IgM)	Severe/Critical (100)
Itália	Abril de 2020 a Julho de 2021	M: 11 F: 11	(1a-12,7a)			
Mihai et al. ⁽⁵²⁾	Coorte Retrospectiva	35 MIS-C	(9m-15a)	Febre (100), hiperemia conjuntival (17,1), mucosa eritematosa (22,9)	Sorologia (IgG) e RADT	Severa/Crítica (100)
Romênia	Mai de 2020 a outubro de 2021	M: 13 F: 22				
Selçuk et al. ⁽⁵³⁾	Coorte prospectiva	43 MIS-C	7,5 /0,5-15	Febre (100), sintomas gastrointestinais (67,4), sintomas cardiovasculares (46,5), sintomas respiratórios (30,2), sintomas neurológicos (14,0); sintomas de mucosa (65,1) envolvimento ocular (65,1)	PCR e/ou Sorologia (IgG)	Severa/Crítica (100)
Turquia	Janeiro de 2021 a janeiro de 2022	M: 25 F: 18				

Turuk et al. ⁽⁵⁴⁾	Coorte Retrospectiva	1244	9 /2-15	Febre (45,8), tosse seca (21,9), dificuldade respiratória (14,3), vômitos (12,4), diarreia (5,8), tosse com secreção (7,5), dor de garganta (6,6), coriza (7,2), perda do olfato ou paladar (2,3), chiado (0,4), mialgia (4,2), fadiga (7,0), mucosite (0,2), dor de cabeça (6,1), alteração da consciência (1,5), convulsões (3,2), dor abdominal (5,1), dor no peito (1,0), assintomático (31,4)	PCR e/ou RADT	Leve/Moderada (62,4) Severa/Crítica (6,2)
Índia	1° de setembro de 2020 a 20 de fevereiro de 2022	M: 739 F: 505	(1d-18a)			

Legenda: M: Masculino; F: Feminino; MIS-C: Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças; IQR: Intervalo Interquartil; a: ano; s: semanas; m: meses; d: dias; NI: Não Informado; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; IgG: Imunoglobulina G; IgM: Imunoglobulina M; IgA: Imunoglobulina A; RADT: Teste Rápido de Diagnóstico de Antígeno. * amostra parcial; ** exceto manifestações cutâneas; *** Os autores não informaram se o swab nasofaríngeo foi utilizado para o teste de Reação em Cadeia da Polimerase.

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19

As manifestações cutâneas estavam presentes em todos os estudos incluídos e tinham dados suficientes para analisar a prevalência em pacientes pediátricos positivos para COVID-19. Alguns pacientes apresentaram mais de um tipo de manifestação cutânea em mais de uma parte do corpo (Tabela 4). Lesões semelhantes a frieiras foram consideradas vasculites transitórias e, portanto, foram incluídas nesta revisão.

Tabela 4 - Características das manifestações cutâneas apresentadas pelos pacientes positivos e negativos para COVID-19 (n=34)

Estudo	Amostra Total (n)	COVID-19 confirmada		COVID-19 não confirmada			Duração	Período de aparecimento	
		Amostra (n)	Manifestação cutânea N Tipo (n)	Localização (n)	Amostra (n)	Manifestação cutânea N Tipo (n)			Localização (n)
El Hachem et al. ⁽²¹⁾	19	10	10 lesões semelhantes a frieiras (10), inchaço (8), máculas purpúricas (7), crostas (7), pústulas (3)	dedos (10) calcanhares (7) arco plantar (6)	9	9 lesões semelhantes a frieiras (7), inchaço (8), máculas purpúricas (5), crostas (5), pápulas (1), máculas violáceas (1)	dedos (9) calcanhares (3) arco plantar (2)	-	12-40 dias (média de 22,2 dias) antes da consulta de triagem
Godfred-Cato et al. ⁽²²⁾	570	565	315 exantema	-	5	Não informado	-	-	-
Lee et al. ⁽²³⁾	28	28	10 exantema inchaço (10), eritema (6)	extremidades (10)	-	-	-	-	-
Mamishi et al. ⁽²⁴⁾	45	45	24 exantema	-	-	-	-	-	-
Rodriguez-Pastor et al. ⁽²⁵⁾	62	5	5 lesões cutâneas, sendo: 1 exantema, 4 lesões semelhantes a frieiras	principalmente nos pés	57	57 lesões cutâneas, sendo: 27 exantema, 30 lesões semelhantes a frieiras	principalmente nos pés	mediana de 14 dias (9–26)	mediana de 14 dias (6–26)
Andina-Martinez et al. ⁽²⁶⁾	50	50	18 exantema macular e/ou papular (18)	membros (14) tronco (13) palmas das mãos e arco plantar (10%) genitália/virilha (9) face (6)	-	-	-	mediana de 14 dias (9–26)	-
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	27	27	6 exantema papular (6)	-	-	-	-	-	-
Belay et al. ⁽²⁸⁾	1.733	1.733	963 exantema	-	-	-	-	-	-
Chua et al. ⁽²⁹⁾	397	397	1 exantema e frieiras	dedos do pé (1)	-	-	-	1 semana	-

Gallego et al. ⁽³⁰⁾	62	9	9 exantema maculopapular (1), perniótico ou vesiculobolhoso (6), outros tipos (2)	pés (6) mão (1) tórax/ abdômen (1) acral (6)	53	53 exantema perniótico ou vesiculobolhoso (13), outros tipos (40)	generalizado (20) pés (22) mão (7) tórax/abdôm en (8) acral (1)	COVID-19 negativo mediana 14 dias (7-25) COVID-19 positivo mediana 21 dias (12-38)	-
Garazzino et al. ⁽³¹⁾	759	759	38 exantema	-	-	-	-	-	-
Gupta et al. ⁽³²⁾	41	41	8 exantema	-	-	-	-	-	-
Jacquin-Porretaz et al. ⁽³³⁾	9	1	1 lesões semelhantes a frieiras	-	8	8 exantema purpúrico (1), livedo (2), vesicular (1), fotodistribuído (2) 6 lesões semelhantes a frieiras	-	-	média 1 ± 17 dias.
Kaplunov et al. ⁽³⁴⁾	169	169	0	-	-	-	-	-	-
Lisičić-Konaković et al. ⁽³⁵⁾	56	56	1 exantema macular (1)	pernas (1)	-	-	-	-	-
Ozsurekci et al. ⁽³⁶⁾	52	52	22 exantema	-	-	-	-	-	-
Parcha et al. ⁽³⁷⁾	12.306	12.306	997 exantema	-	-	-	-	-	-
Rekhtman et al. ⁽³⁸⁾	22	22	4 exantema eritema inespecífico (3), padrão morbiliforme (1)	-	-	-	-	-	-
Riollano-Cruz et al. ⁽³⁹⁾	12	12	5 exantema	-	-	-	-	-	-
Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	33	33	24 exantema	extremidades	-	-	-	-	-

			maculopapular (9), urticaria (79,2%) (8), eritema inespecífico (7), tronco púrpura retiforme (6), (58%) targetoide (5), eritema interdigital periareolar (4) (50%)						
Diaz et al. (41)	13	13	7 exantema	-	-	-	-	-	-
García-Ve ra et al. (42)	5.933	5.933	96 exantema	-	-	-	-	-	-
Giannattas io et al. (43)	35	35	17 exantema	-	-	-	-	-	-
Mostafa et al. (44)	6	6	4 exantema	-	-	-	-	-	-
			urticaria (3), papulovesicular (1)						
Murugan et al. (45)	988	988	23 exantema	-	-	-	-	-	-
Perez et al. (46)	159	159	34 exantema	-	-	-	-	-	-
Balderas et al. (47)	215	215	37 exantema	-	-	-	-	-	-
Berg et al. (48)	10.994	10.994	136 exantema	-	-	-	-	-	-
Hicks et al. (49)	372	100	3 exantema	-	272	3 exantema	-	-	-
Lota- Salvado et al. (50)	115	115	5 exantema	-	-	-	-	-	-
Maggio et al. (51)	22	21	15 exantema	-	1	1 exantema	-	-	-
Mihai et al. (52)	35	35	6 exantema	-	-	-	-	-	-
			polimórfico (6)						
Selçuk et al. (53)	43	43	35 exantema	tronco (14) palmoplantar (9) face (1) extremidades (8) genital (3)	-	-	-	-	mediana de 1 dia após o primeiro sintoma
Turuk et al. (54)	1.244	1.244	10 exantema	-	-	-	-	-	-

. Em geral, a prevalência foi de 27% (IC95%: 20–35; Tau²: 0,196; I²: 99%, p=0) na amostra total (Figura 2). A prevalência em estudos de coorte foi de 30% (IC95%: 23–37) e 19% (IC95%: 0–50) em estudos transversais. O gráfico de funil mostrou uma grande variação entre os estudos, em termos de prevalência, e um possível viés de relato, que pode estar levando a estudos com prevalências maiores serem mais publicados do que estudos com prevalências menores (Figura 3). Entre os quatro estudos que relataram a duração dessas lesões^(25,26,29,30), o tempo mediano variou de 7⁽²⁹⁾ a 21 dias⁽³⁰⁾. O período de aparecimento variou de 1 a 40 dias do diagnóstico de COVID-19.

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19

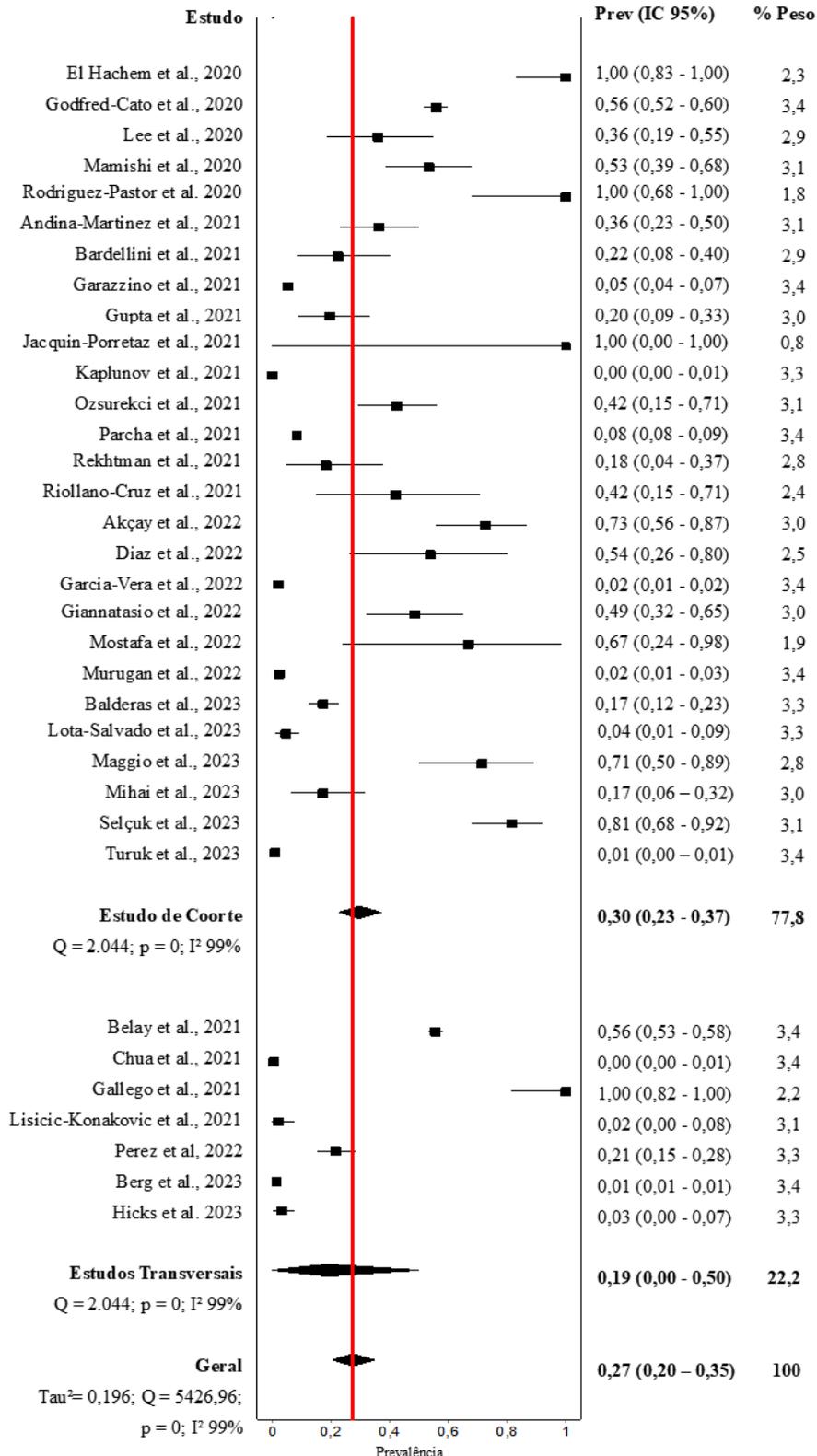


Figura 2 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com exames laboratoriais positivos para COVID-19 por tipo de estudo e geral. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência.

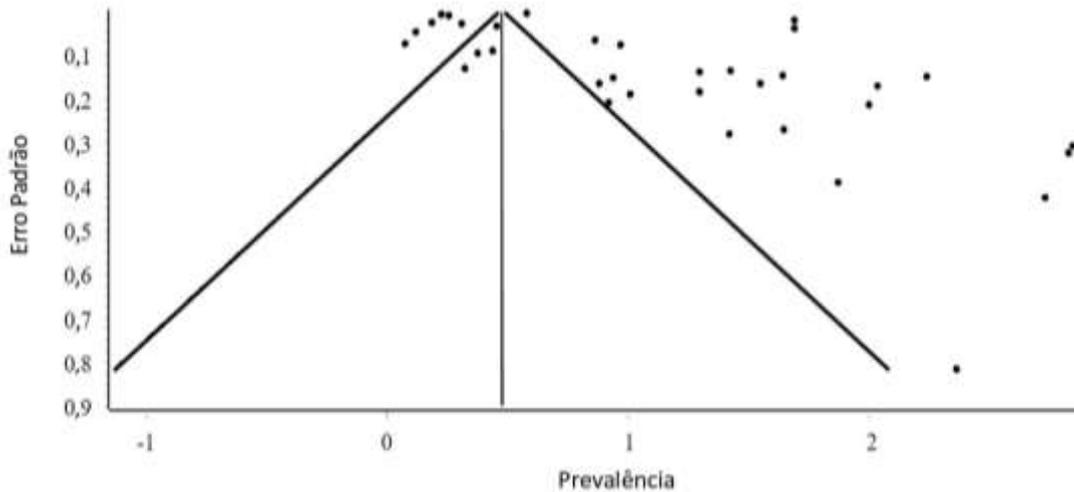


Figura 3 - Gráfico de funil de prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19

Na análise das manifestações cutâneas por região geográfica, encontramos uma prevalência de 67% (IC95%: 24–98) no continente africano. No entanto, apenas um estudo foi realizado no continente africano⁽⁴⁴⁾. A prevalência foi de 33% na América do Sul, 26% na América do Norte, 22% na Ásia e 19% na Europa (Figura 4).

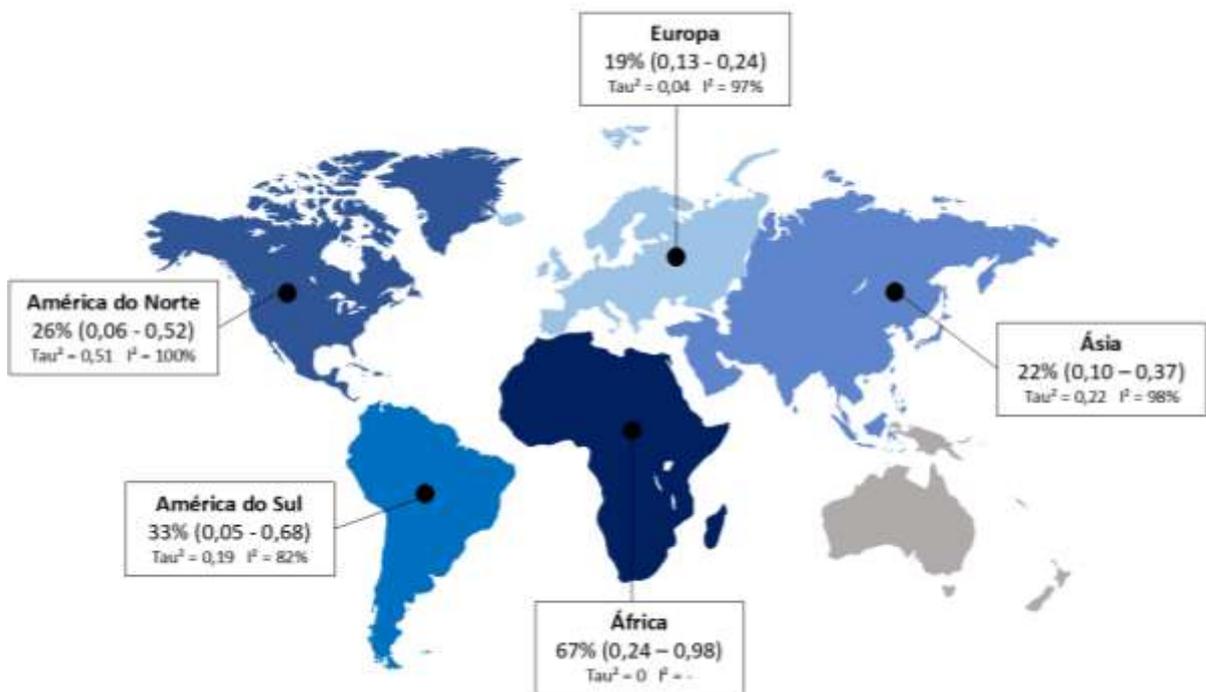


Figura 4 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19 por região geográfica. I²: índice de inconsistência

Em relação ao tipo de lesão, 99,5% apresentaram exantema e 0,5% apresentaram lesões semelhantes a frieiras. Quatro estudos relataram lesões semelhantes a frieiras (n=15)^(21, 25, 29, 33), mas apenas um estudo relatou a morfologia das lesões⁽²¹⁾. Dentre estes, todos os pacientes apresentaram lesões eritematosas: 70% com máculas purpúricas, 70% com crostas e 30% com pústulas. Três estudos^(21, 25, 29) relataram a localização das lesões semelhantes a frieiras (n=14 pacientes pediátricos), e todos os pacientes apresentaram lesões nos pés: 100% nos dedos, 50% nos calcanhares e 42,9% nas solas. Em relação ao exantema, 10 estudos apresentaram as características morfológicas das lesões^(23,26,27,30,35,38,40,44,52,53). As mais frequentes foram as lesões morbiliformes/maculopapulares (38%; IC95%: 11–63; I²: 89%). A Figura 5 e a Tabela 5 mostram a frequência relativa e absoluta, respectivamente, de exantema por características morfológicas.

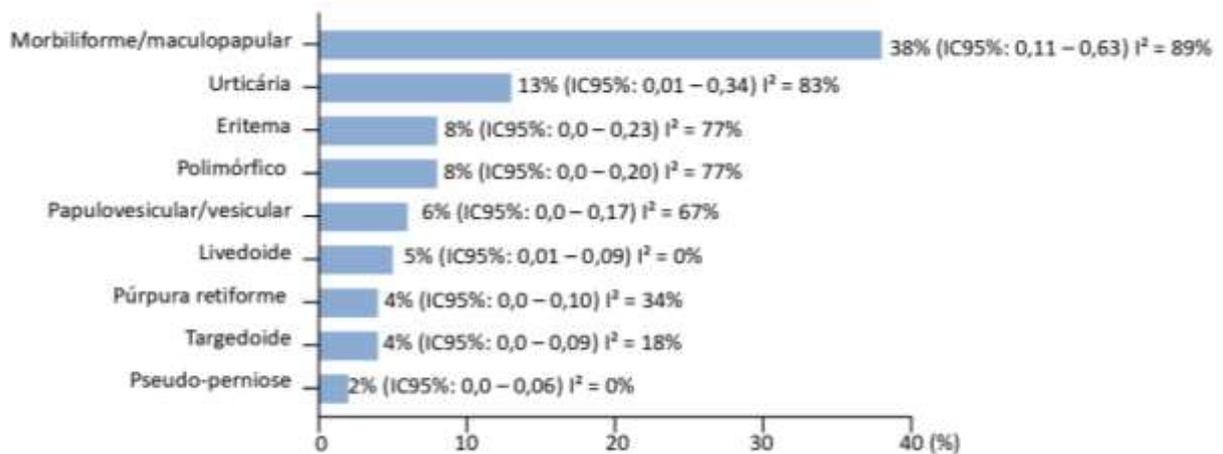


Figura 5 – Prevalência de exantema por morfologia. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência

Tabela 5 - Frequência das características morfológicas do exantema nos estudos incluídos (n=10)

Estudo	Exantema (n)	Característica morfológica do exantema (n)								
		morbiliforme/ maculopapular	urticária	eritema	púrpura retiforme	targedoide	polimórfica	livedoide	pseudo- perniose	papulovesicular/ vesiculobolhoso
Lee et al. ⁽²³⁾	10	-	-	6	-	-	-	-	-	-
Andina-Martinez et al. ⁽²⁶⁾	18	18	-	-	-	-	-	-	-	-
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Gallego et al. ⁽³⁰⁾	9	1	-	-	-	-	-	-	-	6
Lisicic-Konakovic et al. ⁽³⁵⁾	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Rekhtman et al. ⁽³⁸⁾	4	1	-	3	-	-	-	-	-	-
Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	24	9	8	11	6	5	-	-	-	-
Mostafa et al. ⁽⁴⁴⁾	4	-	3	-	-	-	-	-	-	1
Mihai et al. ⁽⁵²⁾	6	-	-	-	-	-	6	-	-	-
Selçuk et al. ⁽⁵³⁾	35	11	21	-	-	-	-	5	1	-

Seis estudos^(23, 26,30,34,35,53) relataram a localização do exantema (n=97 pacientes). A área mais afetada foi a extremidade/acral (59,8%), seguida pelo tronco (43,2%), região palmoplantar (19,6%), genitais e região intertriginosa (12,4% cada), face (7,2%), pés (6,2%) e mãos (1%).

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C e sem MIS-C

Em 11 estudos, todos os pacientes tinham MIS-C^(22-24,28,39-41,43,51-53). Em outros sete estudos, uma amostra parcial foi diagnosticada com MIS-C durante o acompanhamento^(26,31,32,36,45,47,50). No entanto, quatro estudos não relataram quantos pacientes com MIS-C tinham manifestações cutâneas^(26,31,45,50); portanto, esses quatro estudos foram excluídos da análise de prevalência. No total, 2.701 crianças e adolescentes tinham MIS-C e foram avaliados quanto à presença ou ausência de manifestações cutâneas. A prevalência foi de 49% (IC 95%: 41–56) da amostra total (Figura 6A). O I² foi de 84%, com um valor estatisticamente significativo para heterogeneidade (p = 0). Essa heterogeneidade também pode ser devido a variações nas características da amostra, metodologia do estudo e mensuração do resultado.

Todas as manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C foram classificadas como exantema. Apenas quatro estudos^(40,44,52,53) descreveram as características morfológicas do exantema, e os pacientes podiam apresentar mais de uma morfologia ao mesmo tempo (Figura 6B e Tabela 6A). A mais frequente foi a lesão urticariforme (27%; IC95%: 4–58; I²: 78%).

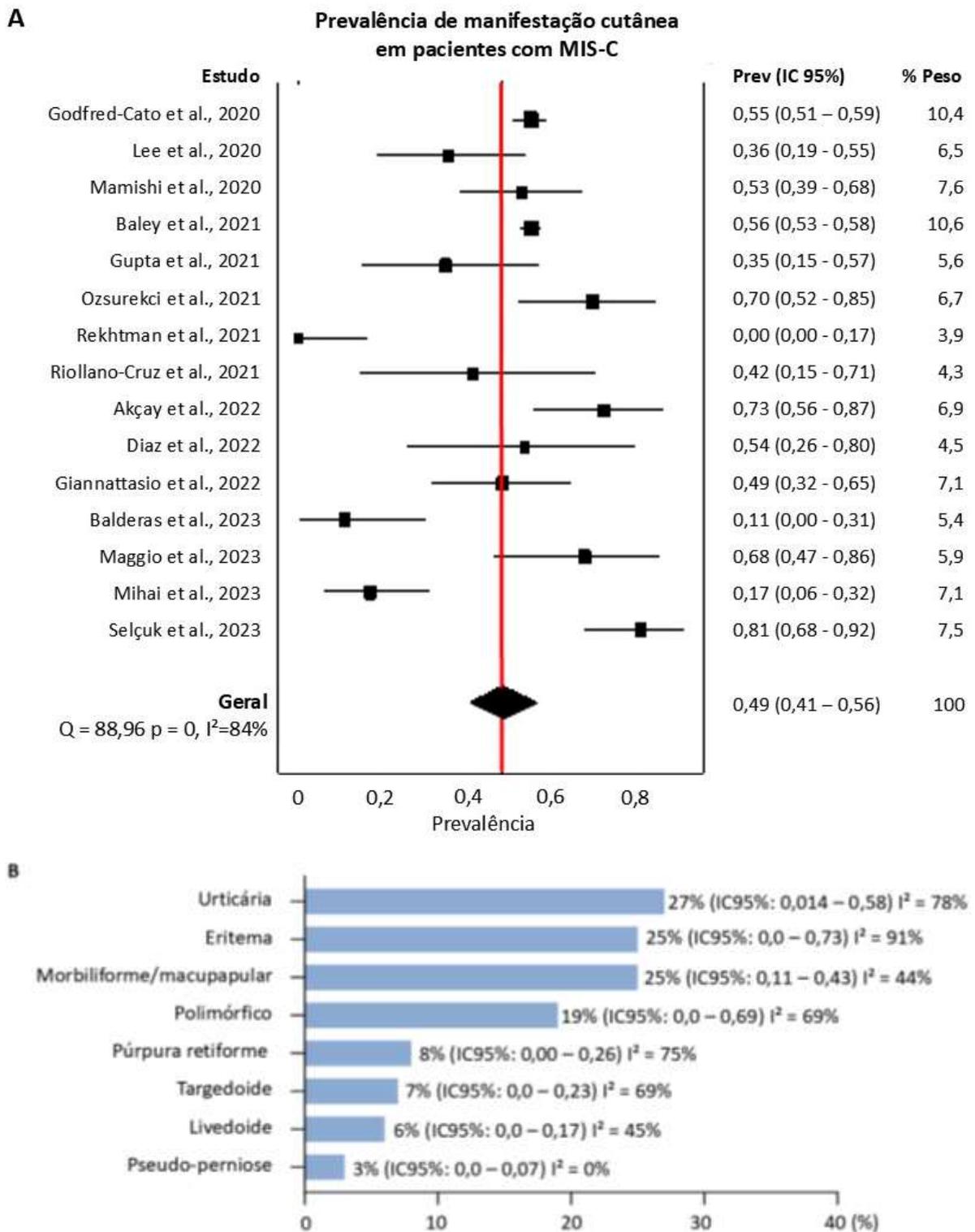


Figura 6 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C. (A) Prevalência geral de exantema; (B) Prevalência por morfologia do exantema. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência; MIS-C: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*.

Em 17 estudos, nenhum paciente tinha diagnóstico de MIS-C^(21,25,27,29,30,32-35,37,42,44,46,47-49,54). Dois outros estudos^(36,38) relataram quantos pacientes não-MIS-C apresentaram manifestações cutâneas. No total, 31.668 crianças e adolescentes não-MIS-C foram incluídos na meta-análise de proporção, que mostrou que 11% (IC 95%: 7–15; I²: 99% p=0) tinham manifestações cutâneas (Figura 7A). A heterogeneidade pode ser explicada por variações nas características da amostra, metodologia do estudo e mensuração do resultado. Quatro estudos relataram lesões semelhantes a frieiras^(21,25,29,33), e os outros estudos relataram presença de exantema.

Em relação às características morfológicas do exantema, apenas quatro estudos^(27,30,35,44) apresentaram esse dado e os pacientes podiam apresentar mais de uma morfologia simultaneamente. A Figura 7B e a Tabela 6B incluem dados sobre a morfologia do exantema em pacientes não-MIS-C, sendo o mais comum o exantema maculopapular (48%; IC 95%: 0–100; I²: 86%).

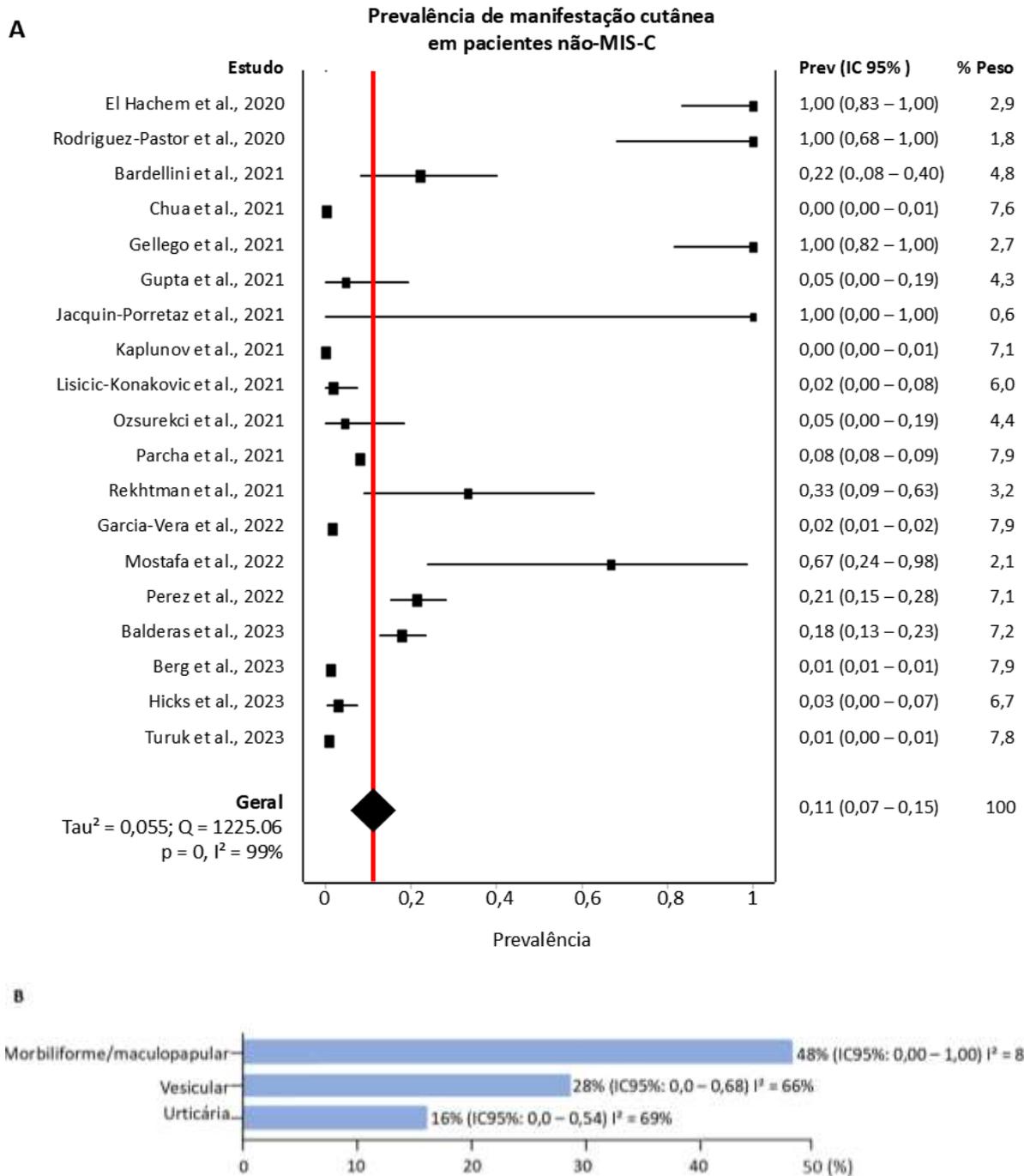


Figura 7 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes não-MIS-C. **(A)** Prevalência geral de exantema; **(B)** Prevalência por morfologia do exantema. IC95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência; MIS-C: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*.

Tabela 6 - Frequência das características morfológicas do exantema apresentada por pacientes com MIS-C e Não-MIS-C nos estudos incluídos (n=4). MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

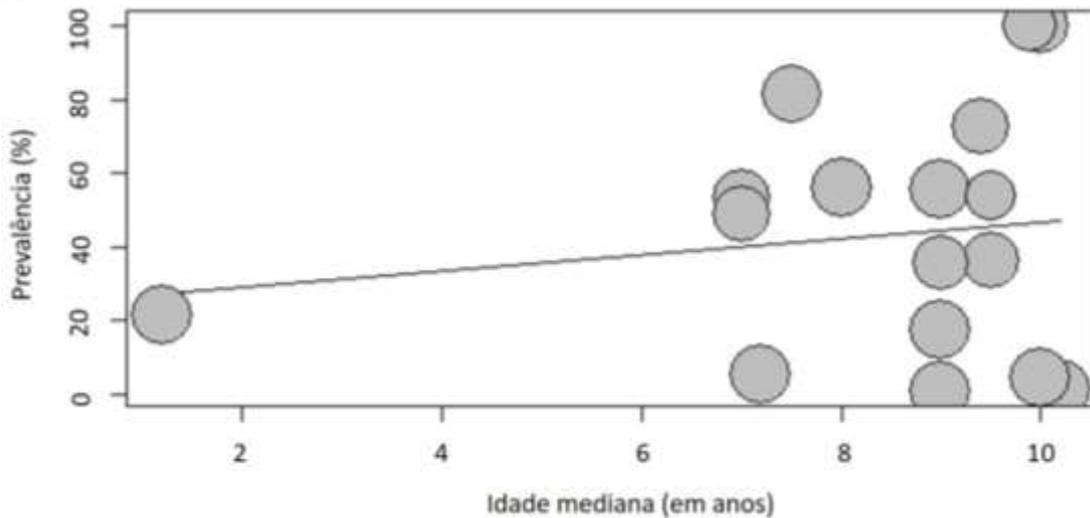
Estudo	Pacientes com MIS-C		Característica morfológica do exantema (n)							
	Total (n)	Manifestação cutânea (n)	morbiliforme/ maculopapular	urticária	eritema	púrpura retiforme	targedoide	polimórfica	livedoide	pseudo- perniose
Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	33	24	9	8	11	6	5	-	-	-
Balderas et al. ⁽⁴⁷⁾	18	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Mihai et al. ⁽⁵²⁾	35	6	-	-	-	-	-	6	-	-
Selçuk et al. ⁽⁵³⁾	43	35	11	21	-	-	-	-	5	1

Estudo	Pacientes sem MIS-C		Característica morfológica do exantema (n)		
	Total (n)	Manifestação cutânea (n)	morbiliforme/ maculopapular	urticária	vesicular
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	27	6	6	-	-
Gallego et al. ⁽³⁰⁾	9	9	1	-	6
Lisicic-Konakovic et al. ⁽³⁵⁾	56	1	1	-	-
Mostafa et al. ⁽⁴⁴⁾	6	4	-	3	1

Meta-regressão da variação etária na prevalência de manifestações cutâneas

Dezessete estudos apresentaram dados sobre a idade mediana de pacientes pediátricos e foram incluídos na meta-regressão^(22-26,28,30,31,40,41,43,46-48,50,53,54). Não encontramos associação significativa entre a idade mediana e a prevalência de manifestações cutâneas ao avaliar a idade mediana como dados contínuos ($p = 0,57$) ou categorizar crianças (<10 anos) e adolescentes (≥ 10 anos)⁽²⁰⁾ ($p = 0,62$). A Figura 8 mostra o gráfico de bolhas para avaliar a influência da idade mediana como dados contínuos na prevalência de manifestações cutâneas e detalhes da análise de meta-regressão. Esses resultados demonstram que a variação de idade não explica a heterogeneidade entre os resultados nessa amostra.

A



B

Modelo de efeitos mistos (k = 17; estimador Tau²: REML)

Tau² (quantidade estimada de heterogeneidade residual): 0,1084 (EP = 0,0411)
 tau (raiz quadrada do valor estimado de tau²): 0,3293
 I² (heterogeneidade residual / variabilidade não contabilizada): 99,91%
 H² (variabilidade não contabilizada / variabilidade amostral): 1064,86
 R² (quantidade de heterogeneidade contabilizada): 0,00%

Teste para heterogeneidade residual:
 QE(df = 15) = 3251,7573, p < 0,0001

Teste de moderadores (coeficiente 2):
 QM(df = 1) = 0,3304, p = 0,5654

Resultados do modelo:

	estimativa	se	z	p	ci.lb	ci.ub
intrcpt	0.2435	0.3339	0.7293	0.4658	-0.4110	0.8980
Idade mediana	0.0223	0.0387	0.5748	0.5654	-0.0537	0.0982

C

Modelo de efeitos mistos (k = 17; estimador Tau²: REML)

Tau² (quantidade estimada de heterogeneidade residual): 0,1086 (EP = 0,0412)
 tau (raiz quadrada do valor estimado de tau²): 0,3295
 I² (heterogeneidade residual / variabilidade não contabilizada): 99,76%
 H² (variabilidade não contabilizada / variabilidade amostral): 418,26
 R² (quantidade de heterogeneidade contabilizada): 0,00%

Teste para heterogeneidade residual:
 QE(df = 15) = 3338,3716, p < 0,0001

Teste de moderadores (coeficiente 2):
 QM(df = 1) = 0,2491, p = 0,6177

Resultados do modelo:

	estimativa	se	z	p	ci.lb	ci.ub
intrcpt	0.4488	0.0900	4.9889	<.0001	0.2725	0.6251 ***
Idade	-0.1057	0.2118	-0.4991	0.6177	-0.5207	0.3094

Figura 8 - Resultados da estimativa de meta-regressão sobre a influência da idade mediana na prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 em pacientes pediátricos. **(A)** Análise de meta-regressão para avaliar o impacto da variação da idade mediana na prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19 (p=0,57); **(B)** Idade mediana como dados contínuos; **(C)** Idade mediana como dados categóricos (criança: menor de 10 anos; adolescente ≥ 10 anos). Observação: o arquivo de figura apresentado esta no idioma inglês, seguindo a fonte de saída de resultados do software R Studio.

Avaliação complementar das manifestações cutâneas

Três estudos relataram que biópsias de pele foram realizadas em parte da amostra^(21,33,40). No entanto, um teste de COVID-19 foi realizado apenas em material de pele coletado para biópsia⁽²¹⁾. Os resultados foram negativos para os três pacientes testados. Lee et al⁽²³⁾ foi o único estudo que relatou doenças de pele prévias nos pacientes incluídos. Dois (7,1%) pacientes na amostra tinham doença de Kawasaki.

Além disso, outros sinais e sintomas de pele foram relatados concomitantemente com manifestações cutâneas em quatro estudos^(21,24,30,53). El Hachem et al.⁽²¹⁾ encontraram edema e eritema nos dedos de todos os pacientes, e 57,8% relataram dor e/ou coceira. Mamishi et al.⁽²⁴⁾ encontraram edema nas mãos e pés de 40% dos pacientes e dor em quase 50%. Em Gallego et al.⁽³⁰⁾, 56% apresentaram dor. Selçuk et al.⁽⁵³⁾ encontraram edema nas mãos e pés de 9,3% dos pacientes e descamação periungueal em 4,7%.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 34 estudos que relataram a frequência de manifestações cutâneas em crianças e adolescentes com teste laboratorial positivo para SARS-COV-2. No total, 36.626 crianças e adolescentes foram incluídos, dos quais 36.221 apresentaram teste laboratorial positivo para COVID-19.

Encontramos uma prevalência de 27% de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19, e a meta-regressão mostrou que essa prevalência não variou entre crianças (<10 anos) e adolescentes (≥ 10 anos). O I^2 foi de 99%, com valor estatisticamente significativo para heterogeneidade ($p=0$) e o gráfico de funil mostrou uma grande variação entre os estudos. Essa alta heterogeneidade pode ser devido a populações de diferentes regiões geográficas e variações no tipo de estudo e forma de mensuração do desfecho de prevalência. A maioria ($n=33$) utilizou testes de PCR para diagnóstico, com ou sem outros métodos adicionais, sendo este considerado o melhor teste para detecção do RNA viral do SARS-CoV-2⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

A principal hipótese para explicar as manifestações cutâneas da COVID-19 é que a proteína *spike* se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina tipo 2 que estão presentes em grandes quantidades nos queratinócitos da superfície basal da pele⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. As manifestações cutâneas podem ser o primeiro sinal da COVID-19 em crianças e adolescentes,

especialmente naqueles que não apresentam sintomas respiratórios⁽⁶³⁾. As manifestações cutâneas são o quarto sintoma mais frequente da COVID-19 entre crianças e adolescentes nesta revisão, atrás apenas dos sintomas respiratórios, febre e sintomas gastrointestinais. Além disso, é mais frequente que a perda do paladar e do olfato na amostra desta revisão (27% vs 10,7%).

O exantema, também conhecido como erupção cutânea, é frequentemente um dos primeiros sintomas relatados por crianças e adolescentes afetados por infecções virais⁽⁶⁴⁾. Nesta revisão, encontramos uma prevalência de 95,5% de exantema em crianças e adolescentes com qualquer manifestação cutânea. O exantema morbiliforme/maculopapular foi a morfologia mais frequente (38%) nas extremidades/região acral (59,8%), seguida pelo tronco (43,2%). Exantema morbiliforme/maculopapular são lesões eritematosas com máculas e pápulas vermelhas que gradualmente se tornam fluentes no tronco e nas extremidades⁽⁶⁴⁾.

Nesta revisão, encontramos que apenas 0,5% das crianças e adolescentes tinham lesões semelhantes a frieiras entre todas que apresentaram manifestações cutâneas. Destes, 70% tinham máculas purpúricas, 70% tinham crostas e 30% tinham pústulas, todas localizadas nos dedos ou solas dos pés. As possíveis hipóteses para vasculite transitória e grave, principalmente em crianças e adolescentes, são a ocorrência de uma tempestade de interleucina, resposta ao interferon tipo I e inflamação no endotélio vascular causada pelo SARS-CoV-2⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾. A via de transmissão da resposta ao interferon tipo I tem sido associada ao vasoespasmó responsável pelas manifestações clínicas de lesões semelhantes a frieiras^(68, 69).

Em duas outras revisões sistemáticas que também relatam manifestações cutâneas em crianças e adolescentes^(70,71), a maioria dos estudos incluídos foram relatos de casos e séries de casos, e a estratégia de busca foi limitada em termos e em bases de busca. Além disso, foram incluídas crianças e adolescentes com suspeita de COVID-19. Os autores descobriram que as lesões semelhantes a frieiras foram as mais frequentes, seguidas por exantema morbiliformes/maculopapulares. Além disso, os resultados das manifestações cutâneas foram mais detalhados em termos de localização, duração, período de aparecimento, resultados de biópsia e frequência por gênero. Isso se deve à maior apresentação de lesões semelhantes a frieiras e eritema multiforme em relatos de casos e séries de casos⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Em nossa revisão sistemática, incluímos apenas estudos observacionais, que têm melhores evidências. No entanto, estudos observacionais não detalharam lesões de pele. Poucos estudos observacionais relataram lesões semelhantes a frieiras, e excluímos artigos que discutiam vasculite grave, o que pode ter limitado os resultados de lesões semelhantes a frieiras.

Frequentemente, crianças com COVID-19 são admitidas em unidades de terapia intensiva diagnosticadas com MIS-C⁽⁶³⁾. A OMS considera MIS-C como casos de COVID-19 grave⁽⁵⁵⁾. Em uma análise de subgrupo, a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com MIS-C foi de 49%, o que sugere uma alta prevalência de manifestações cutâneas em crianças com MIS-C e COVID-19. Em comparação, a prevalência de manifestações em pacientes não-MIS-C foi de 11%. Em relação às características morfológicas das lesões, os pacientes MIS-C apresentaram mais frequentemente exantemas urticariformes (27%), enquanto os pacientes não-MIS-C apresentaram mais frequentemente exantemas morbiliformes/maculopapulares (48%).

MIS-C é uma síndrome inflamatória caracterizada por manifestações sistêmicas graves de COVID-19 em crianças e cujos critérios de diagnóstico incluem a presença de manifestações mucocutâneas^(75,76). Essas manifestações cutâneas são relacionadas a uma resposta imune aumentada e ao consequente sinal de inflamação⁽⁷⁶⁾. Os achados desta revisão mostram que as manifestações cutâneas da COVID-19 são mais frequentes em pacientes pediátricos diagnosticados com MIS-C do que em pacientes com COVID-19 geral. No entanto, nossa estimativa da prevalência de manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com MIS-C pode ser alta e pode não refletir o valor real porque estudos com esta amostra podem ter sido perdidos em nossa estratégia de busca porque não incluímos esse termo.

Em relação à prevalência de manifestações cutâneas por região geográfica, a África teve a maior frequência (67%), mas apenas um estudo foi conduzido neste continente⁽⁴⁴⁾. A América do Sul teve 33% das manifestações cutâneas, mas os dados vieram de apenas dois estudos realizados no Chile^(41,46). Assim, mais estudos avaliando manifestações cutâneas em pacientes pediátricos com COVID-19 nesses continentes são necessários para estimativas mais precisas.

As mutações genômicas do vírus SARS-CoV-2 permitiram que ele se adaptasse e se espalhasse pelo mundo⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. As principais variantes de preocupação surgiram em momentos diferentes ao longo da disseminação do vírus SARS-CoV-2 e tiveram diferentes picos de infectividade⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Em dezembro de 2021, a variante Ômicron foi estimada como a variante de SARS-CoV-2 mais circulante no mundo, com a maior infectividade⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Pretendíamos realizar uma análise de subgrupo da prevalência de manifestações cutâneas por ano de diagnóstico de COVID-19. No entanto, os estudos não apresentaram dados sobre manifestações cutâneas por ano de diagnóstico. Considerando que as variantes da COVID-19 influenciaram a eficácia das vacinas e terapias direcionadas⁽⁷⁸⁾, sugerimos que novos estudos observacionais apresentem

dados considerando esse fator, pois as variantes também podem apresentar diferentes sintomas extrapulmonares.

Medidas de controle e prevenção da COVID-19, principalmente a vacina, permitiram que a transmissão do vírus SARS-CoV-2 diminuísse e, em maio de 2023, a Organização Mundial da Saúde decretou o fim da pandemia^(56,80). Vários relatórios consideraram as manifestações cutâneas como uma reação adversa à vacina⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Nenhum dos estudos incluídos relatou se os pacientes receberam alguma vacina contra a COVID-19. Devido à vacinação, os sintomas pulmonares graves têm sido menos frequentes e os pacientes têm apresentado COVID-19 leve^(56,80). Portanto, consideramos que, embora o número de casos de COVID-19 e transmissão sejam muito menores hoje, a identificação precoce de sinais e sintomas extrapulmonares, como manifestações cutâneas, pode ajudar no diagnóstico. Uma revisão com foco na prevalência das manifestações cutâneas relacionadas a vacina de COVID-19 também deve ser realizada para explorar esses dados.

A maioria dos estudos não forneceu descrições das manifestações cutâneas como seu objetivo principal e apresentou apenas a frequência. Embora vários estudos nesta revisão incluíssem pacientes que foram diagnosticados com MIS-C e testaram positivo para COVID-19, a estimativa da prevalência de manifestações cutâneas nesta amostra pode não ser adequada porque não incluímos termos referentes a MIS-C na estratégia de busca. Nenhum estudo individualizou dados sobre a prevalência de manifestações cutâneas por ano de inclusão de pacientes no estudo. Isso impossibilitou a avaliação da prevalência de manifestações cutâneas durante um período em que variantes específicas do SARS-CoV-2 predominaram.

A análise de associação de manifestações cutâneas em pacientes positivos e negativos para COVID-19 por sexo e gravidade da doença não foi realizada porque os dados apresentados nos artigos incluídos foram insuficientes. O Apêndice 3 apresenta os dados para esses três resultados nos estudos incluídos. Além disso, pretendíamos usar o instrumento JBI específico para o tipo de estudo. No entanto, como a frequência de manifestação cutânea foi apresentada por uma única avaliação do paciente, usamos o instrumento JBI específico para estudos que apresentam dados de prevalência.

As lesões cutâneas podem ser mais bem detalhadas em futuros estudos observacionais. Incentivamos estudos adicionais para avaliar a presença de SARS-CoV-2 em biópsias de pele de lesões cutâneas para verificar se o vírus influencia diretamente a presença de manifestações

cutâneas. Além disso, o teste para a variante da COVID-19 pode ajudar a identificar se há variantes nas quais as manifestações cutâneas são mais prevalentes.

CONCLUSÃO

Entre os pacientes pediátricos positivos para COVID-19, aproximadamente um terço apresentou manifestações cutâneas e este foi o quarto sintoma mais comum nessa amostra. A maioria dos pacientes apresentou exantema maculopapular em suas extremidades e tronco, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre as faixas etárias. Pacientes com MIS-C apresentaram mais manifestações cutâneas do que pacientes sem MIS-C (49% e 11%, respectivamente). Embora os dados tenham sido principalmente de estudos observacionais, mais estudos são necessários para detalhar as manifestações cutâneas apresentadas por crianças e adolescentes com testes laboratoriais positivos para COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* (2020) 96(1142):753-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234
2. Siddiqui S, Alhamdi HWS, Alghamdi HA. Recent Chronology of COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* (2022) 10:778037. doi: 10.3389%2Fpubh.2022.778037
3. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography.* (2021) 27(2):682-7. doi: 10.1016/j.radi.2020.09.010
4. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* (2021) 89(4):733-7. doi: 10.1038/s41390-020-1015-2
5. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* (2021) 93(2):1057-69. doi: 10.1002/jmv.26398

6. Murillo-Zamora E, Aguilar-Sollano F, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health*. (2020) 189:153-7. doi: 10.1016/j.puhe.2020.10.012
7. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. (2020) 50(SI-1):592-603. doi: 10.3906/sag-2004-174
8. Acosta RAH, Garrigos ZE, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am*. (2022) 36(2):231-49. doi: 10.1016/j.idc.2022.01.003
9. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
10. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. (2022) 22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4
12. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Saïd P, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34(10):e539-41. doi: 10.1111/jdv.16666
13. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. (2020) 10(1):69. doi: 10.1186%2Fs13613-020-00690-8
14. Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, Varrassi G. Images in Practice: Painful Cutaneous Vasculitis in a SARS-Cov-2 IgG-Positive Child. *Pain Ther*. (2020) 9(2):805-7. doi: 10.1007%2Fs40122-020-00174-4
15. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. (2020) 69(8):745-56. doi: 10.1007%2Fs00011-020-01370-w

16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from: <https://scholar.archive.org/work/z5fwhmc6j5e6low3c2c2lyvqxa/access/wayback/https://wiki.jbi.global/download/temp/pdfexport-20201107-071120-0011-14741/MANUAL-3178531-071120-0011-14742.pdf?contentType=application/pdf>
18. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health*, 2013. www.OpenEpi.com
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 62, 2021. <https://training.cochrane.org/handbook>
20. World Health Organization. *Maternal, newborn, child and adolescent health and ageing*. 2024. Disponível em: <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/adolescent-data>
21. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34(11):2620-9. doi: 10.1111/jdv.16682
22. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2020) 69(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2
23. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. (2020) 130(11):5942-50. doi: 10.1172/jci141113

24. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect.* (2020);148:e196. doi: 10.1017/s095026882000196x
25. Rodríguez-Pastor SO, Martín Pedraz L, Carazo Gallego B, Galindo Zavala R, Lozano Sánchez G, de Toro Peinado I, et al. Skin manifestations during the COVID-19 pandemic in the pediatric emergency department. *Pediatr Int.* (2021) 63(9):1033-7. doi: 10.1111/ped.14568
26. Andina-Martinez D, Nieto-Moro M, Alonso-Cadenas JA, Añon-Hidalgo J, Hernandez-Martin A, Perez-Suarez E, et al. Mucocutaneous manifestations in children hospitalized with COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(1):88-94. doi: 10.1016%2Fj.jaad.2021.03.083
27. Bardellini E, Bondioni MP, Amadori F, Veneri F, Lougaris V, Meini A, et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019 in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* (2021) 26(5):e549-53. doi: 10.4317/medoral.24461
28. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* (2021) 175(8):837-45. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630
29. Chua GT, Wong JSC, Lam I, Ho PPK, Chan WH, Yau FYS, et al. Clinical Characteristics and Transmission of COVID-19 in Children and Youths During 3 Waves of Outbreaks in Hong Kong. *JAMA Netw Open.* (2021) 4(5):e218824. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8824
30. Gallego BC, Pedraz LM, Zavala RG, Cuello MR, Gradolph CM, Cuadros EN. Skin lesions in children during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. *Med Clin (Barc).* (2021) 157(1):33-7. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.004
31. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci FI, Marchetti F, Meini A, et al. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr.* (2021) 9:649358. doi: 10.3389/fped.2021.649358

32. Gupta S, Chopra N, Singh A, Gera R, Chellani H, Pandey R, et al. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *J Trop Pediatr.* (2021) 67(1):127. doi: 10.1093/tropej/fmaa127
33. Jacquin-Porretaz C, Ducournau A, Dupond AS, Nardin C, Aubin F, Courtieu C. Cutaneous manifestations of COVID-19 in the Franche-Comté region of France: A monocentric study. *Ann Dermatol Venereol.* (2021) 148(2):124-6. doi: 10.1016/j.annder.2020.12.002
34. Kaplunov K, Shishimorov I, Kramar L, Zayachnikova T. Clinical and epidemiological characteristics of children with PCR-confirmed covid-19 in Volgograd region, Russia. *Archiv Euromedica.* (2021) 2(1):20-2. doi: 10.35630/2199-885X/2021/11/1.3
35. Lisičić-Konaković M, Kulašević A, Lokvančić-Bekto A. Clinical Characteristics of COVID-19 among Children in Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. *Central Eur J Paed.* (2021) 17(2):128-34. doi: 10.5457/p2005-114.301
36. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol.* (2021) 40(8):3227-37. doi: 10.1007/s10067-021-05631-9
37. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep.* (2021) 11(1):10231. doi: 10.1038/s41598-021-89553-1
38. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Garg A. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(2):408-14. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.060
39. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* (2021) 93(1):424-33. doi: 10.1002/jmv.26224
40. Akçay N, Topkarcı Z, Menentoğlu ME, Oğur M, Sofuoğlu Aİ, Boydağ Güvenç K, et al. New dermatological findings of MIS-C: Can mucocutaneous involvement be associated

- with Severe Disease Course? *Austr J Dermatol.* (2022) 63(2):228-34. doi: 10.1111/ajd.13819
41. Diaz YB, Lattus AF, Morales DAA, Díaz PA. Compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico relacionado a la infección por COVID-19. *Andes pediatr.* (2022) 93(6):807-14. doi: 10.32641/andespediatr.v93i6.3807
 42. García-Vera C, Castejón-Ramírez S, Laín Miranda E, Hernández Abadía R, García Ventura M, Borque Navarro E, et al. COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the community. *Eur J Pediatr.* (2022) 181(3):1235-42. doi: 10.1007/s00431-021-04235-4
 43. Giannattasio A, Orlando F, D'Anna C, Muzzica S, Angrisani F, Acierno S, et al. Distinctive Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 According to Patients' Age: A Monocentric Experience. *Children (Basel).* (2022) 9(4):468. doi: 10.3390/children9040468
 44. Mostafa PIN, Alieldin LG, El-Kalioby M. Can skin affection be a clue to COVID-19? results from a dermatology outpatient clinic in Egypt. *J Egypt Women's Dermatol Soc.* (2022) 19:108–14. doi: 10.4103/jewd.jewd_63_21
 45. Murugan TP, Ghosh U, Rajan RJ, Punnen A, Chandran J, Das Adhikari D, et al. Spectrum of COVID-19 Disease in Children: A Retrospective Analysis Comparing Wave 1 and Wave 2 from a Tertiary Hospital in South India. *Indian J Pediatr.* (2022) 89(12):1222-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04135-x>
 46. Perez CA, Ormazabal I, Pérez-Valenzuela J, Araya A, Medina RA, Perret C. Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 virus in ambulatory children under 2 years old. *Front Pediatr.* (2022) 10:957273. doi: 10.3389/fped.2022.957273
 47. Balderas LMDCJ, Fernández AN, Garza SAD, Jerves MIO, Figueroa WES, Koretzky SG, et al. Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr.* (2023) 11:1016394. doi: 10.3389/fped.2023.1016394

48. Berg SK, Palm P, Nielsen SD, Nygaard U, Bundgaard H, Rosenkilde S, et al. Symptoms in the acute phase of SARS-CoV-2 infection among Danish children aged 0-14 years. *IJID Reg.* (2023) 7:262-7. doi: 10.1016/j.ijregi.2023.04.012
49. Hicks SD. Comparison of Symptom Duration Between Children With SARS-CoV-2 and Peers With Other Viral Illnesses During the COVID-19 Pandemic. *Clin Pediatr (Phila)*. (2023) 0(0):99228231152840. doi: 10.1177%2F00099228231152840
50. LotaSalvado R, Padua JR, Agrupis KA, Malijan GM, Sayo AR, Suzuki S, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children with confirmed COVID-19 infection in a tertiary referral hospital in Manila, Philippines. *Trop Med Health*. (2023) 51:9. doi: 10.1186/s41182-023-00507-x
51. Maggio MC, Giordano S, Failla MC, Campione MG, Alaimo A, Corsello G. Ten-month follow-up of patients with covid-19 temporally related multi-system inflammatory syndrome in children: the experience of the children hospital of Palermo. *Ital J Pediatr*. (2023) 49(1):37. doi: 10.1186/s13052-023-01416-9
52. Mihai CM, Chisnoiu T, Balasa AL, Frecus CE, Mihai L, Pantazi AC, et al. Clinical Characteristics and Laboratory Findings in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)-A Retrospective Study of a Tertiary Care Center from Constanta, Romania. *Healthcare (Basel)*. (2023) 11(4):544. doi: 10.3390/healthcare11040544
53. Selçuk LB, Ferhatosmanoğlu A, Aydın ZGG, Arıca DA, Yeşilbaş O. Dermatologic manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *An Bras Dermatol*. (2023) 98(2):168-75. doi: 10.1016/j.abd.2022.08.003
54. Turuk A, Kumar G, Mukherjee A, Jayashree M, Patel SM, Bhardwaj P, et al. Evaluation of a Hospitalized Pediatric COVID-19 Cohort from Indian National Clinical Registry of COVID-19. *Indian J Pediatr*. (2023) 16:1–8. doi: 10.1007/s12098-022-04449-w
55. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
56. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm*. (2023) 4(2):e228. doi: 10.1002%2Fmco2.228

57. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19(3):141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
58. Dong T, Wang M, Liu J, Ma P, Pang S, Liu W, et al. Diagnostics and analysis of SARS-CoV-2: current status, recent advances, challenges and perspectives. *Chem Sci.* (2023) 14(23):6149-206. doi: 10.1039%2Fd2sc06665c
59. Cheng L, Lan L, Ramalingam M, He J, Yang Y, Gao M, et al. A review of current effective COVID-19 testing methods and quality control. *Arch Microbiol.* (2023) 205(6):239. doi: 10.1007%2Fs00203-023-03579-9
60. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* (2021) 100(2):141-54. doi: 10.1177/0022034520957289
61. Sarkar R, Bhargava S, Mendiratta V. Virology and Etiopathogenesis of COVID-19 with Special Reference to Cutaneous Implications. *Indian J Dermatol.* (2021) 66(3):231-6. doi: 10.4103%2Fijd.ijd_467_21
62. Masood W, Ahmad S, Khan NA, Shakir A, Rokni GR, Gold MH, et al. Pathobiology of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 and Their Management. *Viruses.* (2022) 14(9):1972. doi: 10.3390/v14091972
63. Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am.* (2022) 69(3):547-71. doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.013
64. Haber JS, Cipriano SD, Oza VS. Morbilliform Eruptions in the Hospitalized Child. *Dermatol Clin.* (2022) 40(2):191-202. doi: 10.1016%2Fj.det.2021.12.006
65. Melki I, Fremont ML. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr Rheumatol Rep.* (2020) 22(7):32. doi: 10.1007/s11926-020-00909-4
66. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* (2020) 183(4):729–37. doi: 10.1111/bjd.19327
67. Navarro-Bielsa A, Abadias-Granado I, Morales-Callaghan AM, Suso-Estivarez C, Povar-Echeverria M, Rello L, et al. Experience with Cutaneous Manifestations in COVID-19 Patients during the Pandemic. *J Clin Med.* (2022) 11(3):600. doi: 10.3390/jcm11030600

68. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* (2022) 55:152047. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152047
69. Buie JNJ, Oates JC. Role of interferon alpha in endothelial dysfunction: insights into endothelial nitric oxide synthase-related mechanisms. *Am J Med Sci.* (2014) 348(2):168–75. doi: 10.1097/maj.0000000000000284
70. Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LRD, et al. COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* (2022) 40:e2021134. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021134IN
71. Molaee H, Emadi SN, M Imunya JMN, Davoudi-Monfared E, Mohammed A, Razavi Z. Chilblain or perniosis-like skin lesions in children during the COVID-19 pandemic: A systematic review of articles. *Dermatol Ther.* (2022) 35(3):e15298. doi: 10.1111/dth.15298
72. 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(3):406-11. doi: 10.1111/pde.14215
73. Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37(3):442-6. doi: 10.1111/pde.14246
74. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37(3):437-40. doi: 10.1111/pde.14210
75. World Health Organization. 2023. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
76. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* (2022) 22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4
77. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses.* (2023) 15(1):167. doi: 10.3390/v15010167

78. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses*. (2022) 14(4):653. doi: 10.3390/v14040653
79. Scovino AM, Dahab EC, Vieira GF, Freire-de-Lima L, Freire-de-Lima CG, Morrot A. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. *Front Immunol*. (2022) 13:834098. doi: 10.3389/fimmu.2022.834098
80. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. (2023) 78(2):369-88. doi: 10.1111/all.15593
81. Shakoei S, Kalantari Y, Nasimi M, Tootoonchi N, Ansari MS, Razavi Z, et al. Cutaneous manifestations following COVID-19 vaccination: A report of 25 cases. *Dermatol Ther*. (2022) 35(8):e15651. doi: 10.1111/dth.15651
82. Topal IO, Tokmak A, Kurmuş GI, Kalkan G, Demirseren DD, Tosun M, et al. Skin manifestations following anti-COVID-19 vaccination: A multicentric study from Turkey. *J Cosmet Dermatol*. (2023) 22(2):354-63. doi: 10.1111/jocd.15570
83. Massip E, Marcant P, Font G, Faiz S, Duvert-Lehembre S, Alcaraz I, et al. Cutaneous manifestations following COVID-19 vaccination: a multicentric descriptive cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2022) 36(4):e253-5. doi: 10.1111/jdv.17883

APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PUBMED, SCOPUS, Web of Science Core Collection, Google Scholar, e ProQuest Dissertations & Theses Global em 06 de junho de 2023

Bases de Dados	Estratégia de Busca	Resultados
CINAHL	TX (“acral lesions” OR “acral skin lesions” OR “acral purpuric lesions” OR “acro-ischemic” OR “acro-ischemia” OR “acrodermatitis” OR “chilblains” OR “chilblain” OR “chilblain-like” OR “chickenpox-like” OR “chicken-pox-like” OR “cutaneous lesions” OR “cutaneous manifestations” OR “cutaneous rashes” OR “cutaneous symptoms” OR “cutaneous vasculitis” OR “dermatitis” OR “dermatological manifestations” OR “eczema” OR “erythema multiforme” OR “erythematous maculo-papular” OR “erythematous papules” OR “erythematous rash” OR “erythemato-violaceous” OR “exanthema” OR “exanthems” OR “exanthem” OR “exanthematous” OR “livedo” OR “livedo” OR “livedoid” OR “maculopapular” OR “maculo-papular rash” OR “morbilliform rash” OR “papule” OR “papules” OR “papulous” OR “papulovesicular” OR “Petechiae” OR “pseudo-vesicles” OR “purpura” OR “purpuric” OR “rash” OR “skin” OR “Spongiosis” OR “targetoid lesions” OR “urticaria” OR “urticarial” OR “varicella-like” OR “varicelliform” OR “vascular skin lesions” OR “skin manifestations” OR “skin manifestation” OR “varicella-like exanthem” OR “vasculitic lesions” OR “vasculitic skin lesions” OR “vasculopathic lesions” OR “vasculopathic skin lesions” OR “vasculitic pattern” OR “vesicles” OR “vesicular eruptions”) AND TX ("2019 novel coronavirus" OR "covid19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "COVID" OR "COVID-19" OR "COVID-2019" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2" OR "2019nCoV")	3.556

EMBASE	('acral lesions' OR 'acral skin lesions' OR 'acral purpuric lesions' OR 'acro-ischemic' OR 'acro-ischemia' OR 'acrodermatitis' OR 'chilblains' OR 'chilblain' OR 'chilblain-like' OR 'chickenpox-like' OR 'chicken-pox-like' OR 'cutaneous lesions' OR 'cutaneous manifestations' OR 'cutaneous rashes' OR 'cutaneous symptoms' OR 'cutaneous vasculitis' OR 'dermatitis' OR 'dermatological manifestations' OR 'eczema' OR 'erythema multiforme' OR 'erythematous maculo-papular' OR 'erythematous papules' OR 'erythematous rash' OR 'erythemato-violaceous' OR 'exanthema' OR 'exanths' OR 'exanthem' OR 'exanthematous' OR 'livedo' OR 'livedoid' OR 'maculopapular' OR 'maculo-papular rash' OR 'morbilliform rash' OR 'papule' OR 'papules' OR 'papulous' OR 'papulovesicular' OR 'petechiae' OR 'pseudo-vesicles' OR 'purpura' OR 'purpuric' OR 'rash' OR 'skin' OR 'spongiosis' OR 'targetoid lesions' OR 'urticaria' OR 'urticarial' OR 'varicella-like' OR 'varicelliform' OR 'vascular skin lesions' OR 'skin manifestations' OR 'skin manifestation' OR 'varicella-like exanthem' OR 'vasculitic lesions' OR 'vasculitic skin lesions' OR 'vasculopathic lesions' OR 'vasculopathic skin lesions' OR 'vasculitic pattern' OR 'vesicles' OR 'vesicular eruptions') AND ('2019 novel coronavirus' OR 'covid19' OR 'new coronavirus' OR 'novel coronavirus' OR 'covid' OR 'covid-19' OR 'covid-2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR '2019-ncov' OR 'sars-cov-2' OR '2019ncov') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	2.473
LILACS	("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND ("Manifestações Cutâneas" OR "Skin Manifestations" OR "Manifestaciones Cutâneas" OR "Manifestations cutanées" OR "Exantema" OR "Exanthema" OR "Exanthème")	250
LIVIVO	("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND ("Skin Manifestations" OR "Exanthema")	1.175
PUBMED	('acral lesions'[All Fields] OR 'acral skin lesions'[All Fields] OR 'acral purpuric lesions'[All Fields] OR 'acro-ischemic'[All Fields] OR 'acro-ischemia'[All Fields] OR 'acrodermatitis'[MeSH Terms] OR	7.175

"acrodermatitis"[All Fields] OR "chilblains"[MeSH Terms] OR "chilblains"[All Fields] OR "chilblain"[All Fields] OR "chilblain-like"[All Fields] OR "chickenpox-like"[All Fields] OR "cutaneous lesions"[All Fields] OR "cutaneous manifestations"[All Fields] OR "cutaneous rashes"[All Fields] OR "cutaneous symptoms"[All Fields] OR "cutaneous vasculitis"[All Fields] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[All Fields] OR "dermatological manifestations"[All Fields] OR "eczema"[MeSH Terms] OR "eczema"[All Fields] OR "erythema multiforme"[MeSH Terms] OR "erythema multiforme"[All Fields] OR "erythematous maculopapular"[All Fields] OR "erythematous papules"[All Fields] OR "erythematous rash"[All Fields] OR "erythemato-violaceous"[All Fields] OR "exanthema"[MeSH Terms] OR "exanthema"[All Fields] OR "exanthems"[All Fields] OR "exanthem"[All Fields] OR "exanthematous"[All Fields] OR "livedo"[All Fields] OR "livedo"[All Fields] OR "livedoid"[All Fields] OR "maculopapular"[All Fields] OR "maculopapular rash"[All Fields] OR "morbilliform rash"[All Fields] OR "papule"[All Fields] OR "papules"[All Fields] OR "papulous"[All Fields] OR "papulovesicular"[All Fields] OR "Petechiae"[All Fields] OR "pseudovesicles"[All Fields] OR "purpura"[MeSH Terms] OR "purpura"[All Fields] OR "purpuric"[All Fields] OR "rash"[All Fields] OR "skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields] OR "Spongiosis"[All Fields] OR "targetoid lesions"[All Fields] OR "urticaria"[MeSH Terms] OR "urticaria"[All Fields] OR "urticarial"[All Fields] OR "varicella-like"[All Fields] OR "varicelliform"[All Fields] OR "vascular skin lesions"[All Fields] OR "skin manifestations"[MeSH Terms] OR "skin manifestations"[All Fields] OR "skin manifestation"[All Fields] OR "varicella-like exanthem"[All Fields] OR "vasculitic lesions"[All Fields] OR "vasculitic skin lesions"[All Fields] OR "vasculopathic lesions"[All Fields] OR "vasculopathic skin lesions"[All Fields] OR "vasculitic pattern"[All Fields] OR "vesicles"[All Fields] OR "vesicular eruptions"[All Fields] AND ("2019 novel coronavirus"[All Fields] OR "covid19"[All Fields] OR "new coronavirus"[All Fields] OR "novel

	coronavirus"[All Fields] OR "COVID"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields])	
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND TITLE-ABS-KEY ("Skin Manifestations" OR "Exanthema"))	1.373
Web of Science Core Collection	(TS=(“acral lesions” OR “acral skin lesions” OR “acral purpuric lesions” OR “acro-ischemic” OR “acro-ischemia” OR “acrodermatitis” OR “chilblains” OR “chilblain” OR “chilblain-like” OR “chickenpox-like” OR “chicken-pox-like” OR “cutaneous lesions” OR “cutaneous manifestations” OR “cutaneous rashes” OR “cutaneous symptoms” OR “cutaneous vasculitis” OR “dermatitis” OR “dermatological manifestations” OR “eczema” OR “erythema multiforme” OR “erythematous maculo-papular” OR “erythematous papules” OR “erythematous rash” OR “erythemato-violaceous” OR “exanthema” OR “exanthems” OR “exanthem” OR “exanthematous” OR “livedo” OR “livedo” OR “livedoid” OR “maculopapular” OR “maculo-papular rash” OR “morbilliform rash” OR “papule” OR “papules” OR “populous” OR “papulovesicular” OR “petechiae” OR “pseudo-vesicles” OR “purpura” OR “purpuric” OR “rash” OR “skin” OR “Spongiosis” OR “targetoid lesions” OR “urticaria” OR “urticarial” OR “varicella-like” OR “varicelliform” OR “vascular skin lesions” OR “skin manifestations” OR “skin manifestation” OR “varicella-like exanthem” OR “vasculitic lesions” OR “vasculitic skin lesions” OR “vasculopathic lesions” OR “vasculopathic skin lesions” OR “vasculitic pattern” OR “vesicles” OR “vesicular eruptions”)) AND TS=("2019 novel coronavirus" OR "covid19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "COVID" OR "COVID-19" OR "COVID-2019" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2" OR "2019ncovr")	5.944
Google Scholar	(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Coronavirus”) AND (“Skin Manifestations” OR “Exanthema”)	100

ProQuest	(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Coronavirus”) AND (“Skin Manifestations” OR “Exanthema”)	221
Dissertations &		
Theses Global		

Apêndice 2 - Artigos excluídos e motivos de exclusão (n=141)

Referências	Motivos de exclusão
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. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2020;37(3):406-11.	11
Brazzelli V, Vassallo C, Barruscotti S, Giorgini C, Michelerio A, Pizzulli M, et al. Late-onset cutaneous eruption in hospitalized COVID-19 patients. <i>Eur J Dermatol.</i> 2020;1;30(5):621-2.	1
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. <i>Br J Dermatol.</i> 2020;183(1):71-7.	1
Ciechanowicz P, Lewandowski K, Szymańska E, Kaniewska M, Rydzewska GM, Walecka I. Skin and gastrointestinal symptoms in COVID-19. <i>Prz Gastroenterol.</i> 2020;15(4):301-8.	1
De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020;83(2):674-5.	1
De Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al.; SNDV (French National Union of Dermatologists-Venereologists). Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020;83(2):667-70.	7
Droesch C, Do MH, DeSancho M, Lee EJ, Magro C, Harp J. Livedoid and Purpuric Skin Eruptions Associated With Coagulopathy in Severe COVID-19. <i>JAMA Dermatol.</i> 2020;156(9):1022-4.	1
Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020;83(1):e61-e3.	7

Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. <i>Clin Exp Dermatol</i> . 2020;45(7):872-5.	1
Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020;83(4):1118-29.	1
Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al.; American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force on COVID-19. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020;83(2):486-92.	7
Garcia-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak. <i>Dermatol Ther</i> . 2020;33(5):e13516.	12
Gianotti R, Coggi A, Boggio F, Fellegara G. Similarities in Cutaneous Histopathological Patterns between COVID-19-positive and COVID-19 High-risk Patients with Skin Dermatoses. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2020;100(15):adv00249.	12
Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, et al. Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. <i>J Clin Med</i> . 2020;9(10):3261.	1
Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, Seitz-Polski B, Giordana P, Chiaverini C, et al. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. <i>JAMA Dermatol</i> . 2021;157(2):202-6.	7
Jasim Z, Al Hamdi K, Dhaher S, Hadi Z, Aledan H, Ahmed M, et al. Incidence and Characterization of Skin Lesions Among Hospitalized Patients with COVID-19 infection: An Observational Cohort Study from Iraq. <i>The Medical Journal of Basrah University</i> . 2020;38(2), 46-54.	1
Méndez Maestro I, Peña Merino L, Udondo González Del Tánago B, Aramburu González A, Orbea Sopena A, Sánchez De Vicente J, et al. Skin	1

manifestations in patients hospitalized with confirmed COVID-19 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. <i>Int J Dermatol.</i> 2020;59(11):1353-7.	
Piccolo V, Bassi A, Argenziano G, Mazzatenta C, Guglielmo A, Patrizi A, et al. Dermoscopy of chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak: A multicenter study on 10 patients. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020;83(6):1749-51.	4
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. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020;34(7):e291-3.	4
Rerknimitr P, Theerawattanawit C, Lertpichitkul P, Jantarabjenjakul W, Putharoen O, Puthanakit T, et al. Skin manifestations in COVID-19: The tropics experience. <i>J Dermatol.</i> 2020;47(12):e444-6.	7
Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Balaguer-Franch I, Hernández de la Torre-Ruiz E, Lainez-Nuez A, et al. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020;34(10):e561-3.	1
Akca HM, Tuncer Kara K. Evaluation of urticaria patients before and during the period of the COVID-19 pandemic: A retrospective study. <i>Dermatol Ther.</i> 2021;34(2):e14800.	2
Al-Harbawi AL, Chalabi Q S, Alsalman H, Saeed M. Dermatological Manifestation in Coronavirus Disease 2019 Patients in Iraq. <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> 2021;9:1085-91.	7
Al-Harbawi AL, Alsalman H, Chalabi Q S, Saeed M. Hair, nail and skin changes during COVID 19 era. <i>Journal of Pakistan Association of Dermatologists.</i> 2021;31(3):441-6.	7
Al Ali A, Al-Shidhani S, Al-Balushi F, Alhinai M, Al-Azri AR, Al Lawati SAL, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Experience From Oman. <i>Cureus.</i> 2021;13(7):e16667.	7
Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yılmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. <i>Clin Rheumatol.</i> 2021;40(10):4179-89.	4

Almeida G, Arruda S, Marques E, Michalany N, Sadick N. Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2021;20(1):76-83	7
Anaba EL. Prevalence and pattern of acute dermatological manifestations of the novel COVID-19 infection at a COVID-19 treatment center in Sub-Saharan Africa. <i>Dermatol Ther.</i> 2021;34(3):e14953.	7
Ang JY, Kannikeswaran N, Parker K, McGrath E, Abdel-Haq N, Arora H, et al. COVID-19 among Minority Children in Detroit, Michigan during the Early National Surge of the Pandemic. <i>Glob Pediatr Health.</i> 2021;8:2333794X211022710.	12
Başar EZ, Sönmez HE, Öncel S, Yetimakman AF, Babaoğlu K. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a single center experience in Turkey. <i>Turk Arch Pediatr.</i> 2021;56(3):192-9.	4
Birlutiu V, Feiereisz AI, Oprinca G, Dobritoiu S, Rotaru M, Birlutiu RM, et al. Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection - A possible pattern? Observational study and review of the literature. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021;107:72-7.	1
Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, Cem E, Yılmaz Çelebi M, Düzgöl M, et al. Mucocutaneous Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Experience. <i>J Trop Pediatr.</i> 2021;67(3):fmab070.	11
Brancaccio G, Gussetti N, Sasset L, Alaibac M, Tarantello M, Salmaso R, et al. Cutaneous manifestations in a series of 417 patients with SARS-CoV-2 infection: epidemiological and clinical correlates of chilblain like lesions. <i>Pathog Glob Health.</i> 2021;115(7-8):483-6	12p
Castelo-Soccio L, Lara-Corrales I, Paller AS, Bean E, Rangu S, Oboite M, et al. Acral Changes in pediatric patients during COVID 19 pandemic: Registry report from the COVID 19 response task force of the society of pediatric dermatology (SPD) and pediatric dermatology research alliance (PeDRA). <i>Pediatr Dermatol.</i> 2021;38(2):364-70.	4
Chowdhury ATM, Karim MR, Mehedi HH, Shahbaz M, Chowdhury MW, Dan G, et al. Analysis of the primary presenting symptoms and	7

hematological findings of COVID-19 patients in Bangladesh. <i>J Infect Dev Ctries.</i> 2021;15(2):214-23.	
Ćosićkić A, Tupković LR, Tihic N, Selimović A, Alić A., Halilbašić M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Single Center Experience. <i>Central European Journal of Paediatrics</i> , 2021;17(2):69-78.	3
Dhamale SS, Jain A, Lunge SB, Adhe V, Sardesai VR, Rege, SV. A study of cutaneous manifestations of COVID-19: An Indian perspective. <i>Turkish Journal of Dermatology</i> , 2021;15(4):83-9.	1
Du H, Dong X, Zhang JJ, Cao YY, Akdis M, Huang PQ, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. <i>Allergy.</i> 2021;76(2):510-32.	5
Esmailzadeh H, Mortazavi N, Salehi A, Fatemian H, Dehghani SM, Vali M, et al. Effect of COVID-19 on Kawasaki Disease: Decrease Age of Onset and Increase Skin Manifestation. <i>BMC Pediatr.</i> 2021;21(1):571.	6
Farias LABG, Almeida MM, Linhares PMC, Brito Alves BCF, Duarte Filho RJC, Leite RD, et al. Systemic inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Ceará state, northeastern Brazil: an observational study. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2021;54:e0383.	4
Feito-Rodríguez M, Mayor-Ibarguren A, Cámara-Hijón C, Montero-Vega D, Servera-Negre G, Ruiz-Bravo E, et al. Chilblain-like lesions and COVID-19 infection: A prospective observational study at Spain's ground zero. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2021;84(2):507-9.	4
Frumholtz L, Bouaziz JD, Battistella M, Hadjadj J, Chocron R, Bengoufa D, et al.; Saint-Louis CORE (COvid REsearch). Type I interferon response and vascular alteration in chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak. <i>Br J Dermatol.</i> 2021;185(6):1176-85.	1
Gannon R, Anne Fowles J, Gerrard C, Scott B. Prevalence of skin injuries in COVID-19 patients in a specialist UK respiratory Intensive Care Unit. <i>Wounds UK.</i> 2021;17(4).	1
García-Gil MF, Monte-Serrano J, Lapeña-Casado A, Villagrasa-Boli P, Ramírez-Lluch M, Martínez-Pallás I, et al. No antibody response in cutaneous manifestations associated with COVID-19: An observational	4

study of 64 cases with microbiological and clinical characterization. <i>Dermatol Ther.</i> 2021;34(6):e15142.	
Gianmarco M, Filippo L, Luca C. Cutaneous manifestations among covid-19 affected healthcare workers. <i>Acta medica mediterranea</i> , 2021;38(1):717-23.	1
Gimeno-Miguel A, Bliet-Bueno K, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Poncel-Falcó A, González-Rubio F, et al.; PRECOVID Group. Chronic diseases associated with increased likelihood of hospitalization and mortality in 68,913 COVID-19 confirmed cases in Spain: A population-based cohort study. <i>PLoS One.</i> 2021;16(11):e0259822.	5
Godfred-Cato S, Tsang CA, Giovanni J, Abrams J, Oster ME, Lee EH, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Infants <12 months of Age, United States, May 2020-January 2021. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2021;40(7):601-5.	4
Hubiche T, Phan A, Leducq S, Rapp J, Fertitta L, Aubert H, et al; Research Group of the Société Française de Dermatologie Pédiatrique (French Society of Pediatric Dermatology). Acute acral eruptions in children during the COVID-19 pandemic: Characteristics of 103 children and their family clusters. <i>Ann Dermatol Venereol.</i> 2021;148(2):94-100.	4
Hubiche T, Le Duff F, Fontas E, Rapp J, Chiaverini C, Passeron T. Relapse of chilblain-like lesions during the second wave of the COVID-19 pandemic: a cohort follow-up. <i>Br J Dermatol.</i> 2021;185(4):858-9.	7
Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Sukkar SA, MohamedNur HAH, et al. Coronavirus disease in children: A multicentre study from the Kingdom of Saudi Arabia. <i>J Infect Public Health.</i> 2021;14(4):543-49.	12
Kawen A, Saadoon A. COVID 19 patients/southern of Iraq: Character and dermatologic manifestations. <i>Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology</i> , 2021;15(2):1624-33.	12
Khaitovych MV, Voroniuk LM, Borisova GY, Diudenko NV, Miagka NM. Multisystem inflammatory syndrome in children: diagnostic markers and features of pharmacotherapy. <i>Medical Science of Ukraine (MSU).</i> 2021;17(1):24-8.	12

Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, Gaspari V, Vezzoli P, Maione V, et al.; Italian Skin COVID-19 Network of the Italian Society of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2021;84(5):1356-63.	1
McCleskey PE, Zimmerman B, Lieberman A, Liu L, Chen C, Gorouhi F, et al. Epidemiologic Analysis of Chilblains Cohorts Before and During the COVID-19 Pandemic. <i>JAMA Dermatol</i> . 2021;157(8):947-53.	4
Mehra B, Pandey M, Gupta D, Oberoi T, Jerath N, Sharma R, et al. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Multicentric Retrospective Cohort Study. <i>Indian J Crit Care Med</i> . 2021;25(10):1176-82.	4
Miot HA, Ianhez M, Müller Ramos P. Self-reported cutaneous manifestations in 1429 Brazilian COVID-19-infected patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2021;35(3):e172-3.	12
Mohta A, Mohta A, Nai RS, Arora A, Jain SK, Mohta A, et al. An Observational Study of Mucocutaneous Manifestations among SARS-CoV-2 Patients from Three COVID-19 Dedicated Tertiary Care Centers. <i>Indian Dermatol Online J</i> . 2021;12(5):687-95.	12
Muhammad A, Iftikhar N, Mashhood A, Viridi G, Ud Din H, Akbar A, et al. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Patients Reporting to a Tertiary Care Hospital in Rawalpindi, Pakistan. <i>Cureus</i> . 2021;13(10):e18973.	12
Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. <i>Br J Dermatol</i> . 2021;184(1):184-5.	1
Ortega-Quijano D, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Cortes-Cuevas JL, Marcos-Mencia D, Rodriguez-Dominguez M. Association between COVID-19 and chilblains: a case-control study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2021;35(6):e359-e61.	7
Otrofanowei E, Akinkugbe AO, Otiike-Odibi BI, Ayanlowo OO, Akase IE, Karami M, et al. Covid 19: A Prospective Observational Study on the	7

Cutaneous Manifestations of Patients in Lagos, Nigeria. <i>West Afr J Med.</i> 2021;38(10):944-51.	
Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, Movahedi FS, Rezai MS. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Children in Northern Iran. <i>Int J Pediatr.</i> 2021:5558287.	4
Pangti R, Gupta S, Nischal N, Trikha A. Recognizable vascular skin manifestations of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection are uncommon in patients with darker skin phototypes. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2021;46(1):180-2.	12
Poizeau F, Barbarot S, Le Corre Y, Brenaut E, Samimi M, Aubert H, et al. Long-term Outcome of Chilblains Associated with SARS-CoV-2. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2021;101(12):adv00614.	1
Punyaratabandhu P, Chirachanakul P. Cutaneous eruption in COVID-19-infected patients in Thailand: An observational descriptive study. <i>J Dermatol.</i> 2021;48(1):14-20.	1
Relvas-Brandt LDA, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSCD, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. <i>Epidemiologia e serviços de saúde.</i> 2021;30:e2021267.	4
Rousselin A. Dermatological manifestations and its association with SARS-CoV-2: a descriptive cross-sectional study from Guatemala. <i>An Bras Dermatol.</i> 2021;96(1):106-7.	7
Rrapi R, Chand S, Lo JA, Gabel CK, Song S, Holcomb Z, et al. The significance of exanthems in COVID-19 patients hospitalized at a tertiary care centre. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2021;35(10):e640-e2.	1
Sánchez-Cárdenas CD, Farías-Hernández M, Verazaluce-Rodríguez BE, Galván-Linares AI, Moreno-Coutiño G G. Patrones clínicos e histopatológicos de dermatosis en pacientes con infección por COVID-19 en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Bajío, IMSS-T1, de León, Guanajuato. <i>Rev Chilena Infectol.</i> 2021;38(6):745-53.	1

Shaheen N, Wali RM, Saeed H, Sandhu II, Qaisar M, Qazi R. Acute Morbidity and Mortality Analysis of COVID-19 in Children Receiving Cancer Treatment. <i>J Coll Physicians Surg Pak.</i> 2021;31(1):S83-6.	4
Shalbarova T, Sabinina T, Melekhina E, Muzyka A, Novikov D, Barykin V, et al. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. <i>Clinical Practice in Pediatrics.</i> 2021;16(6):7–16.	13
Singh GK, Mitra B, Bhatnagar A, Mitra D, Talukdar K, Das P, et al. Unusual Spurts of Rosacea Like Dermatoses, Posing a Diagnostic Dilemma During Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional, Observational Study From a Tertiary Care Centre. <i>Indian J Dermatol.</i> 2021;66(4):401-4.	1
Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. <i>Postgrad Med.</i> 2021;133(8):994-1000.	4
Sözeri B, Demir F, Kalın S, Hasbal Akkuş C, Salı E, Çakır D. SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic disease: Experience of a tertiary referral center. <i>Arch Rheumatol.</i> 2021;36(3):381-8.	4
Sundus M, Akhtar A, Aslam A, Iftikhar N, Anjum M, Suhail N. Frequency of cutaneous manifestations in covid-19. <i>Pakistan Armed Forces Medical Journal,</i> 2021;71(4):1436-40.	1
Unterluggauer L, Pospischil I, Krall C, Saluzzo S, Kimeswenger S, Karolyi M, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2: A 2-center, prospective, case-controlled study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2021;85(1):202-4.	12
Visconti A, Bataille V, Rossi N, Kluk J, Murphy R, Puig S, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. <i>Br J Dermatol.</i> 2021;184(5):880-7.	1
Alimohamadi Y, Sepandi M, Rashti R, Sedighinezhad H, Afrashteh S. COVID-19: Clinical features, case fatality, and the effect of symptoms on mortality in hospitalized cases in Iran. <i>J Taibah Univ Med Sci.</i> 2022;17(5):725-31.	1

Amendola A, Canuti M, Bianchi S, Kumar S, Fappani C, Gori M, et al. Molecular evidence for SARS-CoV-2 in samples collected from patients with morbilliform eruptions since late 2019 in Lombardy, northern Italy. <i>Environ Res.</i> 2022;215(Pt 1):113979.	12
Angurana SK, Kumar V, Nallasamy K, Kumar MR, Naganur S, Kumar M, et al. Clinico-Laboratory Profile, Intensive Care Needs and Short-Term Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience during First and Second Waves from North India. <i>J Trop Pediatr.</i> 2022;68(5):fmac068.	4
Bagri NK, Deepak RK, Meena S, Gupta SK, Prakash S, Setlur Ket al. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. <i>Rheumatol Int.</i> 2022;42(3):477-84.	4
Bascuas-Arribas M, Andina-Martinez D, Añon-Hidalgo J, Alonso-Cadenas JA, Hernandez-Martin A, Lamagrande-Casanova N, et al. Evolution of incidence of chilblain-like lesions in children during the first year of COVID-19 pandemic. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2022;39(2):243-9.	12
Bdaiwi SN, Abdul-Saheb RH. Mucocutaneous Manifestations of COVID-19 among Iraqi Patients in Al Diwaniyah Province, Iraq: Case Series Study. <i>Special Issue - COVID-19 & Other Communicable Disease.</i> 2022;239-44.	7
Buda P, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Czerwinska E, Ludwikowska K, Szenborn L, et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. <i>Front Pediatr.</i> 2022;10:981711.	4
Butter C, Abraham DR, Stander R, Facey-Thomas H, Abrahams D, Faleye A, et al. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa. <i>BMC Pediatrics.</i> 2022;22:241	4
Bryan A, Samant H, Asarkar A, Nathan CO, Khandelwal A. Cutaneous Manifestations in COVID-19-Positive African American Patients. <i>Ochsner J.</i> 2022;22(1):22-5.	12
Carmona RCC, Machado BC, Reis FC, Jorge AMV, Cilli A, Dias AMN, et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during	9

COVID-19 pandemic in 2021, São Paulo, Brazil. <i>J Clin Virol.</i> 2022;154:105245.	
Dear K, Psomadakis C, Dost S, Lalagianni N, Oldham J, Hew A, et al. Cutaneous manifestations of paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a single-centre experience. <i>Br J Dermatol.</i> 2022;186(5):902-3.	4
Deo N, Tekin A, Bansal V, Koritala T, Mullen B, Armaignac DL, et al.; From The Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Cutaneous manifestations of hospitalized COVID-19 patients in the VIRUS COVID-19 registry. <i>Int J Dermatol.</i> 2022;61(5):623-5.	12
Dupont L, Duquia RP, Pizutti GW, Nunes FB, Branchini G, Mosquera ESB, et al. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19 Treated at a University Hospital in Southern Brazil. <i>Cureus.</i> 2022;14(11):e31566.	1
Elilarasi S, Poovazhagi V, Kumaravel G, Srividya VG, Solomon JRS. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. <i>Indian J Pediatr.</i> 2022;89(9):879–84.	4
Farag A, Labeeb A, Amin M, Elshaib M, Elnaidany, N. Dermatological Manifestations Associated with Covid-19 Patients in Elbagour General Hospital, El-Menoufia Governorate. <i>The Egyptian Journal of Hospital Medicine,</i> 2022;88(1): 3916-24.	7
Gehlhausen JR, Little AJ, Ko CJ, Emmenegger M, Lucas C, Wong P, et al. Lack of association between pandemic chilblains and SARS-CoV-2 infection. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2022;119(9):e2122090119.	11
Ghafoor R, Ali SM, Goldust M. Cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019. <i>J Cosmetic Dermatol.</i> 2022;21(9):3667-72.	1
Ghotbabadi SH, Mollaie M, Hamavi SS, Dashti AS. Clinical and Laboratory Characteristics of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Series of 75 Patients. <i>Arch Pediatr Infect Dis.</i> 2022; 10(4):e120863.	4
Gil Guevara R, Marroquín Yáñez ML, Jiménez-Juárez RN, Olivar Lopez V, Chávez Lopez A, Sierra Monge JLL, et al. Characteristics and Outcomes	4

of Cases of Children and Adolescents With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome in a Tertiary Care Center in Mexico City. <i>Front Pediatr.</i> 2022;10:849388.	
Gupta N, Talathi S. Factors Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) From Severe/Critical COVID-19 Infection in Children. <i>Indian Pediatr.</i> 2022;59(2):120-4.	12
Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, Bäckström F, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. <i>Acta Paediatr.</i> 2022;111(2):354-62.	12
Khafaja S, Youssef N, El Zein Z, Boutros CF, Bou Karroum S, Abdel-Halim N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and "Near MIS-C": A continuum? <i>Front Pediatr.</i> 2023;10:988706.	4
Lane JB, Stahly S, Sills A, Wagner SD, Zimmerman S, Martin D, et al. Examination of Cutaneous Changes Among Patients Following SARS-CoV-2 Infection. <i>Cureus.</i> 2022;14(7):e27052.	1
Li H, Zhao Y, Zhou L. Cutaneous manifestations in children with SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19: what do we know after 10 months under this pandemic? <i>Int J Dermatol.</i> 2022;61(1):39-45.	11
Mamishi S, Olfat M, Pourakbari B, Eshaghi H, Abdolsalehi MR, Shahbabaie MA, Jalali F, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: update and new insights from the second report of an Iranian referral hospital. <i>Epidemiol Infect.</i> 2022;150:e179.	4
Mania A, Pokorska-Śpiewak M, Figlerowicz M, Pawłowska M, Mazur-Melewska K, Faltin K, et al. Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19-analysis of a paediatric part of Polish register SARSTer. <i>Infect Dis (Lond).</i> 2022;54(3):196-204.	12
Mitamura Y, Schulz D, Oro S, Li N, Kolm I, Lang C, et al. Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. <i>Allergy.</i> 2022;77(2):595-608.	1

Mohammed GF, Al-Dhubaibi MS, Atef L. Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease 2019: Skin Narratives and Dialogues. <i>J Clin Aesthet Dermatol.</i> 2022;15(5):E77-81.	1
Navarro-Bielsa A, Abadías-Granado I, Morales-Callaghan AM, Suso-Estívallez C, Povar-Echeverría M, Rello L, et al. Experience with Cutaneous Manifestations in COVID-19 Patients during the Pandemic. <i>J Clin Med.</i> 2022;11(3):600.	7
Parmar S, De Silva B. Skin manifestations in patients with COVID-19: a prospective observational study during the first wave of the pandemic in the UK and review of the recent literature. <i>Eur J Dermatol.</i> 2022;32(1):77-85.	1
Poizeau F, Oger E, Barbarot S, Le Corre Y, Samimi M, Brenaut E, et al. Chilblains during lockdown are associated with household exposure to SARS-CoV-2: a multicentre case-control study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2022;28(2):285-91.	7
Proietti I, Tolino E, Mambrin A, Skroza N, Bernardini N, Marchesiello A, et al. Non-invasive instrumental examinations of cutaneous, adnexal and mucosal manifestations after SARS-COV-2 infection in adult and children. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022;36(3):e169-e70.	6
Roh DE, Lim YT, Kwon JE, Kim YH. Kawasaki disease following SARS-CoV-2 infection: Stronger inflammation with no increase in cardiac complications. <i>Front Pediatr.</i> 2022;10:1036306.	6
Rosu CA, Martens AM, Sumner J, Farkas EJ, Arya P, Arauz AB, et al. Heterogeneity in the evaluation of suspected MIS-C: a cross-sectional vignette-based survey. <i>BMC Pediatr.</i> 2022;22(1):392.	11
Saberian P, Pazooki B, Hasani-Sharamin P, Garjani K, Ahmadi Hatam Z, Dadashi F, et al. Persistent/Late-Onset Complications of COVID-19 in General Population: A Cross-Sectional Study in Tehran, Iran. <i>Int J Community Based Nurs Midwifery.</i> 2022;10(3):234-45.	1
Samannodi M, Alwafi H, Naser AY, Al Qurashi AA, Qedair JT, Salawati E, et al. Determinants of Post-COVID-19 Conditions among SARS-CoV-2-Infected Patients in Saudi Arabia: A Web-Based Cross-Sectional Study. <i>Diseases.</i> 2022;10(3):55.	7

Sardana K, Sinha S, Yadav A, Deepak D, Panesar S, Mathachan SR. Paucity of cutaneous manifestations of COVID-19 among inpatients at a referral hospital in India. <i>JAAD Int.</i> 2022;8:10-5.	7
Sawires R, Pearce C, Fahey M, Clothier H, Gardner K, Buttery J. Snotwatch COVID-toes: An ecological study of chilblains and COVID-19 diagnoses in Victoria, Australia. <i>PLOS Glob Public Health.</i> 2022;2(10):e0000488.	12
Sen Z, Tanir G, Gumuser Cinni R, Uysal Yazici M, Yoldas T, Ozturk Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic in Turkey: A single-centre experience. <i>J Paediatr Child Health.</i> 2022;58(1):129-35.	4
Singh V, Arya S, Shrivastva A, Paliwal A. Covid 19 and dermatological manifestations. <i>Europ J of Mol Clin Med.</i> 2022;9:285-90.	12
Sugai T, Fujita Y, Inamura E, Maya Y, Shimizu S. Prevalence and patterns of cutaneous manifestations in 1245 COVID-19 patients in Japan: a single-centre study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022;36(7):e522-e4.	1
Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaefemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, et al.; EPICO-AEP Working Group. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. <i>Eur J Pediatr.</i> 2022;181(3):1105-15.	4
Tamai M, Sakamoto R, Goto N, Morimura O, Nishida T, Iwahashi H, et al. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 patients in Japan. <i>J Dermatol.</i> 2022;49(9):872-8.	12
Tamaro A, Karim D, Adebajo GAR, Parisella FR, Chello C, Salih AF, et al. COVID-19 cutaneous manifestations in pediatric patients: 24 multisystem inflammatory syndrome in children and six Kawasaki disease cases. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022;36(3):e180-2.	12
Tan CC, Dofitas BL, Frez MLF, Yap CDD, Uy JKK, Ciriaco-Tan CP. Cutaneous manifestations of COVID-19 in a tertiary COVID-19 referral hospital in the Philippines. <i>JAAD Int.</i> 2022;7:44-51.	7
Tatliparmak A, Serdar ZA, Kartal SP, Çelik G, Hacinecipoglu F, TEMEL SY, et al. Cutaneous Findings of COVID-19 Infection Related with Length	1

of Hospital Stay: A Prospective, Multicenter Study. <i>Turkiye Klinikleri J Dermatol.</i> 2022;32(1):56-61.	
Vainstein E, Baleani S, Urrutia L, Affranchino N, Ackerman J, Cazalas M, et al.; EMSKC Group. Multicentre observational study on multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in Argentina. <i>Pediatr Int.</i> 2023;65(1):e15431.	4
Visconti A, Murray B, Rossi N, Wolf J, Ourselin S, Spector TD, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection during the Delta and Omicron waves in 348 691 UK users of the UK ZOE COVID Study app. <i>Br J Dermatol.</i> 2022;187(6):900-8.	7
Alshiyab DM, Al-Qarqaz FA, Alhaje E, Mayou JA, Jaradat S, Asaad A, et al. Skin Manifestations Among Patients Admitted with COVID-19: A Cross-Sectional Study at a University-Based Tertiary Hospital in Jordan. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2023;16:1331-40.	7
Alsuwaiti M, Alzyoud R, Maaitah H, Aladaileh B, Alnsoor H, Nobani M. Clinical and Laboratory Features of Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): An Experience From Queen Rania Children's Hospital, Jordan. <i>Cureus.</i> 2023;15(4): e37282.	4
Avcu G, Arslan A, Arslan SY, Sahbudak Bal Z, Turan C, Ersayoglu I, et al. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge. <i>J Paediatr Child Health.</i> 2023;59(4):667-72.	12
Balasubramanian S, Sankar J, Dhanalakshmi K, Raj SL, Nandakumar D, Ramanan AV, et al. Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Its Mimics - A Single-Center Experience From a Tropical Setting. <i>Indian Pediatr.</i> 2023;60(5):377-80.	4
Cestari SDCP, Cestari MDCP, Marques GF, Lirio I, Tovo R, Cruz Silva Labriola I. Cutaneous manifestations of COVID-19 patients in a Hospital in São Paulo, Brazil, and global literature review. <i>An Bras Dermatol.</i> 2023;98(4):466-71.	1
Chinniah K, Bhimma R, Naidoo KL, Archary M, Jeena P, Hoosen E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection in KwaZulu-Natal, South Africa. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2023;42(1):e9-14.	4

Fatima A, Fasih F, Baig S, Khan F, Nseem S, Qureshi, M. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) antibodies in tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. <i>Rawal Medical Journal</i> , 2023;48(1):70.	4
Gün E, Kendirli T, Botan E, Türker N, Gurbanov A, Balaban B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Admitted to a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit. <i>J Pediatr Intensive Care</i> . 2021;12(1):37-43.	4
Kumar P, Radha G, Muthukrishnan M, Chandrasekaran B, Subbiah P, Raman J. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 Infection in a COVID-Designated Hospital in North Chennai - A Descriptive Cross-Sectional Study. <i>Indian Dermatol Online J</i> . 2022;14(1):67-71.	12
Lozano-Espinosa DA, Camacho-Moreno G, López-Cubillos JF, Díaz-Maldonado AS, León-Guerra OJ, Galvis-Trujillo DM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) temporally related to COVID-19: the experience at a pediatric reference hospital in Colombia. <i>Rev Paul Pediatr</i> . 2023;41:e2021267	4
Mohta A, Pareek S, Sharma MK, Aggrwal A, Vyas K, Pandey H, et al. Hand Foot Mouth Disease During the SARS-CoV-2 Pandemic: A Multicentric Study. <i>Indian Pediatr</i> . 2023;60(5):394-6.	2
Musilová T, Jonáš J, Gombala T, David J, Fencl F, Klabusayová E, et al. COVID-19-Associated Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS) in Intensive Care: A Retrospective Cohort Trial (PIMS-TS INT). <i>Children</i> . 2023;10(2):348.	4
Narang J, Gallop J, Cassard L, Seck S, Fernandez AP. Vascular cutaneous manifestations, especially in men, are associated with a more severe disease course in COVID-19 patients. <i>Int J Dermatol</i> . 2023;62(2):271-4.	1
Özen T, Kahraman FC, Öcal S, Ovalı HF. Skin, mucosa and nail findings in hospitalized pediatric patients with Coronavirus disease-2019 (COVID-19). <i>An Bras Dermatol</i> . 2023;98(2):208-15.	12
Rao M, Bond C, Haggstrom A, Bhumbra S. Severity of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in patients with and without mucocutaneous findings. <i>Pediatr Dermatol</i> . 2023;40(2):294-300.	4
Sai BVK, Kumar H, Arun Babu T, Chaitra R, Satapathy D, Kalidoss VK. Clinical profile and outcome of multisystem inflammatory syndrome in	4

children (MIS-C) associated with COVID-19 infection: a single-center observational study from South India. *Egypt Pediatr Assoc Gaz.* 2023;71(1):4.

Motivos de exclusão

1. Estudos que avaliaram manifestações cutâneas de COVID-19 em indivíduos maiores de 19 anos (n=37);
 2. Estudos que não relataram se pacientes pediátricos tiveram diagnóstico positivo, confirmado por teste de antígeno ou PCR, para COVID-19 (n=2);
 3. Estudos em que pacientes pediátricos tiveram diagnóstico negativo de teste de antígeno, teste sorológico ou PCR para COVID-19 (n=1);
 4. Estudos que não individualizaram dados para pacientes pediátricos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por teste de antígeno, teste sorológico ou PCR (n=39);
 5. Pacientes com manifestações cutâneas relacionadas a outras doenças que não COVID-19; (n=2);
 6. Pacientes com manifestações cutâneas de vasculopatia grave (n=3);
 7. Estudos que não individualizaram resultados de manifestações cutâneas de COVID-19 para pacientes pediátricos (amostras mistas) (n=24);
 8. Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas à vacina (n=0);
 9. Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a outras infecções, que não o SARS-CoV-2 (n=1);
 10. Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas a medicamentos (n=0);
 11. Ensaio clínico, revisões, capítulos de livros, cartas, opiniões pessoais, resumos de conferências, relatos de casos e séries de casos (n=5);
 12. Estudos que não relataram informações suficientes (n=26);
 13. Estudos em idiomas que não usaram o alfabeto latino-romano (n=1).
-

Apêndice 3 - Frequência das características morfológicas do exantema apresentada por pacientes com MIS-C e Não-MIS-C nos estudos incluídos (n=4)

Estudo	Pacientes com MIS-C		Característica morfológica do exantema (n)							
	Total (n)	Manifestação cutânea (n)	morbiliforme/ maculopapular	urticária	eritema	púrpura retiforme	targedoide	polimórfica	livedoide	pseudo- perniose
Akçay et al. ⁽⁴⁰⁾	33	24	9	8	11	6	5	-	-	-
Balderas et al. ⁽⁴⁷⁾	18	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Mihai et al. ⁽⁵²⁾	35	6	-	-	-	-	-	6	-	-
Selçuk et al. ⁽⁵³⁾	43	35	11	21	-	-	-	-	5	1

Estudo	Pacientes sem MIS-C		Característica morfológica do exantema (n)		
	Total (n)	Manifestação cutânea (n)	morbiliforme/ maculopapular	urticária	vesicular
Bardellini et al. ⁽²⁷⁾	27	6	6	-	-
Gallego et al. ⁽³⁰⁾	9	9	1	-	6
Lisicic-Konakovic et al. ⁽³⁵⁾	56	1	1	-	-
Mostafa et al. ⁽⁴⁴⁾	6	4	-	3	1

CAPÍTULO 4

Prevalência de manifestações cutâneas em adultos e idosos com COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu uma pandemia global causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-2 (SARS-CoV-2), denominado COVID-19^(1,2). Os sintomas mais comuns são febre, tosse seca e, em alguns casos, falta de ar^(3,4). Esses sintomas principais estão associados à afinidade do vírus SARS-CoV-2 pelas células do trato respiratório⁽⁵⁾. A idade é um fator de risco reconhecido para a infecção por SARSCoV-2. Estima-se que pacientes com mais de 50 anos sejam mais suscetíveis ao vírus e tenham maior probabilidade de desenvolver manifestações graves da doença COVID-19⁽⁵⁻⁷⁾. Como resultado, a detecção precoce de sinais e sintomas, juntamente com o diagnóstico laboratorial, é essencial para o manejo da doença e controle da disseminação do SARSCoV-2⁽⁸⁾.

Vários sintomas extrapulmonares foram documentados na literatura, incluindo anosmia, disgeusia, cefaleia, lesão renal aguda, diarreia, náusea, vômito, lesão cardíaca e manifestações cutâneas⁽⁹⁻¹²⁾. Manifestações cutâneas foram inicialmente relatadas em um estudo chinês e italiano, mostrando uma prevalência de 1 e 20%, respectivamente^(13,14). Essas lesões cutâneas relatadas variaram de exantema eritematosa a urticária generalizada e vesículas semelhantes à varicela⁽¹⁴⁾.

Estudos subsequentes continuam a relatar essas descobertas relacionadas à pele. Vários estudos descrevem possíveis mecanismos subjacentes ao aparecimento de manifestações cutâneas^(15,16). Embora os mecanismos etiopatogênicos por trás desses sintomas cutâneos permaneçam especulativos, aprofundar nossa compreensão deles é essencial⁽¹⁷⁾. Os profissionais de saúde precisam de insights sobre a prevalência de manifestações cutâneas, suas principais características, tempo de início, duração e fatores relacionados para gerenciar as comorbidades relacionadas à COVID-19.

Esta revisão sistemática tem como objetivo fornecer um resumo completo e atualizado das manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos infectados com SARS-CoV-2, revisando todos os estudos observacionais relevantes para responder às seguintes perguntas: Qual é a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com COVID-19 confirmado? Quais são as principais características dessas manifestações cutâneas? Existem fatores demográficos ou relacionados à doença que podem estar associados ao desenvolvimento de manifestações cutâneas da COVID-19?

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist* ⁽¹⁸⁾. O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (número CRD42020193173)⁽¹⁹⁾. A questão de pesquisa, bem como os critérios de elegibilidade, foram definidos seguindo o acrônimo PEOS (*Population, Exposition, Outcomes, and Study design*), sendo: (P) pacientes adultos ou idosos; (E) infecção por SARS-CoV-2 com teste laboratorial positivo; (O) dados de frequência de manifestações cutâneas; e (S) estudos analíticos observacionais. Incluímos apenas estudos observacionais porque eles tinham maior evidência.

Critérios de elegibilidade

Consideramos elegíveis para esta revisão sistemática aqueles estudos analíticos observacionais que apresentaram dados de frequência de manifestações cutâneas em pacientes adultos ou idosos expostos à infecção por SARS-CoV-2 com teste laboratorial positivo. Foram excluídos estudos pelos seguintes motivos: (1) estudos que avaliaram manifestações cutâneas da COVID-19 em indivíduos menores de 19 anos (crianças e adolescentes); (2) estudos que não relataram se pacientes adultos tiveram diagnóstico positivo, confirmado por teste de reação em cadeia da polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction* - PCR), teste sorológico ou teste de antígeno, para COVID-19; (3) estudos nos quais pacientes adultos tiveram teste de PCR, sorologia ou antígeno negativo para COVID-19; (4) estudos que não individualizaram dados para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por teste laboratorial; (5) pacientes com manifestações cutâneas relacionadas a outras doenças que não a COVID-19; (6) pacientes com apenas manifestações cutâneas de vasculopatias graves (vaso oclusivas); (7) estudos que não individualizaram resultados de manifestações cutâneas da COVID-19 para pacientes adultos ou idosos (amostras mistas); (8) estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas à vacina; (9) estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a outras infecções que não o SARS-CoV-2; (10) estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas a medicamentos; (11) ensaios clínicos, revisões, capítulos de livros, cartas, opiniões pessoais, resumos de conferências, relatos de casos e séries de casos; (12) estudos que não relataram informações suficientes; (13) estudos em idiomas que não usam o alfabeto latino-romano; e (14) manifestações cutâneas da COVID-19 após 3 meses do diagnóstico.

Fontes de informação e estratégia de busca

A estratégia de busca foi elaborada e adaptada para cada base de dados eletrônica: CINAHL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus e Web of Science Core Collection. Além disso, uma busca de literatura cinzenta foi conduzida no Google Scholar e ProQuest Dissertations & Thesis Global. A estratégia de busca pode ser consultada no Apêndice 1.

A busca foi realizada em 6 de junho de 2023, em todas as bases de dados e literatura cinzenta. O gerenciador de referências EndNote® web (Thomson Reuters, Filadélfia, PA) foi usado para coletar referências e remover artigos duplicados. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas. Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada.

Seleção dos estudos

A seleção foi realizada em duas fases. Na Fase 1, dois revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) triaram independentemente os títulos e resumos de todos os registros de bases de dados eletrônicas identificados usando o software Rayyan®⁽²⁰⁾. Um terceiro revisor (P.E.D.R.) foi envolvido quando necessário para tomar uma decisão final quando houvesse discordância. Quaisquer estudos que parecessem não preencher os critérios de inclusão foram excluídos. Na Fase 2, os mesmos critérios de seleção foram aplicados aos artigos completos para confirmar sua elegibilidade. Os mesmos dois revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) participaram independentemente da Fase 2. As listas de referências de todos os artigos incluídos também foram revisadas. Ambos os revisores leram os artigos selecionados. Qualquer desacordo em qualquer fase foi resolvido por discussão e acordo mútuo entre os dois revisores ou um terceiro revisor (P.E.D.R.) foi envolvido, quando necessário, para uma decisão fina.

Processo de coleta de dados e itens

Os dados extraídos incluíam informações sobre as características do estudo (autor(es), país, ano de publicação, desenho e período de coleta de dados), características da população (tamanho da amostra, sexo, idade, proporção de pacientes positivos e negativos para COVID-19, teste laboratorial realizado, sinais e sintomas de COVID-19 e gravidade da COVID-19) e características do resultado (número de pacientes com manifestações cutâneas, tipo de manifestações cutâneas, características morfológicas, localização, duração, período de início, outros sintomas cutâneos associados, biópsia de pele e lesão cutânea anterior). Dois revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) extraíram os dados de forma independente, e um terceiro revisor (P.E.D.R.)

resolveu as divergências, se houvesse. Quando necessário, os autores dos estudos incluídos foram contatados para dados não relatados ou detalhes adicionais.

Avaliação de risco de viés

O risco de viés nos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta *Critical Appraisal Checklist for Systematic reviews of prevalence and incidence do JBI*⁽²¹⁾. O primeiro e o segundo revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) avaliaram o risco de viés de forma independente, e qualquer discordância foi resolvida por consenso com o terceiro revisor (P.E.D.R.) para a decisão final. As perguntas da ferramenta de avaliação de risco de viés foram respondidas com "sim", "não", "incerto" ou "não aplicável". Calculamos a proporção de respostas "sim" para cada pergunta no instrumento para avaliar os vieses mais prevalentes em relação aos dados dos estudos.

Medidas de efeito

O desfecho primário foi a proporção de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com qualquer teste laboratorial positivo para COVID-19 e a estimativa de intervalos de confiança de 95% (IC95%). As seguintes análises de subgrupos foram realizadas: (1) Prevalência de manifestações cutâneas por continente no mundo, (2) Prevalência por tipo de manifestação cutânea, (3) Prevalência de manifestações cutâneas por características morfológicas, (4) Prevalência por localização da manifestação cutânea (parte do corpo) e (5) Características individuais e clínicas de pacientes que apresentam manifestações cutâneas de COVID-19. O desfecho secundário foi a associação de manifestações cutâneas com (1) pacientes do sexo feminino e masculino e (2) a gravidade da COVID-19.

Síntese dos resultados

Realizamos uma síntese descritiva e numérica das principais características dos estudos incluídos. As características individuais e clínicas dos pacientes foram resumidas com base na avaliação da proporção de casos e estimativa de intervalos de confiança 95% (IC 95%) usando o software online *OpenEpi*⁽²²⁾. A meta-análise de prevalência foi realizada usando a extensão *Meta-XL*® 5.3 para o software Microsoft Excel, com efeito aleatório. Os gráficos de prevalência foram expressos por frequências relativas ou absolutas e seus IC 95%. A análise de associação foi realizada usando o software *Cochrane Collaboration Review Manager*® 5.4 com odds ratio (OR) e IC 95% em variáveis dicotômicas. A heterogeneidade foi avaliada pelo índice de inconsistência (I^2), estimativa da variância dos efeitos reais (Tau^2) e nível de significância Q de Cochran de 5% (Chi^2). Um teste Chi^2 adicional no software SPSS avaliou a associação entre

a gravidade da COVID-19 e o tipo de manifestações cutâneas. Para ser fiel aos resultados apresentados nos estudos primários, não usamos ferramentas de transformação de dados.

Avaliação da certeza da evidência

Para os resultados de associação, usamos os critérios do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁽²³⁾ para avaliar a certeza da evidência. O GRADEpro foi usado para construir a Tabela SoF. Todas as avaliações foram conduzidas pelo primeiro e segundo revisores (B.R.L.A. e E.B.F.) de forma independente e um terceiro revisor resolveu quaisquer discordâncias. A certeza da evidência foi expressa como alta, moderada, baixa ou muito baixa.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados resultou em 18.923 referências após a remoção de duplicatas. Entre esses estudos, 18.794 foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos. Foram selecionados 129 estudos para serem lidos em texto completo, e 12 estudos não puderam ser recuperados. Entramos em contato com os autores por e-mail e pela plataforma *ResearchGate* para recuperar os artigos ausentes, mas até o momento não recebemos uma resposta. Assim, 117 estudos foram lidos em texto completo. Oitenta e seis estudos foram excluídos seguindo os critérios de elegibilidade. Os motivos da exclusão podem ser encontrados no Apêndice 2. Assim, 31 estudos observacionais foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1)⁽²⁴⁻⁵⁴⁾.

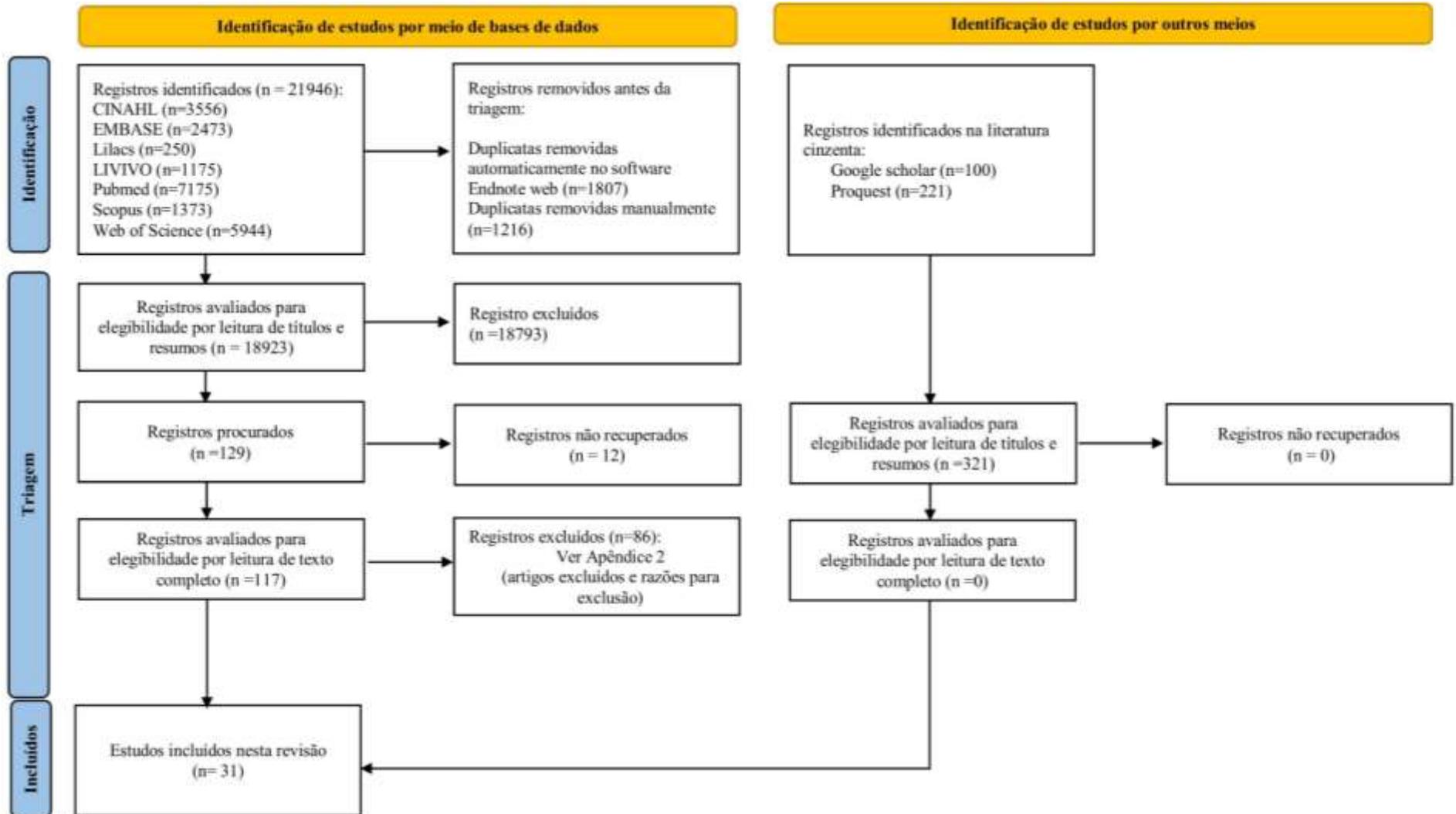


Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos. Adaptado de PRISMA (2021)⁽¹⁸⁾

Características dos estudos

Entre os 31 estudos incluídos nesta revisão, dois eram coortes retrospectivas^(31,48), 11 eram coortes prospectivas^(24,26,30,33,34,36–38,43,51,54) e 18 eram transversais^(25,27–29,32,35,39–42,44–47,49,50,53,54). Sobre a localização geográfica da realização dos estudos, 42% foram realizados na Ásia, 29% na Europa, 13% na América Latina, 3% na América do Norte, 3% na África, 6% foram realizados em dois continentes (África e Ásia⁽⁴⁷⁾ e Ásia e Europa⁽²⁷⁾) e 3% (um estudo) foi realizado simultaneamente na América do Norte, Europa, Ásia, América Latina e Caribe, África e Oceania⁽²⁹⁾. Em todos os estudos incluídos nesta revisão, os pacientes foram selecionados e avaliados entre janeiro de 2020 e agosto de 2021. A amostra total desta revisão foi de 10.934 pacientes, dos quais 10.121 apresentaram resultado positivo para COVID-19 em alguns exames laboratoriais. A Tabela 1 apresenta um resumo das principais características dos pacientes incluídos nesta revisão. Detalhes sobre as características individuais de cada estudo incluído nesta revisão podem ser acessados na Tabela 2.

Tabela 1 - Características individuais e clínicas dos pacientes incluídos na amostra (n = 10934)

Caracterização dos pacientes com COVID-19 (n = 10934)			
IDADE (anos)			
Média ± DP ^a	46.7 ± 9.4		
Min-Max	20-96		
		n	% IC 95%
SEXO			
Masculino		2942	27 26,1-27,8
Feminino		2744	25 24,3-25,9
Não informado		5248	48 47,1-48,9
TESTE LABORATORIAL DA COVID-19^b			
PCR		10466	96 95,3-96,1
Sorologia (IgG)		1066	10 9,2-10,3
Sorologia (IgM)		1036	10 8,9-10,0
Sorologia (NI)		75	1 0,5-0,9
Sorologia (IgA)		58	1 0,4-0,7
Não informado		468	4 3,9-4,7
RESULTADOS DO TESTE DE COVID-19			
Positivo ^c		10121	93 92,1-93,0
Negativo		813	7 7,0-7,9
SINTOMAS DA COVID-19			
Não informado		8178	75 74,0-75,6
Sintomática^d		2476	23 21,9-23,4
Sintomas semelhantes aos da gripe (mialgia, dor de cabeça e/ou astenia)		1015	41 39,1-42,9
Febre		912	37 35,0-38,8
Tosse		679	27 25,7-29,2
Anosmia e/ou Ageusia		527	21 19,7-22,9
Dispneia		364	15 13,4-16,2
Sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal)		344	14 12,6-15,3
Sintomas do trato respiratório inferior (pneumonia, dor no peito ou outros)		278	11 10,0-12,5
Dor de garganta		133	5 4,6-6,3
Sintomas do trato respiratório superior (coceira nasal, rinorreia ou outros)		123	5 4,2-5,9
Não informado		246	10 8,8-11,2
Assintomática		280	3 2,3-2,9
SEVERIDADE DA COVID-19			
Leve/Moderada		3295	30 29,3-31,0
Severa/Crítica		718	7 6,1-7,0
Assintomática		280	3 2,3-2,9
Não informado		6641	61 59,8-61,7

Abreviações – IC95%: intervalo de confiança 95%; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; IgG: Imunoglobulina G; IgM: Imunoglobulina M; IgA: Imunoglobulina A; ^aDezenove estudos relatam a idade média (n = 4946); ^bOs pacientes podem ser submetidos a mais de um teste para COVID-19; ^cPacientes com resultado positivo em qualquer teste laboratorial para COVID-19; ^dA percentagem de cada sintoma individual foi calculada com base no número de pacientes sintomáticos (n = 2476).

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e principais dados da amostra (n=31)

Estudo País	Tipo de estudo Período de coleta de dados	Amostra (n) / Sexo (n)	Idade média ± DP (Intervalo) em anos	Sinais e sintomas da Covid-19 (%)*	Teste de COVID-19	Severidade da COVID-19 (%)
Askin et al. ⁽²⁴⁾ Turquia	Coorte prospectiva	210	M: 57,44 ± 17,259	NI	PCR	Enfermarias (77,6) UTI (22,4)
	Abril de 2020	M: 123 F: 87	F: 58,80 ± 15,918			
Casas et al. ⁽²⁵⁾ Espanha	Transversal	375	Lesão semelhante a frieira	Febre (74,7), tosse (69,1), dispneia (45,6), astenia (60,3), cefaleia (33,9), náusea/vômito/diarreia (28,5), anosmia, ageusia (24,0), pneumonia (48,8)	NI	Hospitalização (47,2) UTI ou ventilação mecânica não invasiva (10,7)
	3 a 16 de abril de 2020	M: 153 F: 222	32,5 ±21,8			
			Vesicular 45,6 ±20			
			Urticaria 48,7 ±19,9			
			Maculopapular 55,3 ±20, ,2			
			Livedoide/ necrose 63,1 ±17,3			
Dalal et al. ⁽²⁶⁾ Índia	Coorte prospectiva	102	39,30 ± 17,9	Sintomático (26,5), assintomático (73,5)	PCR	Leve/Moderada (26,5)
	por 3 semanas antes de junho de 2020	M: 95 F: 7				
De Giorgi et al. ⁽²⁷⁾ China and Itália	Transversal	678	55,9**	NI	PCR	Leve (57,8) Comum (18,7)
	1 de janeiro a 15 de março de 2020	M: 32** F: 21**	(28-69)			
						Severa (17,5) Crítica (6,0)

Fernandez-Nieto et al. ⁽²⁸⁾ Espanha	Transversal 1 de março a 20 de abril de 2020	24 M: 6 F: 18	Mediana 45,0 (19–65)	NI	PCR	Leve (58,3) Pneumonia (41,7) UTI (4,2)
Freeman et al. ⁽²⁹⁾ Registro internacional de 31 países	Transversal 8 de abril – 17 de maio de 2020	682 M: 329 F: 353	Mediana 30 (19-49)	Febre (62,4), tosse (55,8), falta de ar (38,8), dor de garganta (37,6), dor de cabeça (32,7), diarreia/vômito/náusea (30,9), mal-estar (27,3), mialgia (21,2), irritabilidade/confusão (16,4), dor no peito (15,2), dor abdominal (13,9), anosmia (10,9), disgeusia (7,3), artralgia (9,7), rinorreia (8,5), assintomático (6,7)**	PCR ou Sorologia (IgG+IgM)	Atendimento ambulatorial (66,0)** Hospitalização (34,0)**
Giavedoni et al. ⁽³⁰⁾ Espanha	Coorte prospectiva 1º de abril – 1º de maio de 2020	58 M: 31 F: 27	Mediana 54,8 / IQR 38,7-69	Febre (67,2), tosse (55,2), dispneia (41,4), astenia (27,6), mialgias (25,9), diarreia (22,4), ageusia (17,2), anosmia (12,1), cefaleia (6,9), vômitos (5,2)	PCR ou Sorologia (IgG+IgM+ IgA)	Hospitalização (65,5) UTI (33,0) Morte (3,0)
Jasim et al. ⁽³¹⁾ Iraque	Coorte retrospectiva 1 de março a 1 de junho de 2020	369 M: 140 F: 229	51 ± 14	Sintomático (67,0), assintomático (33,0)**	PCR	Hospitalização (100) Enfermaria (80,5) UTI (19,5) Óbito (6,5)
Maestro et al. ⁽³²⁾ Espanha	Transversal 14 a 30 de abril de 2020	75 M: 48 F: 27	67,5 ± 3,0	NI	PCR ou Sorologia (NI)	Leve/Moderada (100)

Carvalho-Schneider et al. ⁽³³⁾ França	Coorte prospectiva 17 de março a 3 de junho de 2020	150 M: 66 F: 84	49 ± 15	Febre (51,4), dispneia/falta de ar (42,2), outros sinais respiratórios (91,2), dor no peito (14,0), ausculta anormal (39,3), sintomas semelhantes aos da gripe (87,2), distúrbios digestivos (33,1), anosmia/ageusia (59,3), diarreia (30,8)	PCR	Leve/Moderada (77,3) Severa (22,7)
Dhamale et al. ⁽³⁴⁾ Índia	Coorte prospectiva NI	303 M: 197 F: 106	40,25 ± 16,17	Febre (45,8), calafrios (9,5), tosse (41,9), dor de garganta (12,2), dispneia (24,7), dor muscular (13,2), dor abdominal (3,3), diarreia (4,9), náusea/vômito (3,3), anosmia (0,3)	PCR	NI
Gianmarco et al. ⁽³⁵⁾ Itália	Transversal Março de 2020 – Janeiro de 2021	126 M: 41 F: 85	39 (22-67)	Febre (32,5), fadiga (49,2), anosmia (17,5), ageusia (14,0), diarreia (11,9), dispneia (7,9), tosse seca e irritante (26,2)	Swab nasofaríngeo	NI
Jacquin-Porretaz et al. ⁽³⁶⁾ França	Coorte prospectiva 1º de abril – 1º de julho de 2020	30 M: 13 F: 17	(20-95)	NI	PCR ou Sorologia (IgG)	NI
Rekhtman et al. ⁽³⁷⁾ Estados Unidos	Coorte prospectiva 11 de maio – 15 de junho de 2020	296 Exantema M: 25 F: 10 Sem exantema M: 159 F: 102	Mediana / IQR Exantema 64 /57-77 Sem exantema 65 /55-74	NI	PCR ou Sorologia (IgG/IgM)	Ventilação mecânica invasiva (31,4)
Sánchez Cárdenas et al. ⁽³⁸⁾ México	Coorte prospectiva Setembro de 2020 – Janeiro de 2021	210 M: 20** F: 13**	59,12 ± 13,14**	NI	PCR	Leve/Moderada (18,2)** Grave (81,8)** Morte (63,6)**

Sharif et al. ⁽³⁹⁾ Paquistão	Transversal Março de 2020 – Dezembro de 2020	150 M: 94 F: 56	51,9 ± 17,2	NI	PCR	NI
Solak et al. ⁽⁴⁰⁾ Turquia	Transversal NI	382 M: 195 F: 187	Mediana 39 / IQR 14-86	Febre (31,9), coceira nasal (11,5)	PCR	Leve/Moderada (96,6) Severa/Crítica (3,4)
Sundus et al. ⁽⁴¹⁾ Emirados Árabes	Transversal Maio – Julho de 2020	412 M: 370 F: 42	44 ± 16,32	NI Assintomático (46,8)	PCR	Leve (24,5) Moderada (20,6) Severa (8,0)
Thuangtong et al. ⁽⁴²⁾ Tailândia	Transversal Janeiro – Setembro, 2020	93 M: 54 F: 39	40,8 ± 15,1 (21-83)	Sintomas do trato respiratório superior (71,0), trato respiratório inferior (28,0), assintomático (1,0)	PCR	Leve (71,0) Moderada (9,7) Severa (14,0) Crítica (4,3)
Yildiray et al. ⁽⁴³⁾ Turquia	Coorte prospectiva Março – junho de 2020	266 M: 92 F: 174	49,2 ± 18,69 (18–96)	Febre (80,0), mialgia (60,0), tosse (60,0), fadiga (40,0), diarreia (40,0), dificuldade respiratória (20,0), dor de garganta (20,0)**	PCR	UTI (8,7) Internação (53,0) Unidade de quarentena (38,3)
Dupont et al. ⁽⁴⁴⁾ Brasil	Transversal 17 de março de 2020 – 17 de novembro de 2020	2,968 M: NI F: NI	>18 y	NI	PCR	NI

Farhood et al. ⁽⁴⁵⁾ Iraque	Transversal	100	34,25 ± 11,848	NI	PCR	Leve (51,0) Moderada (45,0) Severa (4,0)
	Outubro de 2020 – Fevereiro de 2021	M: 41 F: 59	(19-62)			
Ghafoor et al. ⁽⁴⁶⁾ Paquistão	Transversal	1026	41,34 ± 12,08	NI	PCR	NI
	31 de julho de 2020 – 1 de agosto de 2021	M: NI F: NI				
Mohammed et al. ⁽⁴⁷⁾ Egito e Arábia Saudita	Transversal	273	36,5 ± 7,9	Tosse (64,5), diarreia (56,0), febre (54,2), dor muscular (68,5), perda do olfato (64,0), vômito (35,0), perda do paladar (33,5), dor de garganta (33,0), dor de cabeça leve (24,0), fadiga/fraqueza (22,3)	PCR	Leve (53,1) Moderada (39,2) Severa (7,7)
	Dezembro de 2020 – Julho de 2021	M: NI F: NI				
Mostafa et al. ⁽⁴⁸⁾ Egito	Coorte retrospectiva	38	41,2 ± 13,5 (20-70)	Febre (60,5), dor de garganta (28,9), tosse (44,7), dores nos ossos (10,5), dispneia (13,2), semelhante à gripe (5,3), coriza (15,8), dor de cabeça (21,1), anosmia (10,5), dificuldade respiratória (2,6), diarreia (2,6), diminuição da saturação de O2 em crises (5,3), assintomático (29,0), assintomático (23,7)	PCR	Leve (55,3) Moderada (18,4) Severa (2,6)
	Outubro – Dezembro de 2020	M: 13 F: 25				
Niyatiwatchanchai et al. ⁽⁴⁹⁾ Tailândia	Transversal	105	Não-severo 30,8 ± 14,3	Febre (2,9), tosse (20,0), dispneia (9,5), sibilância (1,9), expectoração purulenta (1,9), dor no peito (8,6), dor de garganta (5,7), rinorreia (9,5), dor de cabeça (6,7), dor muscular (8,6), fadiga (12,4), náusea/vômito (1,9), diarreia (4,8), anosmia (1,9), ageusia (2,9), assintomático (52,4)	PCR	Não severa (64,8) Severa (35,2)
	Abril – Maio, 2020	M: 54 F: 51	Severo 44,5 ± 14,5			
Pardal et al. ⁽⁵⁰⁾ Argentina	Transversal	45	46 ± 17	Febre (75,6), pneumonia (75,6), anosmia/ageusia (17,8), sintomas gastrointestinais (15,6), sintomas semelhantes aos da gripe (17,8), trombose (2,2), assintomático (4,4)	PCR	Leve (15,6) Moderada (44,4) Severa (35,6) UTI (24,4)
	1 de maio – 30 de novembro de 2020	M: 31 F: 14				

Parmar et al. ⁽⁵¹⁾ UK Inglaterra	Coorte prospectiva 1 de março a 30 de junho de 2020	93 M: 3** F: 3**	(43-91)	Febre (66,7) dispneia (66,7), tosse (50,0)**	NI	Leve (50,0)** Óbito (33,4)** UTI (16,7)**
Tatliparmak et al. ⁽⁵²⁾ Turquia	Coorte prospectiva Maio - Julho de 2021	192 M: 124 F: 68	Mediana 45 / IQR 33-54	NI	PCR	Leve/Moderada (100)
Zengarini et al. ⁽⁵³⁾ Itália	Transversal 1 de abril de 2020 – 30 de abril de 2021	1053 M: 421 F: 632	63,5 ± 17,322	NI	PCR	NI
Cestari et al. ⁽⁵⁴⁾ Brasil	Transversal Fevereiro – Junho de 2020	50 M: 27 F: 23	57 ± 18,6	Febre (61,2), tosse (63,3), mialgia (61,2), dispneia (51,0), cefaleia (28,6), anosmia (20,4)	PCR	Leve/Moderada (24.0) Severa/Critica (76.0)

Abreviações - M: Masculino; F: Feminino; IIQ: Intervalo Interquartil; NI: Não Informado; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; IgG: Imunoglobulinas G; IgM: Imunoglobulina M; IgA: Imunoglobulina A; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. ^a Exceto manifestações cutâneas; ^b Os autores apresentaram apenas os dados dos pacientes que apresentaram manifestação cutânea.

Dezenove estudos relataram a idade média dos pacientes^(24,26,31–35,39,41–43,45–50,53,54). A idade média geral foi de $46,7 \pm 9,4$ anos, variando de 20 a 96 anos. A maioria dos estudos não relatou o número de pacientes por sexo feminino/masculino. Entre aqueles que relataram, a proporção de pacientes do sexo feminino e masculino foi semelhante.

Todos os estudos incluídos relataram pacientes com infecção confirmada por COVID-19, a maioria deles usou PCR, exceto por 2 estudos^(25,51), que representam 468 pacientes do total de pacientes que não relataram o método de diagnóstico. Além disso, cinco estudos também usaram testes sorológicos para testes diagnósticos^(29,30,32,36,37).

Agrupamos a gravidade da COVID-19 de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁵⁵⁾. Pacientes com COVID-19 leve e moderada podem desenvolver pneumonia e necessitar de hospitalização, mas não necessitam de suporte de oxigênio. Pacientes com COVID-19 grave e crítico requerem suporte de oxigênio não invasivo ou invasivo e podem necessitar de cuidados intensivos. A maioria dos estudos não relatou os sinais e sintomas da COVID-19 (75%) ou a gravidade da doença (61%). Entre aqueles que relataram, 3% eram assintomáticos, a maioria desenvolveu sintomas semelhantes aos da gripe, febre e tosse, e foram diagnosticados com COVID-19 leve/moderada.

Risco de viés em estudos

Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram avaliados criticamente para estudos de prevalência (Tabela 3). As preocupações mais significativas para esses estudos foram se os participantes do estudo foram amostrados adequadamente (Q2) e se o tamanho da amostra foi adequado (Q3). A maioria dos estudos não relatou aspectos da amostra em relação ao processo de inclusão ou cálculo da amostra. Nesses casos, eles foram avaliados como pouco claros. Isso impacta a reprodutibilidade de estudos futuros usando os métodos descrito anteriormente.

Além disso, alguns estudos não aplicaram métodos semelhantes para avaliar reações cutâneas porque envolveram avaliadores diferentes ou até mesmo consideraram a avaliação do próprio paciente (Q6 e Q7). Essa variação na avaliação de pele pode impactar na mensuração do desfecho de lesões de pele, principalmente relacionados ao tipo de manifestação, pois a identificação de classificação podem variar entre diferentes observadores.

Tabela 3 - Lista de verificação de avaliação crítica para estudos incluídos

<i>JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic reviews of prevalence and incidence^a</i>									
Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Askin et al. ⁽²⁴⁾	S	I	I	N	S	I	I	S	S
Casas et al. ⁽²⁵⁾	S	I	S	N	S	S	S	S	S
Dalal et al. ⁽²⁶⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
De Giorgi et al. ⁽²⁷⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
Fernandez-Nieto et al. ⁽²⁸⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
Freeman et al. ⁽²⁹⁾	S	N	I	S	S	I	I	S	S
Giavedoni et al. ⁽³⁰⁾	S	I	I	N	S	S	S	S	S
Jasim et al. ⁽³¹⁾	S	I	I	S	S	I	I	S	S
Maestro et al. ⁽³²⁾	S	I	I	S	S	S	S	I	S
Carvalho-Schneider et al. ⁽³³⁾	S	I	I	S	S	I	I	S	S
Dhamale et al. ⁽³⁴⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Gianmarco et al. ⁽³⁵⁾	S	I	I	S	S	I	I	S	S
Jacquin-Porretaz et al. ⁽³⁶⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Rekhtman et al. ⁽³⁷⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sánchez Cárdenas et al. ⁽³⁸⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Sharif et al. ⁽³⁹⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
Solak et al. ⁽⁴⁰⁾	S	I	I	S	S	I	I	I	S
Sundus et al. ⁽⁴¹⁾	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Thuangtong et al. ⁽⁴²⁾	S	I	I	S	S	I	I	S	S
Yildiray et al. ⁽⁴³⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Dupont et al. ⁽⁴⁴⁾	S	I	I	S	S	I	I	S	S
Farhood et al. ⁽⁴⁵⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Ghafoor et al. ⁽⁴⁶⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Mohammed et al. ⁽⁴⁷⁾	S	I	I	I	I	I	I	S	S
Mostafa et al. ⁽⁴⁸⁾	S	S	S	S	S	I	I	S	S
Niyatiwatchanchai et al. ⁽⁴⁹⁾	S	I	S	S	S	S	S	S	S
Pardal et al. ⁽⁵⁰⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Parmar et al. ⁽⁵¹⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Tatliparmak et al. ⁽⁵²⁾	S	N	I	S	S	S	S	S	S
Zengarini et al. ⁽⁵³⁾	S	I	I	S	S	S	S	I	S
Cestari et al. ⁽⁵⁴⁾	S	I	I	S	S	S	S	S	S
Total (%)	100	19	28	78	83	67	64	92	100

Abreviações – S: sim; N: não; I: incerto; N/A: não aplicável. ^a Q1. O quadro amostral foi apropriado para abordar a população-alvo? Q2. Os participantes do estudo foram amostrados de forma apropriada? Q3. O tamanho da amostra foi adequado? Q4. Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes? Q5. A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada? Q6. Métodos válidos foram usados para identificar a condição? Q7. A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes? Q8. Houve uma análise estatística apropriada? Q9. A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?

Síntese dos resultados

Seis estudos incluíram pacientes com manifestações cutâneas suspeitas de COVID-19 e realizaram testes^(24,25,29,30,36,39). Embora alguns pacientes tenham sido negativos em testes laboratoriais (n=813), eles foram fortemente suspeitos de COVID-19 por tomografia computadorizada e sinais e sintomas sugestivos. Portanto, nesta revisão, descrevemos as manifestações cutâneas apresentadas por esses pacientes em um grupo de pacientes negativos para COVID-19. O Apêndice 3 mostra a frequência absoluta dos pacientes que foram positivos e negativos para COVID-19 em alguns testes laboratoriais; as principais características das manifestações cutâneas são apresentadas. A análise das manifestações cutâneas nesta revisão considera apenas aquelas encontradas em pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19.

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19

Todos os estudos apresentaram dados suficientes para meta-análise de proporção. A prevalência de manifestações cutâneas nos estudos de coorte e transversais foi de 17% (IC 95%: 7,0–29,0) e 34% (IC 95%: 18,0–52,0), respectivamente. A prevalência geral foi de 29% (IC 95%: 17,0–43,0; I²: 99%, p=0), e o gráfico de funil mostrou que há viés de publicação devido a uma grande dispersão de dados dos estudos incluídos na meta-análise (Figuras 2 e 3). O gráfico mostra que estudos com maior prevalência tendem a ser mais publicados do que os de menor prevalência.

Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com COVID-19

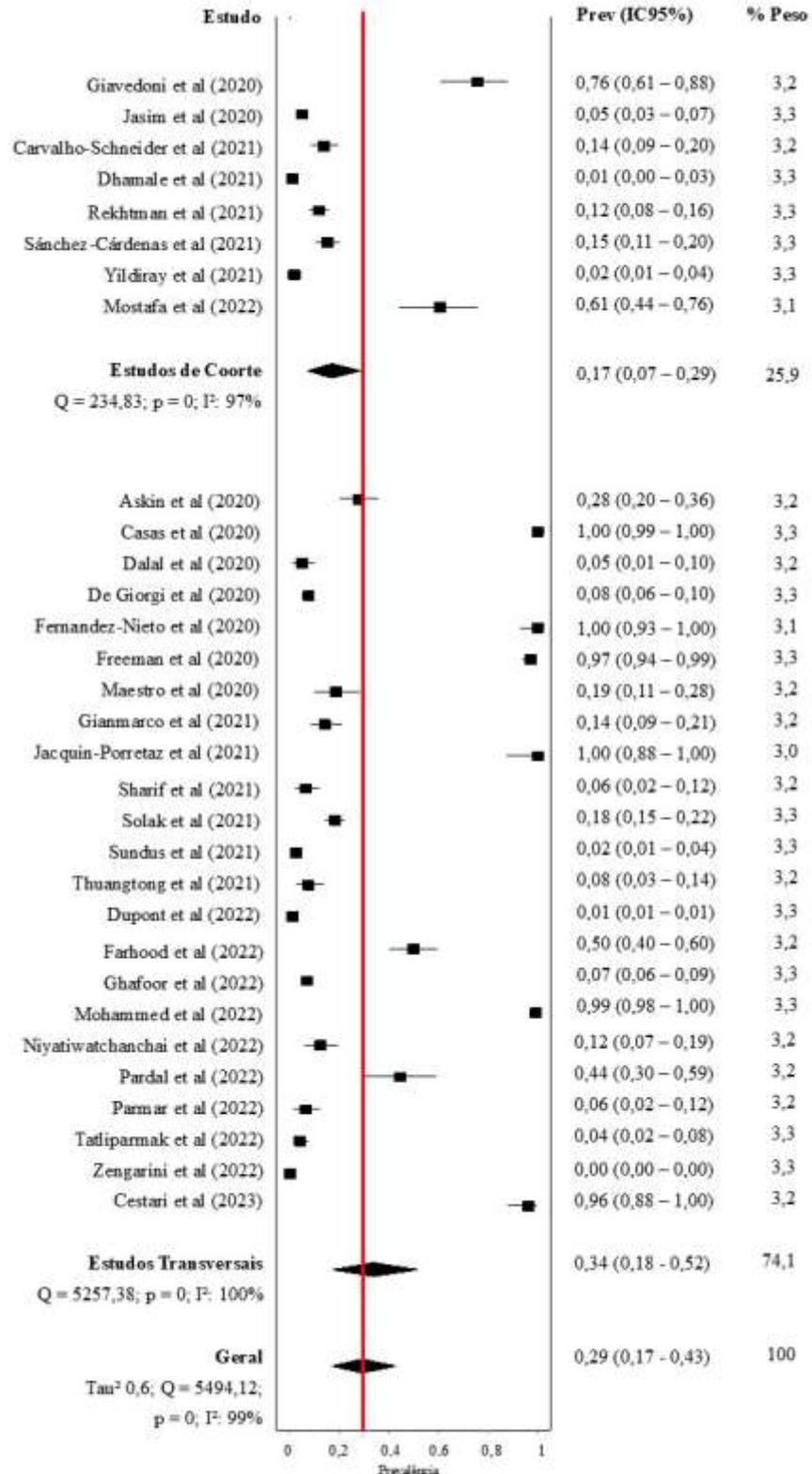


Figura 2 - Prevalência geral de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com teste laboratorial positivo para COVID-19 e por tipo de estudo. ($p < 0,05$ para todos os dados de prevalência). Abreviações—IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência

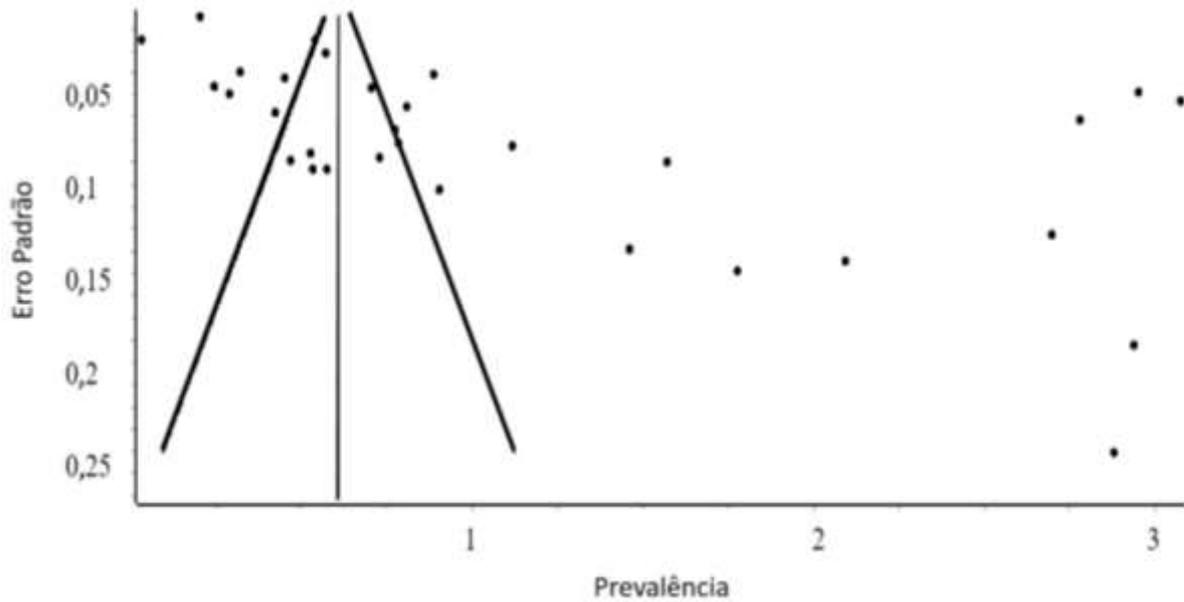


Figura 3 - Frequência das manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com COVID-19: Gráfico de funil demonstrando a dispersão dos estudos incluídos

Em uma avaliação da prevalência de manifestações cutâneas por continente no mundo, três estudos foram excluídos da análise por terem sido realizados em mais de um continente (27,29,47). A África apresentou a maior prevalência (61%), seguida pela Europa (49%), América Latina (36%), América do Norte (12%) e Ásia (9%). A Figura 4 apresenta a prevalência de manifestações cutâneas em pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19 por continente. Todas as proporções apresentaram alta heterogeneidade.

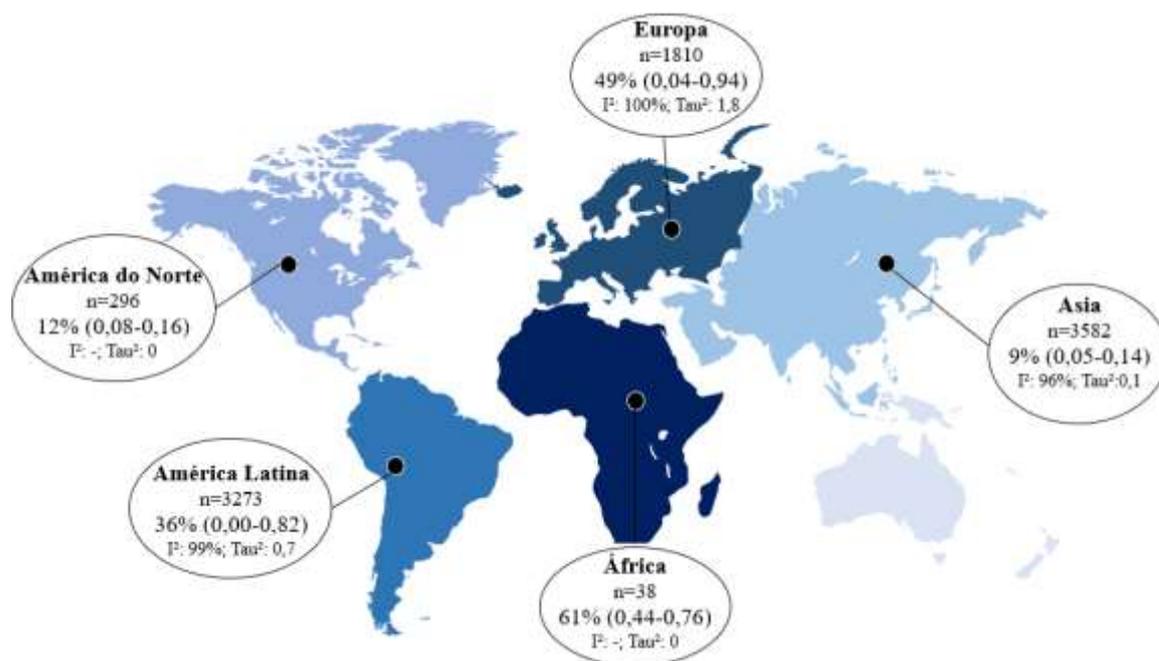


Figura 4 - Prevalência de manifestações cutâneas em pacientes adultos e idosos com teste laboratorial positivo para COVID-19 por região geográfica ($p < 0,05$ para todos os dados de prevalência). Abreviações — IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência. *A prevalência de manifestações cutâneas para cada região geográfica foi calculada considerando o total de pacientes positivos para COVID-19 por continente (valor de n mostrado na figura); prevalências que não apresentaram valor de I² foram calculadas a partir de apenas um estudo

Resumo das características das manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19

Apenas dois estudos não relataram as características das manifestações cutâneas^(24,33). Considerando o número total de manifestações cutâneas desenvolvidas por pacientes que testaram positivo para COVID-19 ($n = 1.343$), avaliamos a frequência relativa por características da lesão usando uma meta-análise de proporção (Figura 5A). As manifestações inflamatórias foram as mais prevalentes (63%) e todas foram classificadas como exantema. Lesões de origem vascular ocorreram em 9% dos casos, seguidas por lesões semelhantes a frieiras (5%) e lesões semelhantes a perniose (2%). Todas as proporções apresentaram alta heterogeneidade ($I^2 > 78\%$ and $p=0$).

Dez estudos apresentaram dados sobre a localização das manifestações cutâneas ($n=383$)^(28,29,31,34,37,39,40,43,51,54). A Figura 5B mostra a localização das manifestações cutâneas por área corporal e tipo de lesão. Os pacientes podiam apresentar mais de um tipo de lesão em mais de uma área do corpo. As áreas mais afetadas foram os pés e as mãos (75%) e o tronco (71%).

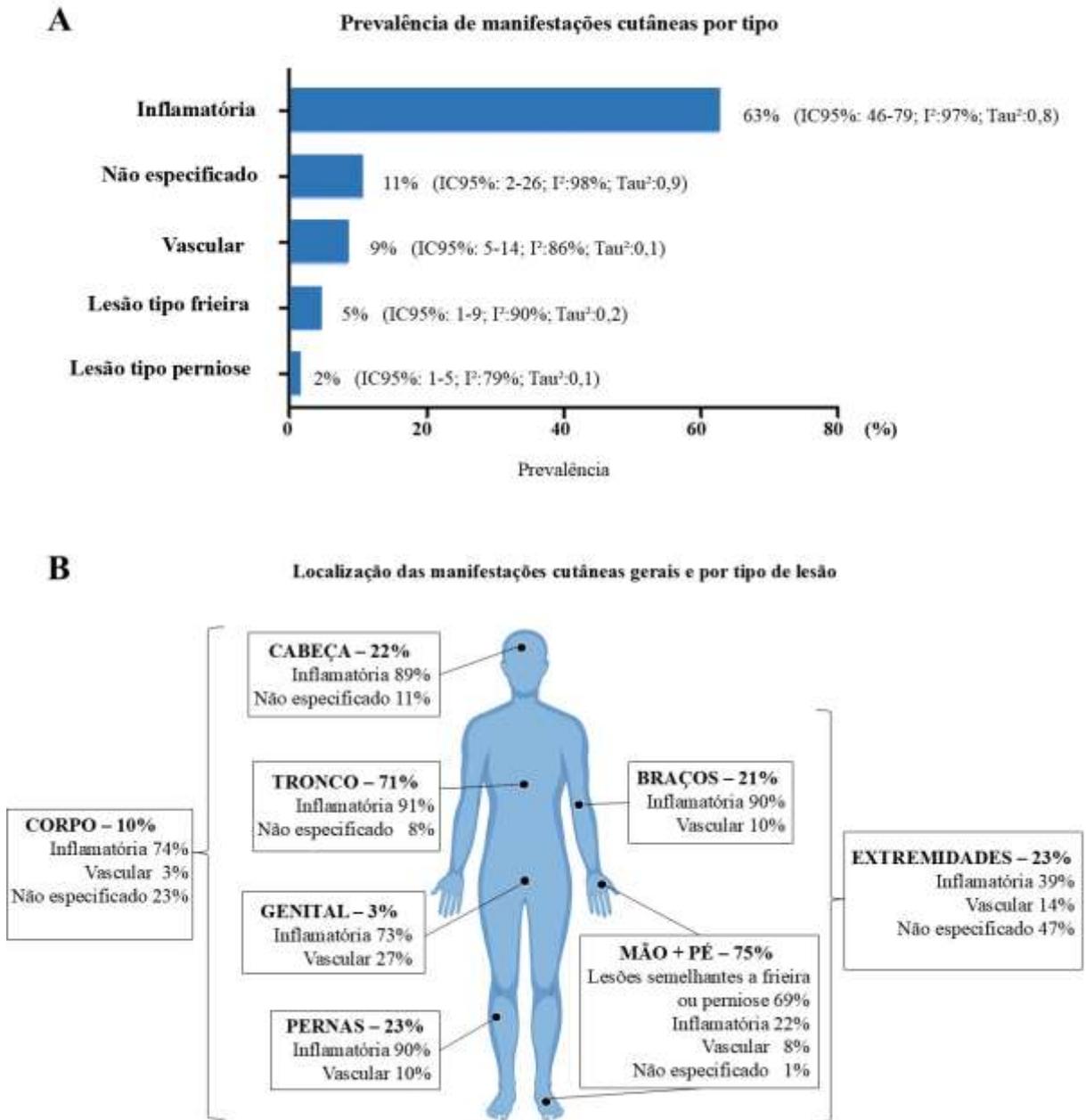


Figura 5 - Prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 por característica. **(A)** Prevalência geral de manifestações cutâneas (valor de $p < 0,05$ para todos os dados de prevalência); **(B)** Prevalência geral de manifestações cutâneas por área corporal e tipo de lesão ($n = 383$). Abreviações — IC de 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência. NS: Não especificado. *Cabeça = cabeça e rosto; Tronco = pescoço, tórax, costas, abdômen e/ou quadris; Mãos + Pés = palmas, solas, mãos, pés e/ou dedos; Corpo inteiro = lesões disseminadas (mais de 2 segmentos corporais); Extremidades = braços, pernas, mãos e pés. (Imagem corporal retirada de recursos de acesso livre do Vecteezy)

O tipo de manifestação cutânea variou em frequência para cada local do corpo. As lesões inflamatórias foram as mais prevalentes em todas as áreas do corpo, exceto nas mãos e pés, onde as mais prevalentes foram lesões semelhantes a frieiras e semelhantes a perniose. As lesões inflamatórias foram mais comuns no tronco (91%), seguidas pelos braços e pernas (90% cada) e cabeça (89%). As manifestações vasculares na pele foram mais frequentes nas áreas genitais (27%) e nas extremidades do corpo (14%).

A amostra total de manifestações inflamatórias da pele (exantema) foi de 758 pacientes, e a amostra de manifestações vasculares da pele foi de 131 pacientes. A Figura 6 mostra a prevalência por tipo morfológico de lesão. Entre os pacientes que apresentaram exantema, a maioria (63%; IC 95%: 46,0–79,0, I^2 : 97% $p=0$, Tau^2 : 0,8) apresentou morfologia maculopapular, também chamada de morbiliforme. Urticária estava presente em 11% da amostra. Lesões vesiculares também incluíram pústulas e outras lesões bolhosas, representando 9%. Lesões eritematosas corresponderam a 5% e variaram de macular do tipo eritema, nodoso, elevatum, targetoide, multiforme e outros tipos.

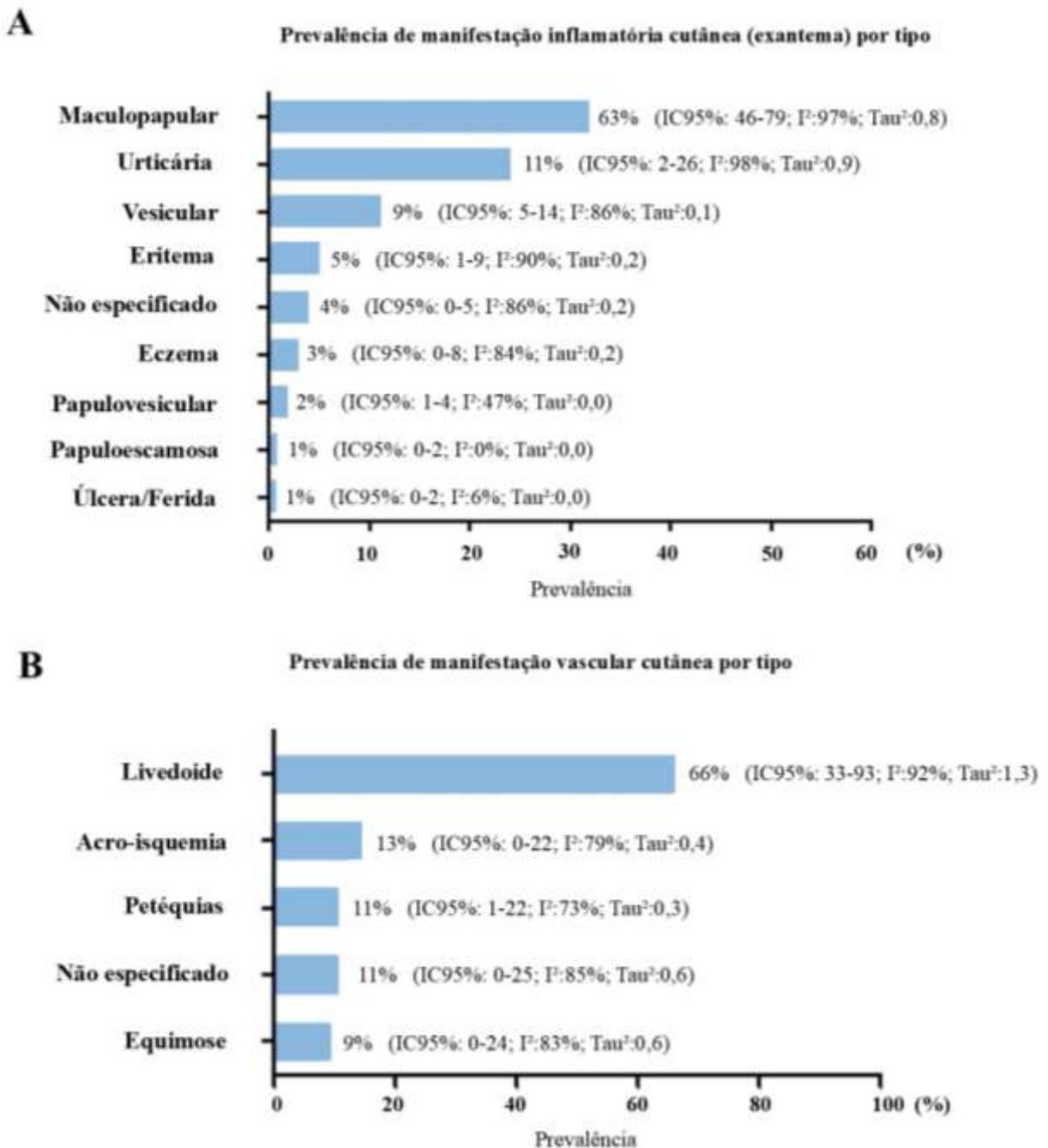


Figura 6 - Prevalência de manifestações inflamatórias e vasculares da pele por tipo morfológico: **(A)** manifestações inflamatórias (exantema) (n = 758); **(B)** manifestações vasculares (n = 131). Abreviações — IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I²: índice de inconsistência.

Entre os pacientes que apresentaram manifestações cutâneas de origem vascular, a maioria apresentou lesão livedóide (66%; IC 95%: 33,0–93,0, I²: 92% p=0, Tau²: 1,2), que também incluiu púrpura e/ou necrose. Lesões acroisquêmicas foram as segundas mais prevalentes (13%). Mais detalhes sobre o tipo de manifestação cutânea podem ser consultados no Apêndice 3.

Em relação às características das manifestações cutâneas relatadas, a Tabela 4 apresenta um resumo do tipo de lesão e do total geral. A amostra que avaliou a média geral de idade e duração das manifestações cutâneas variou em relação ao total, pois apenas oito estudos^(25,31,38,39,46-48,50) e cinco estudos^(25,27,31,45,46), respectivamente, apresentaram esses dados individualizados. Ambas as variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão das médias relatadas em cada estudo. Estudos que apresentaram apenas a mediana de idade e a mediana de duração das lesões foram excluídos desta análise.

Tabela 4 - Características da manifestação cutânea em pacientes com COVID-19 confirmada (n = 1343)

	Semelhante a frieira (n = 159)		Semelhante a perniose (n = 50)		Inflamatória (exantema) (n = 758)		Vascular (n = 131)		TOTAL (n = 1343)	
IDADE (em anos)^a										
Média ± DP	30,4 ± 10,2		N/A		40,9 ± 12,2		67,2 ± 6,3		44,3 ± 9,3	
Min-Max	21-45				20-61		60-76		20-76	
DURAÇÃO (em dias)^b										
Média ± DP	8,5 ± 4,2		N/A		8,3 ± 4,0		8,9 ± 5,0		7,5 ± 1,0	
Min-Max	5-12				3-16		4-14		3-16	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
INÍCIO^c										
Antes	10	6,3-15,7	10	4,3-21,4	7	5,5-9,2	3	1,2-7,6	9	7,9-11,0
Ao mesmo tempo	31	24,2-38,4	6	2,1-16,2	44	40,3-47,4	39	31,0-47,5	43	40,1-45,3
Depois	52	43,9-59,2	30	19,1-43,8	35	31,9-38,7	16	10,7-23,3	34	31,5-36,5
Não informado	8	4,4-12,7	54	40,4-67,0	14	11,6-16,5	42	33,9-50,6	14	12,3-16,0
SINTOMAS NA PELE										
Dor e/ou queimação	8	4,4-12,7	44	31,2-57,7	8	6,0-9,8	2	0,8-6,5	7	6,2-9,0
Coceira	6	3,0-10,4	22	12,8-35,2	38	34,4-41,2	3	1,2-7,6	30	27,1-32,0
Assintomático	-		6	2,1-16,2	3	2,4-5,0	8	4,8-14,4	5	3,9-6,3
Não informado	87	80,7-91,2	28	17,5-41,7	51	47,6-54,7	86	79,3-91,1	58	55,4-60,7
LESÃO DE PELE ANTERIOR										
Relatado									4	2,7-4,7
BIÓPSIA DE PELE										
Amostra coletada para biópsia	-	-	-	-	-	-	-	-	7	5,6-8,2
Testou amostra para COVID-19 ^d	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1,7-10,8
Positivo	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-

Abreviações — IC de 95%: Intervalo de confiança de 95%. ^a Oito estudos relatam a idade média (n = 677); ^b Cinco estudos relatam a idade média (n = 427); ^c Tempo de aparecimento das manifestações cutâneas em relação a outros sintomas; ^d Frequência relativa calculada com base no número total de amostras coletadas para biópsia (4/91).

A média geral de idade dos pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19 e que apresentaram manifestações cutâneas foi de $44,3 \pm 9,3$ anos, variando de 20 a 76 anos. Lesões semelhantes a frieiras estavam presentes em pacientes adultos jovens (idade média de $30,4 \text{ DP} \pm 10,2$ anos) e lesões inflamatórias (exantema) estavam presentes em pacientes em torno de $40,9 \pm 12,2$ (variando de 20 a 61 anos). Lesões de origem vascular estavam presentes em pacientes com mais de 60 anos (média: $67,2 \pm 6,3$, 60–76). A duração média das manifestações cutâneas foi semelhante entre os grupos.

Em relação ao início das manifestações cutâneas, lesões semelhantes a frieiras e perniose apareceram com mais frequência após a resolução de outros sintomas de COVID-19 ou 10 dias após o diagnóstico (52 e 30%, respectivamente). Lesões inflamatórias e vasculares apareceram mais frequentemente junto com outros sintomas da COVID-19 ou junto com o diagnóstico (44 e 39%, respectivamente). Considerando o número total de manifestações cutâneas, aproximadamente 9% apareceram antes do início de outros sintomas da COVID-19.

Oito artigos apresentaram a frequência de sintomas associados às manifestações cutâneas^(25,28,34,40,43,46,50,54). Coceira foi o sintoma mais comum (30%) e foi mais comum em lesões inflamatórias e semelhantes ao perniose. Dor e/ou queimação foram mais comuns em lesões semelhantes ao perniose (44%). Nenhum outro sintoma foi relatado.

Lesões cutâneas anteriores foram relatadas por 12 estudos: seis estudos relataram que nenhum paciente na amostra teve lesão cutânea anterior^(26,35,39,41,45,52), e outros seis estudos relataram lesão cutânea anterior^(28,29,40,42,48,51). Os tipos de lesão relatados foram dermatite atópica, psoríase, urticária crônica, alopecia areata, melanoma e hidradenite supurativa, com frequência de 4%.

Em relação à coleta de amostra de pele para biópsia, três estudos relataram que não realizaram biópsia^(31,34,54). Cinco estudos realizaram biópsia de pele, totalizando 91 pacientes (7%)^(28–30,36,38). Apenas um estudo testou COVID-19 em amostras de pele de 4 pacientes, e todos foram negativos⁽²⁸⁾.

Associação de manifestações cutâneas e características de pacientes com COVID-19

A meta-análise de efeitos aleatórios mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre sexo feminino e masculino e a ocorrência de manifestações cutâneas da COVID-19 (OR=1,19; IC 95%: 0,8–1,8, I²: 28%, p=0,44) (Figura 7A), nem entre a gravidade da COVID-19 e a ocorrência de manifestações cutâneas (OR=2,32; IC 95%: 0,8–7,0, I²: 82%,

p=0,14) (Figura 7B). O gráfico de funil mostrou homogeneidade entre os dados sobre manifestações cutâneas por sexo, demonstrando baixa probabilidade de viés de publicação (Figura 8).

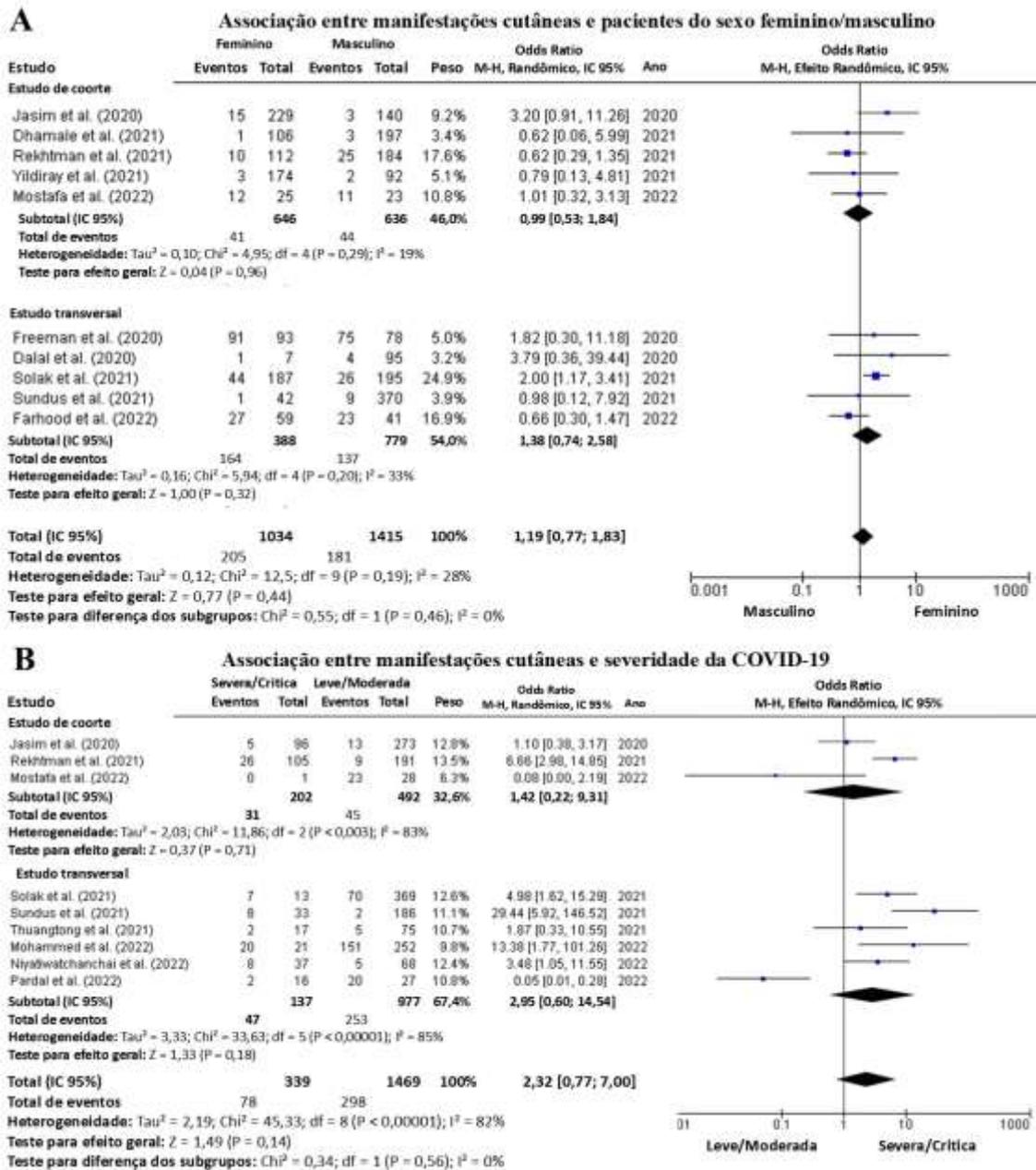


Figura 7 - Gráfico de floresta da análise de associação da ocorrência de manifestações cutâneas entre pacientes com teste diagnóstico positivo sobre (A) sexo (feminino ou masculino) e (B) gravidade da COVID-19 (leve/moderada ou grave/crítica). Abreviações — Qui²: teste qui-quadrado; I²: índice de inconsistência; M-H: teste de Mantel-Haenszel; OR: razão de chances; Q: teste Q de Cochran; Z: teste Z.

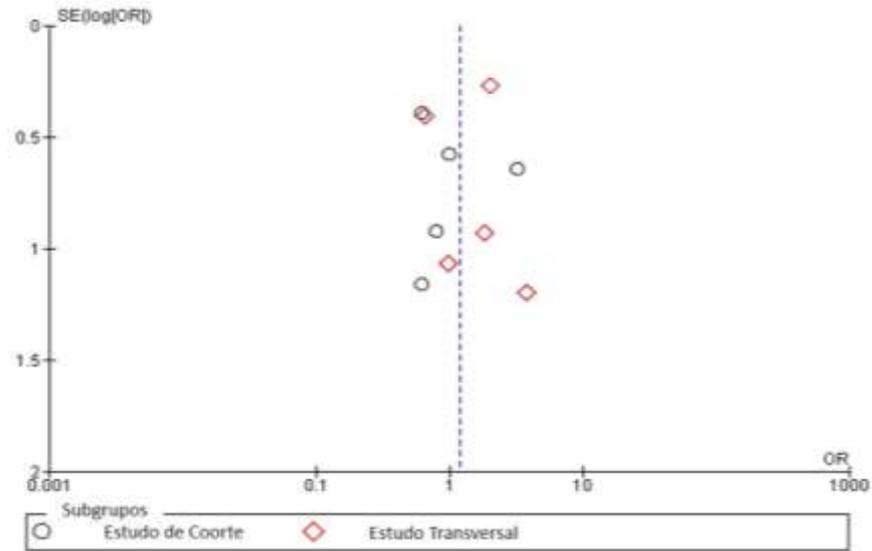


Figura 8 - Gráfico de funil dos estudos incluídos na meta-análise da associação das manifestações cutâneas da COVID-19 por sexo

Na análise complementar, encontramos associação entre a gravidade da COVID-19 e o tipo de manifestação cutânea. Avaliamos a proporção de pacientes com COVID-19 moderada/leve e grave/crítica que desenvolveram cada tipo de manifestação cutânea (Figura 9).

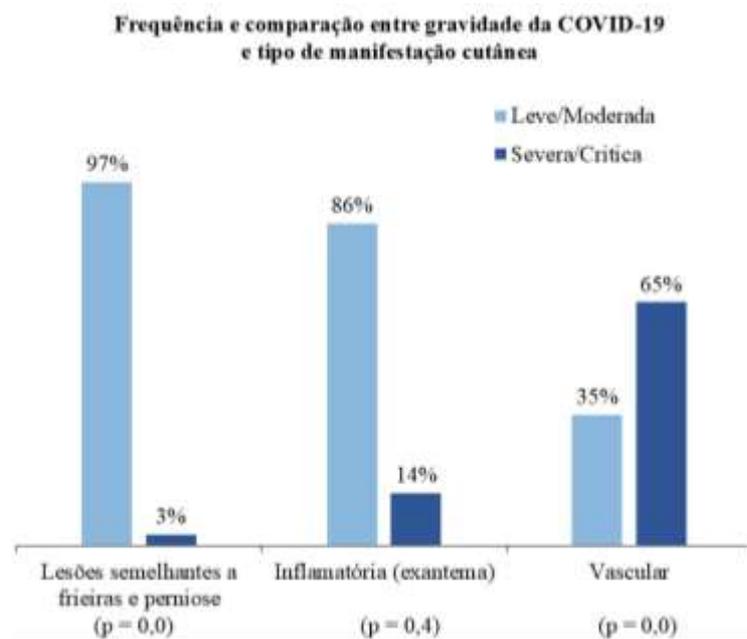


Figura 9 - Proporção e comparação entre a gravidade da COVID-19 e o tipo de manifestação cutânea apresentada.*O valor de p foi baseado no teste qui-quadrado (χ^2).

Pacientes com COVID-19 leve/moderada apresentaram maior proporção de lesões semelhantes a frieiras + lesões semelhantes a perniose (97%; $p=0$) e lesões inflamatórias (86%; $p>0,05$) do que pacientes com COVID-19 grave/crítica. Manifestações cutâneas de origem vascular foram mais frequentes em pacientes com COVID-19 grave/crítica (65%) do que em pacientes com COVID-19 leve/moderada (35%), com valor estatisticamente significativo ($p=0$).

Certeza da evidência

Ao avaliar o risco de viés, vários estudos não deixaram claro se os participantes foram adequadamente amostrados, o que pode ter impactado a seleção de pacientes de gravidade diferente. Em relação a mulheres e homens, houve proporção semelhante entre participantes do sexo feminino e masculino. Portanto, presumimos que a amostragem pode não ter impactado essa variável.

Além disso, houve problemas sérios devido à inconsistência e imprecisão na avaliação por mulher(s)/homem(es) e problemas muito sérios devido à inconsistência na avaliação pela gravidade da COVID-19. Assim, houve uma certeza muito baixa de evidência de que não houve diferença significativa entre a ocorrência de manifestações cutâneas da COVID-19 entre mulheres e homens com a gravidade da COVID-19 (leve/moderada ou grave/crítica) (Apêndice 4). Isso sugere que nossa confiança no efeito estimado é limitada.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 10.121 pacientes com 20 anos ou mais que testaram positivo para COVID-19 em qualquer teste laboratorial. Embora tenhamos incluído apenas estudos observacionais nesta revisão, vários estudos de caso e séries de casos foram publicados até o momento. Esses estudos relataram manifestações cutâneas de COVID-19 em pacientes adultos e idosos, e a maioria incluiu pacientes sem diagnóstico confirmado⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

Na análise de risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, as principais preocupações foram que a maioria não relatou como os participantes foram selecionados e que alguns estudos não relataram como os pacientes foram avaliados. No entanto, considerando que a metodologia dos estudos observacionais é melhor projetada do que a dos estudos descritivos, acreditamos que esta revisão tem mais evidências do que as revisões já realizadas que incluíram estudos descritivos e estudos de várias metodologias.

A prevalência geral de manifestações cutâneas foi de 29% (IC 95%: 17,0–43,0), com duração entre 7 e 9 dias, e afetando mais frequentemente pés e mãos (75%) e tronco (71%). Em geral, a média de idade foi de 44,3±9,3 (17, 20–75), e a maioria apresentou manifestações cutâneas ao mesmo tempo que outros sintomas da COVID-19 (43%) ou mais de 10 dias após o início dos sintomas (34%), com prurido (30%).

A pele é a principal porta de entrada para diferentes microrganismos, e um dos principais sinalizadores de infecções sistêmicas por meio de manifestações indiretas^(60,61). Infecções virais frequentemente se manifestam na pele, como sarampo (parvovírus B19), varicela, herpes zoster, dengue e chikungunya^(61–65). Por isso, os profissionais de saúde devem ter cautela para fazer o diagnóstico correto com base nas manifestações cutâneas.

Os outros sintomas relatados foram semelhantes em frequência às manifestações cutâneas: sintomas semelhantes aos da gripe (mialgia, cefaleia e/ou astenia em 41%, febre em 37%, sintomas respiratórios em 31%, tosse em 27% e anosmia e/ou ageusia em 21%). A análise de frequência das manifestações cutâneas com IC de 95% foi realizada considerando todos os estudos que relataram dados suficientes. A identificação de que a prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 em pacientes com mais de 19 anos é semelhante à de outros sintomas pode favorecer a inclusão dessas manifestações em sintomas suspeitos de COVID-19. Isso pode ajudar a identificar a infecção por SARS-CoV-2, promover melhor manejo da COVID-19 e favorecer o controle da disseminação viral^(60,66).

Considerando que os distúrbios do olfato e do paladar são indicadores proeminentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2⁽⁶⁷⁾, a prevalência de lesão cutânea em nosso estudo (21%) se assemelha à prevalência encontrada em outros artigos. Uma revisão narrativa estima que a anosmia pode variar de 30 a 60% dependendo da região geográfica⁽⁶⁸⁾. Uma revisão sistemática viva encontrou uma prevalência de ageusia de 26%⁽¹²⁾.

Embora a maioria dos estudos tenha sido realizada na Ásia (42%), eles tiveram a menor prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 (9%; IC 95%: 5,0–14,0). Acreditamos que as estimativas das manifestações cutâneas da COVID-19 no continente africano e na América do Norte estão superestimadas porque tivemos apenas um estudo observacional conduzido nesses continentes. A África foi o continente com o menor número de estudos (apenas 1 estudo)⁽⁴⁸⁾ e teve a maior prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19 (61%). No entanto, a amostra neste estudo foi pequena (n=38), o intervalo de confiança variou

de 44 a 76% e a amostra não foi incluída no intervalo de confiança para manifestações cutâneas gerais.

Observamos grande heterogeneidade entre os estudos por continente ($I^2 > 96\%$ e $p=0$), o que já era esperado considerando a variação populacional em cada região geográfica. Outros estudos que avaliaram a frequência de sintomas de COVID-19 por região geográfica encontraram que os sintomas mais prevalentes podem variar em diferentes países^(56,69).

Em uma análise das manifestações cutâneas por subtipo de apresentação, descobrimos que as lesões inflamatórias foram as mais prevalentes (63%), com a maioria apresentando uma morfologia de exantema maculopapular. As manifestações cutâneas inflamatórias de infecções virais podem resultar de uma reação imunológica de anticorpos circulantes e linfócitos ativados para combater o vírus⁽⁷⁰⁾. Além disso, alguns tipos de exantema ocorrem devido à replicação viral nas células da epiderme e da derme e à degranulação dos mastócitos^(65,71). Isso pode explicar a maior prevalência de exantema na infecção por SARS-CoV-2. Novak et al.⁽⁷²⁾ relataram que os exantemas (principalmente maculopapulares, urticariformes e vesiculares) foram mais frequentes no tronco, braços e pernas, o que concorda com nossos achados.

As manifestações cutâneas de origem vascular foram o segundo tipo mais prevalente, ocorrendo em 9% dos pacientes. A maioria (66%) apresentou lesões livedóides, púrpura e/ou necrose (IC 95%: 33,0–93,0). As manifestações vasculares cutâneas apareceram mais frequentemente ao mesmo tempo com outros sintomas nas regiões genitais, braços, pernas, mãos e pés e sem outros sintomas cutâneos associados. A idade média dos pacientes foi de $67,2 \pm 6,3$ anos, demonstrando que os pacientes eram mais velhos. Consideramos que nossa estimativa de lesões vasculares pode ter sido menor do que a estimativa real, devido à exclusão nesta revisão de estudos que relataram apenas lesões vaso-oclusivas graves resultantes de trombose.

Há relatos de que lesões vaso-oclusivas podem estar associadas à ativação do sistema complemento resultante da invasão do SARS-CoV-2^(71,73,74). Isso causa lesões microvasculares no endotélio e conseqüente vasculite em diferentes órgãos, incluindo a pele^(71,73,74). Essas lesões podem se manifestar como livedo, púrpura, necrose, isquemia e equimoses. Embora não tivéssemos dados suficientes para realizar uma análise de associação entre idade e os tipos de manifestações cutâneas, Casas et al.⁽²⁵⁾ e uma meta-análise publicada por Jamshidi et al⁽⁷⁵⁾ constataram que as manifestações cutâneas de origem vascular acometiam mais idosos do que pessoas mais jovens. Isso pode ser devido à maior exposição a medicamentos, desregulação do

sistema imunológico e maior prevalência de comorbidades, entre outras hipóteses que sugerem sensibilização do endotélio vascular⁽⁷¹⁾. As lesões vasculares podem afetar todas as partes do corpo, incluindo tronco, genitais e extremidades^(17,72).

Lesões semelhantes a frieiras e perniose foram as manifestações cutâneas menos frequentes (5 e 2%, respectivamente). Elas apareceram nas mãos e nos pés, conforme relatado na literatura⁽⁷²⁾. Lesões semelhantes a pernioides também tiveram prurido associado em 22% dos casos. Ambas as lesões apareceram com mais frequência 10 dias após o início de outros sintomas da COVID-19. Pacientes com lesões semelhantes a frieiras eram mais jovens (idade média $30,4 \pm 10,2$), o que concorda com os resultados do estudo de Giavedoni et al.⁽³⁰⁾ e Landa et al.⁽⁷⁶⁾. Ambas as lesões afetam mais frequentemente crianças, adolescentes e adultos jovens (até 30 anos de idade)⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾.

Em relação ao sexo dos pacientes com COVID-19, a maioria dos estudos não relatou essa informação (48%). Entre aqueles que relataram, a proporção de homens e mulheres foi semelhante (27 e 25%, respectivamente). Pacientes do sexo feminino apresentaram maior proporção de manifestações cutâneas do que pacientes do sexo masculino (20% vs. 13%). No entanto, a meta-análise mostrou que essa associação não foi estatisticamente significativa (OR=1,19; IC 95%: 0,8-1,8, I²: 28%, p=0,44), com baixíssima certeza de evidência.

A maioria dos pacientes incluídos tinha COVID-19 leve/moderada, sem necessidade de suporte de oxigênio de acordo com os critérios da OMS⁽⁵⁵⁾. A frequência de manifestações cutâneas foi semelhante entre pacientes com COVID-19 grave/crítica (23%) e aqueles com COVID-19 leve/moderada (20%), com OR=2,32, mas não foi estatisticamente significativa (IC 95%: 0,8-7,0, I²: 82%, p=0,14) com baixíssima certeza de evidência. Sundus et al.⁽⁴¹⁾ e Tan et al.⁽⁸¹⁾ também descobriram que pacientes com COVID-19 grave apresentaram mais manifestações cutâneas (p<0,001).

Ainda não há consenso na literatura sobre a possível relação entre a gravidade da COVID-19 e as manifestações cutâneas. Estudos levantam a hipótese de que pode ser uma reação medicamentosa devido à maior administração de medicamentos em pacientes graves ou críticos⁽²⁵⁾, ou pode ser devido a uma reação causada pela tempestade de citocinas produzida pelo sistema imunológico⁽⁸²⁾.

Em outra análise de subgrupo por tipo de manifestações cutâneas, encontramos que pacientes com COVID-19 grave/crítica desenvolveram mais manifestações cutâneas de origem vascular (p=0), enquanto pacientes com COVID-19 leve/moderada apresentaram mais lesões semelhantes a frieiras e pernioides (p=0) e inflamatórias (p>0,05). Freeman et al.⁽²⁹⁾ e Sánchez-

Cárdenas et al.⁽³⁸⁾ também encontraram uma associação significativa ($p < 0,05$) entre lesões vaso-oclusivas e gravidade da COVID-19. Isso pode ser devido a lesões microvasculares na pele, que se manifestam clinicamente como lesões vaso-oclusivas e estão presentes em pacientes com infecção grave por COVID-19^(73,74). Manifestações cutâneas resultantes de lesões vasculares graves foram um critério de exclusão para esta revisão sistemática. Isso pode ter limitado nossa estimativa da frequência de manifestações cutâneas de origem vascular. No entanto, nossos resultados para manifestações vasculares da pele são consistentes com o que foi relatado na literatura até o momento.

Nesta revisão sistemática, descobrimos que o teste para SARS-CoV-2 foi realizado em amostras de biópsia de pele de apenas 4 pacientes⁽²⁸⁾. Embora todos tenham sido negativos, consideramos que o teste para COVID-19 em amostras de pele pode ajudar no diagnóstico da doença e na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do envolvimento da pele pelo vírus SARS-CoV-2. Estudos sugerem que o teste de biópsias de pele pode ser um método diagnóstico adicional e ajudar a identificar casos em que a amostra de swab de PCR não foi coletada adequadamente⁽⁸³⁾ e em casos em que os pacientes não adquiriram imunidade humoral para teste sorológico⁽⁸⁴⁾. Isso pode ajudar a reduzir casos falso-negativos.

O advento das vacinas para COVID-19 e a adesão da população permitiram o controle da COVID-19^(9,85). A OMS declarou o fim da emergência de saúde pública da COVID-19 em maio de 2023⁽⁸⁵⁾. As variantes da COVID-19 surgiram como uma forma do vírus se adaptar e manter sua infectividade em diferentes regiões do mundo⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Em janeiro de 2022, a maior circulação viral do SARS-CoV-2 foi a variante Ômicron⁽⁸⁸⁾. Pretendíamos realizar uma meta-análise por período do ano, considerando o período pré e pós-vacina e o período de maior incidência de variantes da COVID-19 (variante pré e pós-ômicon). No entanto, não foi possível analisar a associação entre o período de diagnóstico (ano) da COVID-19 e a frequência das manifestações cutâneas porque os estudos apresentaram dados de janeiro de 2020 a agosto de 2021 e não individualizaram os dados por período de diagnóstico. Apenas dois estudos apresentaram dados coletados em 2021^(49,52). Todos os outros estudos apresentaram dados apenas de 2020 ou 2020–2021.

Sugerimos que mais estudos observacionais sejam realizados para avaliar a prevalência de manifestações cutâneas em todas as regiões geográficas, principalmente nos continentes africano e norte-americano. Também sugerimos que pesquisas futuras avaliem as manifestações cutâneas apresentadas em diferentes períodos e com subgrupos para que seja possível avaliar o impacto das vacinas e variantes do SARS-CoV-2 na prevalência de manifestações cutâneas da

COVID-19. Além disso, sugerimos que biópsias de pele sejam realizadas para auxiliar no diagnóstico e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das manifestações cutâneas da COVID-19. Propomos que manifestações cutâneas sem origem clara sejam consideradas na suspeita diagnóstica da COVID-19, dada sua prevalência, que é comparável a outros sintomas em adultos e idosos.

Embora nossa revisão tenha incluído estudos de vários países, acreditamos que as estimativas de manifestações cutâneas da COVID-19 no continente africano e na América do Norte estão superestimadas porque tivemos apenas um estudo observacional conduzido nesses continentes. Outra limitação é que nenhum estudo apresentou dados sobre manifestações cutâneas por período de coleta de dados. Isso impossibilitou a análise dos períodos pré e pós-vacina e períodos de maior circulação de variantes específicas do vírus SARS-CoV-2. Também adicionamos como critérios de exclusão para esta revisão sistemática estudos que relataram apenas manifestações cutâneas resultantes de lesões vasculares graves. Isso pode ter limitado nossa estimativa da frequência de manifestações cutâneas de origem vascular. No entanto, nossos resultados para manifestações vasculares da pele são consistentes com o que foi relatado na literatura até o momento.

Há uma necessidade urgente de identificar casos de COVID-19 que podem apresentar sintomatologia extrapulmonar diferente. Demonstramos que as manifestações cutâneas têm prevalência semelhante aos principais sintomas da COVID-19, como febre, tosse, anosmia e ageusia. Também identificamos as regiões geográficas com maior prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19. Nossa revisão fornece dados que podem ajudar os profissionais de saúde a identificar casos suspeitos de COVID-19, avaliando as manifestações cutâneas e suas características morfológicas.

CONCLUSÃO

Entre 10.121 pacientes positivos para COVID-19, 29% apresentaram manifestações cutâneas. A maior prevalência foi na África (61%). Os subtipos de manifestações cutâneas encontrados foram manifestações inflamatórias (a maioria com exantema maculopapular), vasculares (a maioria com lesão livedo/púrpura/necrose), lesões semelhantes a frieiras e lesões semelhantes a perniose. O tronco do corpo foi mais afetado por lesões inflamatórias, braços e pernas foram afetados por lesões inflamatórias e vasculares, e pés e mãos foram afetados por lesões semelhantes a frieiras e perniose. Não encontramos associação entre sexo feminino/masculino e a gravidade da COVID-19 com manifestações cutâneas gerais. No

entanto, manifestações de origem vascular foram encontradas apenas em pacientes idosos e foram mais frequentes em pacientes com COVID-19 grave/crítica, com associação estatisticamente significativa com a gravidade. Outras lesões foram encontradas em pacientes mais jovens e foram mais frequentes em pacientes com COVID-19 leve/moderada. Sugerimos que manifestações cutâneas sem origem clara sejam consideradas na suspeita diagnóstica de COVID-19, uma vez que a prevalência geral é semelhante à prevalência de outros sintomas em adultos e idosos.

REFERÊNCIAS

1. Gostin LO, Gronvall GK. The Origins of Covid-19 - Why It Matters (and Why It Doesn't). *N Engl J Med.* (2023) 388:2305-8. doi: 10.1056/nejmp2305081
2. Mohan BS, Nambiar V. COVID-19: an insight into SARS-CoV-2 pandemic originated at Wuhan City in Hubei Province of China. *J Infect Dis Epidemiol.* (2020) 6:146. doi: 10.23937/2474-3658/1510146
3. Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. *Rev Med Virol.* (2022) 32:e2282. doi: 10.1002/rmv.2282
4. Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med.* (2021) 53:537-47. doi: 10.1038/s12276-021-00604-z
5. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* (2022) 20:270-84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0
6. Hu Q, He L, Zhang Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front Public Health.* (2021) 9:687937. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
7. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2023) 64:90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19:141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7

9. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm*. (2023) 4(2):e228. doi: 10.1002/mco2.228
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. (2020) 26:1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
11. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine (Madr)*. (2022) 13:3235-45. doi: 10.1016/j.med.2022.05.004
12. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*. (2021) 100:141-54. doi: 10.1177/0022034520957289
13. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. (2020) 368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
14. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34:e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387
15. Sarkar R, Bhargava S, Mendiratta V. Virology and Etiopathogenesis of COVID-19 with Special Reference to Cutaneous Implications. *Indian J Dermatol*. (2021) 66:231-6. doi: 10.4103/ijd.ijd_467_21
16. Masood W, Ahmad S, Khan NA, Shakir A, Rokni GR, Gold MH, et al. Pathobiology of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 and Their Management. *Viruses*. (2022) 14:1972. doi: 10.3390/v14091972
17. Martora F, Villani A, Fabbrocini G, Battista T. COVID-19 and cutaneous manifestations: A review of the published literature. *J Cosmet Dermatol*. (2023) 22:4-10. doi: 10.1111/jocd.15477
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

19. Reis PED, Ferreira EB, Guerra ENS, De Luca Canto G. Prevalence of cutaneous manifestations in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2020: CRD42020193173.
20. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
21. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis. JBI.* (2020). doi: 10.46658/JBIMES-20-06
22. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, 2013. www.OpenEpi.com
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* (2008) 336:924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.ad
24. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* (2020) 33:e13896. doi: 10.1111/dth.13896
25. 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
26. Dalal A, Jakhar D, Agarwal V, Beniwal R. Dermatological findings in SARS-CoV-2 positive patients: An observational study from North India. *Dermatol Ther.* (2020) 33:e13849. doi: 10.1111/dth.13849
27. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:674-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.073
28. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular

- COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* (2020) 7:872-5. doi: 10.1111/ced.14277
29. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:1118-29. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016
 30. Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, et al. Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med.* (2020) 9:3261. doi: 10.3390/jcm9103261
 31. Jasim Z, Al Hamdi K, Dhaher S, Hadi Z, Aledan H, Ahmed M, et al. Incidence and Characterization of Skin Lesions Among Hospitalized Patients with COVID-19 infection: An Observational Cohort Study from Iraq. *The Medical Journal of Basrah University.* (2020) 38:46-54. doi: 10.33762/mjbu.2020.128833.1044
 32. Maestro IM, Peña Merino L, Udondo González Del Tánago B, Aramburu González A, Orbea Sopena A, Sánchez De Vicente J, et al. Skin manifestations in patients hospitalized with confirmed COVID-19 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Int J Dermatol.* (2020) 59:1353-7. doi: 10.1111%2Fijid.15180
 33. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* (2021) 27:258-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
 34. Dhamale SS, Jain A, Lunge SB, Adhe V, Sardesai VR, Rege, SV. A study of cutaneous manifestations of COVID-19: An Indian perspective. *Turkish J Dermatol.* (2021) 15:83-9. doi: 10.4103/tjd.tjd_51_21
 35. Gianmarco M, Filippo L, Luca C. Cutaneous manifestations among COVID-19 affected healthcare workers. *Acta medica mediterranea.* (2021) 38:717-23. doi: 10.19193/0393-6384_2022_1_112
 36. Jacquin-Porretaz C, Ducournau A, Dupond AS, Nardin C, Aubin F, Courtieu C; members of ASFODER (Association of Franche-Comté Dermatologists). Cutaneous manifestations of COVID-19 in the Franche-Comté region of France: A monocentric

- study. *Ann Dermatol Venereol.* (2021) 148:124-6. doi: 10.1016/j.annder.2020.12.002
37. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Grbic N, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84:946-52. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.046
38. Sánchez-Cárdenas CD, Farías-Hernández M, Verazaluce-Rodríguez BE, Galván-Linares AI, Moreno-Coutiño GG. Patrones clínicos e histopatológicos de dermatosis en pacientes con infección por COVID-19 en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Bajío, IMSS-T1, de León, Guanajuato. *Rev Chilena Infectol.* (2021) 38:745-53. doi: 10.4067/s0716-10182021000600745
39. Sharif S, Saleem MA, Umar M, Butt AQ, Hashmi K, Abdullah S. Dermatological Manifestations of COVID-19: Data from a tertiary care hospital of Pakistan dedicated for COVID-19 Patients. *J Rawalpindi Med College.* (2021) 25:100-4. doi: 10.37939/jrmc.v25i1.1654
40. Solak E, Baran Ketencioglu B, Aslaner H, Çinar SL, Kartal D, Benli AR, et al. Cutaneous symptoms of patients diagnosed with COVID-19 in one province: a cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35:e105-6. doi: 10.1111/jdv.16904
41. Sundus M, Akhtar A, Aslam A, Iftikhar N, Anjum M, Suhail N. Frequency of cutaneous manifestations in COVID-19. *Pakistan Armed Forces Med J.* (2021) 71:1436-40. doi: 10.51253/pafmj.v71i4.5407
42. Thuangtong R, Angkasekwinai N, Leeyaphan C, Triwongwaranat D, Thanomkitti K, Munprom K, et al. Patient Recovery from COVID-19 Infections: Follow-Up of Hair, Nail, and Cutaneous Manifestations. *Biomed Res Int.* (2021) 2021:5595016. doi: 10.1155/2021/5595016
43. Yildiray Y, Ayse PS. Cutaneous manifestations of coronavirus disease in Turkey: A prospective study. *Dermatologica Sinica.* (2021) 39:74-8. doi: 10.4103/ds.ds_17_21 _
44. Dupont L, Duquia RP, Pizutti GW, Nunes FB, Branchini G, Mosquera ESB, et al. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19 Treated at a University Hospital in Southern Brazil. *Cureus.* (2022) 14:e31566. doi: 10.7759/cureus.31566

45. Farhood IG, AbdulHasan AT, Lafta SF, Mamoori A, Al-Hasani F. Dermatological Manifestations of Patients with COVID 19: A Cross-sectional study. *Al-Anbar Med J.* (2022) 18:43-7. doi: 10.33091/amj.2022.174530
46. Ghafoor R, Ali SM, Goldust M. Cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019. *J Cosmetic Dermatol.* (2022) 21:3667-72. doi: 10.1111/jocd.15258
47. Mohammed GF, Al-Dhubaibi MS, Atef L. Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease 2019: Skin Narratives and Dialogues. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2022) 15:E77-81. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9122281/pdf/jcad_15_5_E77.pdf
48. Mostafa PI, Alieldin LG, El-Kalioby M. Can skin affection be a clue to COVID-19? results from a dermatology outpatient clinic in Egypt. *J Egypt Women's Dermatol Soc.* (2022) 19:108-14. doi: 10.4103/jewd.jewd_63_21
49. Niyatiwatchanchai N, Deesomchok A, Chaiwong W, Duangjit P, Pothirat C, Liwsrisakun C, et al. Comparative Study of Early Impacts of Post-COVID-19 Pneumonia on Clinical Manifestations, Pulmonary Function, and Chest Radiographs. *Medicina (Kaunas).* (2022) 58:216. doi: 10.3390/medicina58020216
50. Pardal PA, Leiro V, Sebastiani FD, Meirovich, E, Alvaro Y, Iglesias Leal C, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19. Estudio prospectivo. *Medicina (Buenos Aires).* (2022) 82:470-8. Available at: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n4/1669-9106-medba-82-04-470.pdf>
51. Parmar S, De Silva B. Skin manifestations in patients with COVID-19: a prospective observational study during the first wave of the pandemic in the UK and review of the recent literature. *Eur J Dermatol.* (2022) 32:77-85. doi: 10.1684/ejd.2022.4202
52. Tatliparmak A, Serdar ZA, Kartal SP, Çelik G, Hacinecipoğlu F, TEMEL SY, et al. Cutaneous Findings of COVID-19 Infection Related with Length of Hospital Stay: A Prospective, Multicenter Study. *Turkiye Klinikleri J Dermatol.* (2022) 32:56-61. doi: 10.5336/dermato.2021-86767
53. Zengarini C, Guglielmo A, Giovani, M, Preci C, Dika E, Piraccini BM, Pileri A. Estimating the incidence of Covid-19 skin manifestations on the general population in a

- territorial setting. *J European Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36:e415-7. doi: 10.1111/jdv.17970
54. Cestari SDCP, Cestari MDCP, Marques GF, Lirio I, Tovo R, Cruz Silva Labriola I. Cutaneous manifestations of COVID-19 patients in a Hospital in São Paulo, Brazil, and global literature review. *An Bras Dermatol.* (2023) 98:466-71. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.007
55. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
56. Seque CA, Enokihara MMSS, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* (2022) 97:75-88. doi: 10.1016/j.abd.2021.08.002
57. Avancini J, Miyamoto D, Arnone M, Gabbi TVB, Ferreira PS, Festa-Neto C, et al. Absence of specific cutaneous manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a reference center in Brazil. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84:67. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.030
58. Gisondi P, Leo SD, Bellinato F, Cazzaniga S, Piaserico S, Naldi L. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2021) 11:695-705. doi: 10.1007/s13555-021-00526-8
59. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* (2021) 60:418-50. doi: 10.1111/ijd.15168
60. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA, Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Dermatol Res.* (2021) 313:611-22. doi: 10.1007/s00403-020-02156-0
61. Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e251-2. doi: 10.1111/jdv.16469
62. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, Bessis D, Chosidow O, Del Giudice P, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71:62–9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.044

63. Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. *Indian J Dermatol.* (2010) 55:64–7. doi: 10.4103/0019-5154.60356
64. Thomas EA, John M, Kanish B. Mucocutaneous manifestations of Dengue fever. *Indian J Dermatol.* (2010) 55:79–85. doi: 10.4103/0019-5154.60359
65. Molina-Ruiz AM, Santonja C, Rütten A, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous viral infections--part I. Cutaneous viral infections by herpesviruses and papillomaviruses. *Am J Dermatopathol.* (2015) 37:1-14. doi: 10.1097/dad.0000000000000203
66. Huynh T, Sanchez-Flores X, Yau J, Huang JT. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23:277-86. doi: 10.1007/s40257-022-00675-2
67. Husen TF, Angelica R, Baswara RMK. Potency of Anosmia and Ageusia as Covid-19 Prognostic Factors: A Systematic Review. *Mal J Med Health Sci.* (2023) 19:211-7. doi: 10.47836/mjmhs.19.5.30
68. Narayanan SN, Shivappa P, Padiyath S, Bhaskar A, Li YW, Merghani TH. The Prevalence and Pathophysiology of Chemical Sense Disorder Caused by the Novel Coronavirus. *Front. Public Health.* (2022) 10:839182. doi: 10.3389/fpubh.2022.839182
69. Kadirvelu B, Burcea G, Quint JK, Costelloe CE, Faisal AA. Variation in global COVID-19 symptoms by geography and by chronic disease: A global survey using the COVID-19 Symptom Mapper. *E Clinical Medicine.* (2022) 45:101317. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101317
70. Keighley CL, Saunderson RB, Kok J, Dwyer DE. Viral exanthems. *Curr Opin Infect Dis.* (2015) 28:139-50. doi: 10.1097/qco.0000000000000145
71. Rybak-d'Obyrn J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A, Derkaczew M, Joniec E, Hofman R, et al. Cutaneous Eruptions in the Course of COVID-19 Among Geriatric Patients in a Nursing Home in Poland. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2022) 15:2117-27. doi: 10.2147/ccid.s371630
72. Novak N, Peng W, Naegeli MC, Galvan C, Kolm-Djamei I, Brüggem C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far? *Allergy.* (2021) 76:698-713. doi: 10.1111/all.14498

73. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, 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
74. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.* (2021) 2:119-33. doi: 10.1016/j.jdin.2022.01.007
75. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaeidi M, Vahidnezhad H, Dadashi M, Nasiri MJ. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. *Front Med.* (2021) 8:634208. doi: 10.3389/fmed.2021.634208
76. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* (2020) 59:739-43. doi: 10.1111/ijd.14937
77. Kashetsky N, Mukovozov IM, Bergman J. Chilblain-Like Lesions (CLL) Associated With COVID-19 ("COVID Toes"): A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* (2021) 25:627-33. doi: 10.1177/12034754211004575
78. Starkey SY, Kashetsky N, Lam JM, Dutz J, Mukovozov IM. Chilblain-Like Lesions (CLL) Coinciding With the SARS-CoV-2 Pandemic in Children: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* (2023) 27:277-84. doi: 10.1177/12034754231158074
79. Fennell J, Onel K. Chilblains-Like Lesions in Pediatric Patients: A Review of Their Epidemiology, Etiology, Outcomes, and Treatment. *Front Pediatr.* (2022) 10:904616. doi: 10.3389/fped.2022.904616
80. Molaee H, Emadi SN, Imunya JMN, Davoudi-Monfared E, Mohammed A, Razavi Z. Chilblain or perniosis-like skin lesions in children during the COVID-19 pandemic: A systematic review of articles. *Dermatol Ther.* (2022) 35:e15298. doi: 10.1111/dth.15298
81. Tan CC, Dofitas BL, Frez ML, Yap CD, Uy JK, Ciriaco-Tan CP. Cutaneous manifestations of COVID-19 in a tertiary COVID-19 referral hospital in the Philippines. *JAAD Int.* (2022) 7:44–51. doi: 10.1016/j.jdin.2022.01.007
82. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME, et al. A clinicopathological study of eight

- patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e460-4. doi: 10.1111/jdv.16631
83. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* (2020) 323:1843-4. doi: 10.1001/jama.2020.3786
84. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* (2020) 52:737-41. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
85. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy.* (2023) 78:369-88. doi: 10.1111/all.15593
86. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses.* (2022) 14:653. doi: 10.3390/v14040653
87. Scovino AM, Dahab EC, Vieira GF, Freire-de-Lima L, Freire-de-Lima CG, Morrot A. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. *Front Immunol.* (2022) 13:834098. doi: 10.3389/fimmu.2022.834098
88. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses.* (2023) 15:167. doi: 10.3390/v15010167

APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Google Scholar e ProQuest Dissertations & Thesis Global em 06 de junho de 2023.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados
CINAHL	TX (“acral lesions” OR “acral skin lesions” OR “acral purpuric lesions” OR “acro-ischemic” OR “acro-ischemia” OR “acrodermatitis” OR “chilblains” OR “chilblain” OR “chilblain-like” OR “chickenpox-like” OR “chicken-pox-like” OR “cutaneous lesions” OR “cutaneous manifestations” OR “cutaneous rashes” OR “cutaneous symptoms” OR “cutaneous vasculitis” OR “dermatitis” OR “dermatological manifestations” OR “eczema” OR “erythema multiforme” OR “erythematous maculo-papular” OR “erythematous papules” OR “erythematous rash” OR “erythemato-violaceous” OR “exanthema” OR “exanthems” OR “exanthem” OR “exanthematous” OR “livedo” OR “livedo” OR “livedoid” OR “maculopapular” OR “maculo-papular rash” OR “morbilliform rash” OR “papule” OR “papules” OR “papulous” OR “papulovesicular” OR “Petechiae” OR “pseudo-vesicles” OR “purpura” OR “purpuric” OR “rash” OR “skin” OR “Spongiosis” OR “targetoid lesions” OR “urticaria” OR “urticarial” OR “varicella-like” OR “varicelliform” OR “vascular skin lesions” OR “skin manifestations” OR “skin manifestation” OR “varicella-like exanthem” OR “vasculitic lesions” OR “vasculitic skin lesions” OR “vasculopathic lesions” OR “vasculopathic skin lesions” OR “vasculitic pattern” OR “vesicles” OR “vesicular eruptions”) AND TX ("2019 novel coronavirus" OR "covid19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "COVID" OR "COVID-19" OR "COVID-2019" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2" OR "2019nCoV")	3556
EMBASE	('acral lesions' OR 'acral skin lesions' OR 'acral purpuric lesions' OR 'acro-ischemic' OR 'acro-ischemia' OR 'acrodermatitis' OR 'chilblains' OR 'chilblain' OR 'chilblain-like' OR 'chickenpox-like' OR 'chicken-pox-like' OR 'cutaneous lesions' OR 'cutaneous manifestations' OR 'cutaneous rashes' OR 'cutaneous symptoms' OR 'cutaneous vasculitis' OR 'dermatitis' OR 'dermatological manifestations' OR 'eczema' OR 'erythema multiforme' OR 'erythematous maculo-papular' OR 'erythematous papules' OR 'erythematous rash' OR 'erythemato-violaceous' OR 'exanthema' OR 'exanthems' OR 'exanthem' OR 'exanthematous' OR 'livedo' OR 'livedoid' OR 'maculopapular' OR 'maculo-papular rash' OR 'morbilliform rash' OR 'papule' OR 'papules' OR 'papulous' OR 'papulovesicular' OR 'petechiae' OR 'pseudo-vesicles' OR 'purpura' OR 'purpuric' OR 'rash' OR 'skin' OR 'spongiosis' OR 'targetoid lesions' OR 'urticaria' OR 'urticarial' OR 'varicella-like' OR 'varicelliform' OR	2473

	'vascular skin lesions' OR 'skin manifestations' OR 'skin manifestation' OR 'varicella-like exanthem' OR 'vasculitic lesions' OR 'vasculitic skin lesions' OR 'vasculopathic lesions' OR 'vasculopathic skin lesions' OR 'vasculitic pattern' OR 'vesicles' OR 'vesicular eruptions') AND (2019 novel coronavirus' OR 'covid19' OR 'new coronavirus' OR 'novel coronavirus' OR 'covid' OR 'covid-19' OR 'covid-2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR '2019-ncov' OR 'sars-cov-2' OR '2019ncov') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	
LILACS	("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND ("Manifestações Cutâneas" OR "Skin Manifestations" OR "Manifestaciones Cutâneas" OR "Manifestations cutanées" OR "Exantema" OR "Exanthema" OR "Exanthème")	250
LIVIVO	("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND ("Skin Manifestations" OR "Exanthema")	1175
PubMed	("acral lesions"[All Fields] OR "acral skin lesions"[All Fields] OR "acral purpuric lesions"[All Fields] OR "acro-ischemic"[All Fields] OR "acro-ischemia"[All Fields] OR "acrodermatitis"[MeSH Terms] OR "acrodermatitis"[All Fields] OR "chilblains"[MeSH Terms] OR "chilblains"[All Fields] OR "chilblain"[All Fields] OR "chilblain-like"[All Fields] OR "chickenpox-like"[All Fields] OR "cutaneous lesions"[All Fields] OR "cutaneous manifestations"[All Fields] OR "cutaneous rashes"[All Fields] OR "cutaneous symptoms"[All Fields] OR "cutaneous vasculitis"[All Fields] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[All Fields] OR "dermatological manifestations"[All Fields] OR "eczema"[MeSH Terms] OR "eczema"[All Fields] OR "erythema multiforme"[MeSH Terms] OR "erythema multiforme"[All Fields] OR "erythematous maculo-papular"[All Fields] OR "erythematous papules"[All Fields] OR "erythematous rash"[All Fields] OR "erythemato-violaceous"[All Fields] OR "exanthema"[MeSH Terms] OR "exanthema"[All Fields] OR "exanthems"[All Fields] OR "exanthem"[All Fields] OR "exanthematous"[All Fields] OR "livedo"[All Fields] OR "livedo"[All Fields] OR "livedoid"[All Fields] OR "maculopapular"[All Fields] OR "maculo-papular rash"[All Fields] OR "morbilliform rash"[All Fields] OR "papule"[All Fields] OR "papules"[All Fields] OR "papulous"[All Fields] OR "papulovesicular"[All Fields] OR "Petechiae"[All Fields] OR "pseudo-vesicles"[All Fields] OR "purpura"[MeSH Terms] OR "purpura"[All Fields] OR "purpuric"[All Fields] OR "rash"[All Fields] OR "skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields] OR "Spongiosis"[All Fields] OR "targetoid lesions"[All Fields] OR "urticaria"[MeSH Terms] OR "urticaria"[All Fields] OR "urticular"[All Fields] OR "varicella-like"[All Fields] OR "varicelliform"[All Fields] OR "vascular skin lesions"[All Fields] OR "skin manifestations"[MeSH Terms] OR "skin manifestations"[All Fields] OR "skin manifestation"[All Fields] OR "varicella-like exanthem"[All Fields] OR "vasculitic lesions"[All Fields] OR "vasculitic skin lesions"[All Fields] OR "vasculopathic lesions"[All Fields]	7175

	OR "vasculopathic skin lesions"[All Fields] OR "vasculitic pattern"[All Fields] OR "vesicles"[All Fields] OR "vesicular eruptions"[All Fields]) AND ("2019 novel coronavirus"[All Fields] OR "covid19"[All Fields] OR "new coronavirus"[All Fields] OR "novel coronavirus"[All Fields] OR "COVID"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields])	
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus") AND TITLE-ABS-KEY ("Skin Manifestations" OR "Exanthema"))	1373
Web of Science Core Collection	(TS=(“acral lesions” OR “acral skin lesions” OR “acral purpuric lesions” OR “acro-ischemic” OR “acro-ischemia” OR “acrodermatitis” OR “chilblains” OR “chilblain” OR “chilblain-like” OR “chickenpox-like” OR “chicken-pox-like” OR “cutaneous lesions” OR “cutaneous manifestations” OR “cutaneous rashes” OR “cutaneous symptoms” OR “cutaneous vasculitis” OR “dermatitis” OR “dermatological manifestations” OR “eczema” OR “erythema multiforme” OR “erythematous maculo-papular” OR “erythematous papules” OR “erythematous rash” OR “erythemato-violaceous” OR “exanthema” OR “exanthems” OR “exanthem” OR “exanthematous” OR “livedo” OR “livedo” OR “livedoid” OR “maculopapular” OR “maculo-papular rash” OR “morbilliform rash” OR “papule” OR “papules” OR “populous” OR “papulovesicular” OR “petechiae” OR “pseudo-vesicles” OR “purpura” OR “purpuric” OR “rash” OR “skin” OR “Spongiosis” OR “targetoid lesions” OR “urticaria” OR “urticarial” OR “varicella-like” OR “varicelliform” OR “vascular skin lesions” OR “skin manifestations” OR “skin manifestation” OR “varicella-like exanthem” OR “vasculitic lesions” OR “vasculitic skin lesions” OR “vasculopathic lesions” OR “vasculopathic skin lesions” OR “vasculitic pattern” OR “vesicles” OR “vesicular eruptions”)) AND TS=(“2019 novel coronavirus” OR “covid19” OR “new coronavirus” OR “novel coronavirus” OR “COVID” OR “COVID-19” OR “COVID-2019” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “2019-nCoV” OR “SARS-CoV-2” OR “2019ncovr”))	5944
Google Scholar	(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Coronavirus”) AND (“Skin Manifestations” OR “Exanthema”)	100

ProQuest (“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Coronavirus”) AND (“Skin Manifestations” OR “Exanthema”)

221

Dissertations

& Thesis

Global

Apêndice 2 - Artigos excluídos e motivos de exclusão (n= 86)

Referência	Razão da exclusão
Alonso MN, Mata-Forte T, García-León N, et al. Incidence, Characteristics, Laboratory Findings and Outcomes in Acro-Ischemia in COVID-19 Patients. <i>Vasc Health Risk Manag</i> 2020; 16: 467-78.	6
Brazzelli V, Vassallo C, Barruscotti S, et al. Late-onset cutaneous eruption in hospitalized COVID-19 patients. <i>Eur J Dermatol</i> 2020; 30: 621-2.	11
Ciechanowicz P, Lewandowski K, Szymańska E, Kaniewska M, Rydzewska GM, Walecka I. Skin and gastrointestinal symptoms in COVID-19. <i>Prz Gastroenterol</i> 2020; 15: 301-8.	10
De Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020; 83: 667-70.	7
Droesch C, Do MH, DeSancho M, Lee EJ, Magro C, Harp J. Livedoid and Purpuric Skin Eruptions Associated With Coagulopathy in Severe COVID-19. <i>JAMA Dermatol</i> 2020; 156: 1022-4.	11
Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020; 83: e61-e3.	7
Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force on COVID-19. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020; 83: 486-92.	7
Gianotti R, Coggi A, Boggio F, Fellegara G. Similarities in Cutaneous Histopathological Patterns between COVID-19-positive and COVID-19 High-risk Patients with Skin Dermatitis. <i>Acta Derm Venereol</i> 2020; 100: adv00249.	12
Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. <i>JAMA Dermatol</i> 2021; 157: 202-6.	7
Mascitti H, Bonsang B, Dinh A, et al. Clinical Cutaneous Features of Patients Infected With SARS-CoV-2 Hospitalized for Pneumonia: A Cross-sectional Study. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2020; 7: ofaa394.	4
Piccolo V, Bassi A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak: A multicenter study on 10 patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020; 83: 1749-51.	7
Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020; 34: e291-3.	1
Rerknimitr P, Theerawattanawit C, Lertpichitkul P, et al. Skin manifestations in COVID-19: The tropics experience. <i>J Dermatol</i> 2020; 47: e444-6.	7

Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, et al. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020; 34: e561-3.	11
Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. <i>Allergy</i> 2020; 75: 1730-41.	5
Akca HM, Tuncer Kara K. Evaluation of urticaria patients before and during the period of the COVID-19 pandemic: A retrospective study. <i>Dermatol Ther</i> 2021; 34: e14800.	2
Al-Harbawi AL, Chalabi Q S, Alsalman H, Saeed M. Dermatological Manifestation in Coronavirus Disease 2019 Patients in Iraq. <i>Macedonian J Med Scienc</i> 2021; 9: 1085-91.	7
Al-Harbawi AL, Alsalman H, Chalabi Q S, Saeed M. Hair, nail and skin changes during COVID 19 era. <i>J Pakist Assoc Dermatol</i> 2021; 31: 441-6.	7
Ali A, Al-Shidhani S, Al-Balushi F, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Experience From Oman. <i>Cureus</i> 2021; 13: e16667.	7
Almeida G, Arruda S, Marques E, Michalany N, Sadick N. Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. <i>J Drugs Dermatol</i> 2021; 20: 76-83	7
Anaba EL. Prevalence and pattern of acute dermatological manifestations of the novel COVID-19 infection at a COVID-19 treatment center in Sub-Saharan Africa. <i>Dermatol Ther</i> 2021; 34: e14953.	7
Birlutiu V, Feiereisz AI, Oprinca G, et al. Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection - A possible pattern? Observational study and review of the literature. <i>Int J Infect Dis</i> 2021; 107: 72-7.	12
Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, et al. Mucocutaneous Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Experience. <i>J Trop Pediatr</i> 2021; 67:fmab070.	11
Brancaccio G, Gussetti N, Sasset L, et al. Cutaneous manifestations in a series of 417 patients with SARS-CoV-2 infection: epidemiological and clinical correlates of chilblain like lesions. <i>Pathog Glob Health</i> 2021; 115:483-6.	12
Chowdhury ATM, Karim MR, Mehedi HH, et al. Analysis of the primary presenting symptoms and hematological findings of COVID-19 patients in Bangladesh. <i>J Infect Dev Ctries</i> 2021; 15: 214-23.	7
Dezoteux F, Mille B, Fievet C, et al. Vascular skin manifestations in patients with severe COVID-19 in intensive care units: a monocentric prospective study. <i>Eur J Dermatol</i> 2021; 31: 508–13.	6
Feito-Rodríguez M, Mayor-Ibarguren A, Cámara-Hijón C, et al. Chilblain-like lesions and COVID-19 infection: A prospective observational study at Spain's ground zero. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021; 84: 507-9.	4
Frumholtz L, Bouaziz JD, Battistella M, et al. Saint-Louis CORE (COvid REsearch). Type I interferon response and vascular alteration in chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak. <i>Br J Dermatol</i> 2021; 185: 1176-85.	4

Gannon R, Anne Fowles J, Gerrard C, Scott B. Prevalence of skin injuries in COVID-19 patients in a specialist UK respiratory Intensive Care Unit. <i>Wounds UK</i> 2021; 17: 1-4.	5
García-Gil MF, Monte-Serrano J, Lapeña-Casado A, et al. No antibody response in cutaneous manifestations associated with COVID-19: An observational study of 64 cases with microbiological and clinical characterization. <i>Dermatol Ther</i> 2021; 34: e15142.	4
Gimeno-Miguel A, Bliet-Bueno K, Poblador-Plou B, et al. PRECOVID Group. Chronic diseases associated with increased likelihood of hospitalization and mortality in 68,913 COVID-19 confirmed cases in Spain: A population-based cohort study. <i>PLoS One</i> 2021; 16: e0259822.	5
Hubiche T, Le Duff F, Fontas E, Rapp J, Chiaverini C, Passeron T. Relapse of chilblain-like lesions during the second wave of the COVID-19 pandemic: a cohort follow-up. <i>Br J Dermatol</i> 2021; 185: 858-9.	7
Kawen A, Saadoon A. COVID 19 patients/southern of Iraq: Character and dermatologic manifestations. <i>Indian J Forensic Med Toxicol</i> 2021; 15: 1624-33.	12
Kutlu Ö, Öğüt ND, Erbağcı E, Metin A. Dermatologic comorbidities of the patients with severe COVID-19: A case-control study. <i>Dermatol Ther</i> 2021; 34: e14731.	2
Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. Italian Skin COVID-19 Network of the Italian Society of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021; 84: 1356-63.	4
Mascitti H, Jourdain P, Bleibtreu A, et al. AP-HP/Universities/INSERM COVID-19 research collaboration. Prognosis of rash and chilblain-like lesions among outpatients with COVID-19: a large cohort study. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2021; 40: 2243-48.	4
McCleskey PE, Zimmerman B, Lieberman A, et al. Epidemiologic Analysis of Chilblains Cohorts Before and During the COVID-19 Pandemic. <i>JAMA Dermatol</i> 2021; 157: 947-53.	4
Miot HA, Ianhez M, Müller Ramos P. Self-reported cutaneous manifestations in 1429 Brazilian COVID-19-infected patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021; 35: e172-3.	12
Mohta A, Mohta A, Nai RS, et al. An Observational Study of Mucocutaneous Manifestations among SARS-CoV-2 Patients from Three COVID-19 Dedicated Tertiary Care Centers. <i>Indian Dermatol Online J</i> 2021; 12: 687-95.	12
Muhammad A, Iftikhar N, Mashhood A, et al. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Patients Reporting to a Tertiary Care Hospital in Rawalpindi, Pakistan. <i>Cureus</i> 2021; 13: e18973.	12
Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. <i>Br J Dermatol</i> 2021; 184: 184-5.	4
Ortega-Quijano D, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Cortes-Cuevas JL, Marcos-Mencia D, Rodriguez-Dominguez M. Association between COVID-19 and chilblains: a case-control study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021; 35: e359-e61.	7

Otrofanowei E, Akinkugbe AO, Otiike-Odibi BI, et al. Covid 19: A Prospective Observational Study on the Cutaneous Manifestations of Patients in Lagos, Nigeria. West Afr J Med 2021; 38: 944-51.	7
Pangti R, Gupta S, Nischal N, Trikha A. Recognizable vascular skin manifestations of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection are uncommon in patients with darker skin phototypes. Clin Exp Dermatol 2021; 46: 180-2.	12
Poizeau F, Barbarot S, Le Corre Y, et al. Long-term Outcome of Chilblains Associated with SARS-CoV-2. Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00614.	12
Punyaratabandhu P, Chirachanakul P. Cutaneous eruption in COVID-19-infected patients in Thailand: An observational descriptive study. J Dermatol 2021; 48: 14-20.	11
Rakita U, Kaundinya T, Guraya A, et al. Associations between onychomycosis and COVID-19 clinical outcomes: a retrospective cohort study from a US metropolitan center. Arch Dermatol Res 2022; 314: 897-902.	9
Rousselin A. Dermatological manifestations and its association with SARS-CoV-2: a descriptive cross-sectional study from Guatemala. An Bras Dermatol 2021; 96: 106-7.	7
Rrapi R, Chand S, Lo JA, et al. The significance of exanthems in COVID-19 patients hospitalized at a tertiary care centre. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: e640-e2.	10
Singh GK, Mitra B, Bhatnagar A, et al. Unusual Spurts of Rosacea Like Dermatoses, Posing a Diagnostic Dilemma During Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional, Observational Study From a Tertiary Care Centre. Indian J Dermatol 2021; 66: 401-4.	3
Unterluggauer L, Pospischil I, Krall C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2: A 2-center, prospective, case-controlled study. J Am Acad Dermatol 2021; 85: 202-4.	12
Visconti A, Bataille V, Rossi N, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. Br J Dermatol 2021; 184: 880-7.	7
Alimohamadi Y, Sepandi M, Rashti R, Sedighinezhad H, Afrashteh S. COVID-19: Clinical features, case fatality, and the effect of symptoms on mortality in hospitalized cases in Iran. J Taibah Univ Med Sci 2022; 17: 725-31.	4
Amendola A, Canuti M, Bianchi S, et al. Molecular evidence for SARS-CoV-2 in samples collected from patients with morbilliform eruptions since late 2019 in Lombardy, northern Italy. Environ Res 2022; 215: n113979.	12
Bdaiwi S, Abdul-Saheb R. Mucocutaneous Manifestations of COVID-19 among Iraqi Patients in Al Diwaniyah Province, Iraq: Case Series Study. J Communicable Diseases 2022; 39:244.	4
Bek LM, Berentschot JC, Heijenbrok-Kal MH, et al. Symptoms persisting after hospitalisation for COVID-19: 12 months interim results of the CO-FLOW study. ERJ Open Res 2022; 8: 00355-2022.	14
Bryan A, Samant H, Asarkar A, Nathan CO, Khandelwal A. Cutaneous Manifestations in COVID-19-Positive African American Patients. Ochsner J 2022; 22: 22-5.	12

Carmona RCC, Machado BC, Reis FC, et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during COVID-19 pandemic in 2021, São Paulo, Brazil. <i>J Clin Virol</i> 2022; 154: 105245.	9
Dear K, Psomadakis C, Dost S, et al. Cutaneous manifestations of paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a single-centre experience. <i>Br J Dermatol</i> 2022; 186: 902-3.	1
Deo N, Tekin A, Bansal V, et al. From The Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Cutaneous manifestations of hospitalized COVID-19 patients in the VIRUS COVID-19 registry. <i>Int J Dermatol</i> 2022; 61: 623-5.	12
Farag A, Labeeb A, Amin M, Elshaib M, Elnaidany, N. Dermatological Manifestations Associated with Covid-19 Patients in Elbagour General Hospital, El-Menoufia Governorate. <i>Egypt J Hosp Med</i> 2022; 88: 3916-24.	7
Gehlhausen JR, Little AJ, Ko CJ, et al. Lack of association between pandemic chilblains and SARS-CoV-2 infection. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2022; 119: e2122090119.	11
Lane JB, Stahly S, Sills A, et al. Examination of Cutaneous Changes Among Patients Following SARS-CoV-2 Infection. <i>Cureus</i> 2022; 14: e27052.	11
Lin J, Shen P, Zhang Y, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of early COVID-19 patients in Jiaxing City, Zhejiang Province, China, January to March 2020. <i>Ann Palliat Med</i> 2022; 11: 3472-82.	10
Mitamura Y, Schulz D, Oro S, et al. Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. <i>Allergy</i> 2022; 77: 595-608.	10
Navarro-Bielsa A, Abadías-Granado I, Morales-Callaghan AM, et al. Experience with Cutaneous Manifestations in COVID-19 Patients during the Pandemic. <i>J Clin Med</i> 2022; 11: 600.	7
Poizeau F, Oger E, Barbarot S, et al. Chilblains during lockdown are associated with household exposure to SARS-CoV-2: a multicentre case-control study. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2022; 28: 285-91.	7
Proietti I, Tolino E, Mambrin A, et al. Non-invasive instrumental examinations of cutaneous, adnexal and mucosal manifestations after SARS-COV-2 infection in adult and children. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2022; 36: e169-e70.	6
Roh DE, Lim YT, Kwon JE, Kim YH. Kawasaki disease following SARS-CoV-2 infection: Stronger inflammation with no increase in cardiac complications. <i>Front Pediatr</i> 2022; 10: 1036306.	1
Rybak-d'Obyrn J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A, et al. Cutaneous Eruptions in the Course of COVID-19 Among Geriatric Patients in a Nursing Home in Poland. <i>Clin Cosmet Invest Dermatol</i> 2022; 15: 2117-27.	11

Saberian P, Pazooki B, Hasani-Sharamin P, et al. Persistent/Late-Onset Complications of COVID-19 in General Population: A Cross-Sectional Study in Tehran, Iran. <i>Int J Community Based Nurs Midwifery</i> 2022; 10: 234-45.	12
Samannodi M, Alwafi H, Naser AY, et al. Determinants of Post-COVID-19 Conditions among SARS-CoV-2-Infected Patients in Saudi Arabia: A Web-Based Cross-Sectional Study. <i>Diseases</i> 2022;10: 55.	7
Sardana K, Sinha S, Yadav A, Deepak D, Panesar S, Mathachan SR. Paucity of cutaneous manifestations of COVID-19 among inpatients at a referral hospital in India. <i>JAAD Int</i> 2022; 8: 10-5.	7
Sawires R, Pearce C, Fahey M, Clothier H, Gardner K, Buttery J. Snotwatch COVID-toes: An ecological study of chilblains and COVID-19 diagnoses in Victoria, Australia. <i>PLOS Glob Public Health</i> 2022; 2: e0000488.	12
Singh V, Arya S, Shrivastva A, Paliwal A. Covid 19 and dermatological manifestations. <i>Europ J of Mol Clin Med</i> 2022; 9: 285-90.	12
Sugai T, Fujita Y, Inamura E, Maya Y, Shimizu S. Prevalence and patterns of cutaneous manifestations in 1245 COVID-19 patients in Japan: a single-centre study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2022; 36: e522-e4.	11
Tamai M, Sakamoto R, Goto N, et al. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 patients in Japan. <i>J Dermatol</i> 2022;49: 872-8.	12
Tan CC, Dofitas BL, Frez MLF, Yap CDD, Uy JKK, Ciriaco-Tan CP. Cutaneous manifestations of COVID-19 in a tertiary COVID-19 referral hospital in the Philippines. <i>JAAD Int</i> 2022; 7: 44-51.	7
Visconti A, Murray B, Rossi N, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection during the Delta and Omicron waves in 348 691 UK users of the UK ZOE COVID Study app. <i>Br J Dermatol</i> 2022; 187: 900-8.	7
Alshiyab DM, Al-Qarqaz FA, Alhaje E, et al. Skin Manifestations Among Patients Admitted with COVID-19: A Cross-Sectional Study at a University-Based Tertiary Hospital in Jordan. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol</i> 2023; 16: 1331-40.	7
Bougea A, Georgakopoulou VE, Palkopoulou M, et al. New-onset non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and post-COVID-19 syndrome: A prospective cross-sectional study. <i>Med Int (Lond)</i> 2023; 3: 23.	2
Fatima A, Fasih F, Baig S, Khan F, Nseem S, Qureshi M. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) antibodies in tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. <i>Rawal Med J</i> 2023; 48: 70.	4
Kumar P, Radha G, Muthukrishnan M, Chandrasekaran B, Subbiah P, Raman J. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 Infection in a COVID-Designated Hospital in North Chennai - A Descriptive Cross-Sectional Study. <i>Indian Dermatol Online J</i> 2022; 14: 67-71.	12

Mohta A, Pareek S, Sharma MK, et al. Hand Foot Mouth Disease During the SARS-CoV-2 Pandemic: A Multicentric Study. Indian Pediatr 2023; 60: 394-6.	2
Narang J, Gallop J, Cassard L, Seck S, Fernandez AP. Vascular cutaneous manifestations, especially in men, are associated with a more severe disease course in COVID-19 patients. Int J Dermatol 2023; 62: 271-4.	12
Skourtis A, Ekmektzoglou K, Xanthos T, Stouraitou S, Iacovidou N. Non-Typical Clinical Presentation of COVID-19 Patients in Association with Disease Severity and Length of Hospital Stay. J Pers Med 2023; 13: 132.	7

Razão da exclusão

- (1) Estudos que avaliaram manifestações cutâneas da COVID-19 em indivíduos menores de 19 anos (crianças e adolescentes) (n=3);
- (2) Estudos que não relatam se pacientes adultos tiveram diagnóstico positivo, confirmado por teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), sorologia ou teste de antígeno, para COVID-19 (n=4);
- (3) Estudos em que pacientes adultos tiveram PCR, sorologia ou teste de antígeno negativo para COVID-19 (n=1);
- (4) Estudos que não individualizaram dados para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por teste laboratorial (n=11);
- (5) Pacientes com manifestações cutâneas relacionadas a outras doenças que não a COVID-19 (n=3);
- (6) Pacientes com apenas manifestações cutâneas de vasculopatias graves (vaso oclusivas) (n=3);
- (7) Estudos que não individualizaram resultados de manifestações cutâneas da COVID-19 para pacientes adultos ou idosos (amostras mistas) (n=26);
- (8) Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas à vacina (n=0);
- (9) Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a outras infecções, que não o SARS-CoV-2 (n=2);
- (10) Estudos que relataram manifestações cutâneas associadas a reações adversas a medicamentos (n=4);
- (11) Ensaios clínicos, revisões, capítulos de livros, cartas, opiniões pessoais, resumos de conferências, relatos de casos e séries de casos (n=9);
- (12) Estudos que não relataram informações suficientes (n=19);
- (13) Estudos em idiomas que não usam o alfabeto latino-romano (n=0);
- (14) Manifestações cutâneas da COVID-19 após três meses de diagnóstico (n=1).

Apêndice 3 - Frequência e características morfológicas das manifestações cutâneas apresentadas pelos pacientes positivos e negativos para COVID-19 em exames laboratoriais (n=31)

Estudo	Amostra Total (n)	COVID-19 Confirmada		COVID-19 Não confirmada	
		Amostra (n)	Manifestação Cutânea (n) Tipo (n)	Amostra (n)	Manifestação Cutânea (n) Tipo (n)
Askin et al. ⁽²⁴⁾	210	122	34 NI	88	18 NI
Casas et al. ⁽²⁵⁾	375	234	234 pseudo-frieira (29), vesicular (17), urticária (49), maculopapular (122), livedo/necrose (17)	141	141 pseudo-frieira (42), vesicular (17), urticária (24), maculopapular (54), livedo/necrose (4)
Dalal et al. ⁽²⁶⁾	102	102	5 maculopapular (3), urticária (2)	-	-
De Giorgi et al. ⁽²⁷⁾	678	678	53 exantema (maculares, papulares, maculopapulares e semelhantes a eritema multiforme) (37), urticária difusa (14), exantema vesicular (2)	-	-
Fernandez-Nieto et al. ⁽²⁸⁾	24	24	24 vesicular (24)	-	-
Freeman et al. ⁽²⁹⁾	682	171	166 perniose (31), morbiliforme (38), urticária (27), eritema macular (23), vesicular (18), papuloescamoso (17), livedo reticular (9), eritrodermia (4), grover (papulovesiculares) (9), púrpura retiforme (11), petequial (5), eritema nodoso (2), acroisquemia (7), bolhoso (3)	511	509 perniose (391), morbiliforme (25), urticária (28), eritema macular (29), vesicular (31), papuloescamoso (15), livedo reticular (15), eritrodermia (17), grover (papulovesiculares) (10), púrpura retiforme (7), petequial (11), pustular (5), eritema nodoso (3), acroisquemia (41), bolhosa (11)
Giavedoni et al. ⁽³⁰⁾	58	41	31 lesões semelhantes a frieiras (7), maculopapular generalizadas (10), pápulo-vesiculares (6), urticária (4), livedo reticular (4)	17	14 lesões semelhantes a frieiras (10), maculopapular generalizadas (2), pápulo-vesiculares (2)
Jasim et al. ⁽³¹⁾	369	369	18 maculopapular (8), petequial (1), pseudo-frieira (2), pustular (3), urticária (3), purpúrica (1)	-	-
Maestro et al. ⁽³²⁾	75	75	14 eritema-edema acral (6), exantema maculopapular (4), urticária (2), vesicular (1), lesões semelhantes ao livedo reticular (1)	-	-

Carvalho-Schneider et al. ⁽³³⁾	150	150	21 manifestação cutânea em d30 NI	-	-
Dhamale et al. ⁽³⁴⁾	303	303	4 urticaria (3), maculopapular (1)	-	-
Gianmarco et al. ⁽³⁵⁾	126	126	18 eczema (18)	-	-
Jacquín-Porretaz et al. ⁽³⁶⁾	30	14	14 pseudo-frieira (2), exantema maculopapular (6), vesicular (2), purpúrico (1), urticária (3)	16	16 pseudo-frieira (10), exantema maculopapular (3), vesicular (3), eczema (2), purpúrico (2)
Rekhtman et al. ⁽³⁷⁾	296	296	35 úlceras (13), púrpura (9), necrose (5), eritema (4), exantema maculopapular (4), perniose (4), vesicular (1)	-	-
Sánchez Cárdenas et al. ⁽³⁸⁾	210	210	32 vesículas (3), maculopapular (2), perniose (7), eritema (3), livedo (1), púrpura (1), acroisquemia (15)	-	-
Sharif et al. ⁽³⁹⁾	150	110	7 bolhoso (1), urticaria (1), vesicular (1), necrose cutânea (1), maculopapular (2) ou eritema elevatum (1)	40	0
Solak et al. ⁽⁴⁰⁾	382	382	70 exantema (69): não especificado (33), eritema (29) e feridas (7); equimoses (13)	-	-
Sundus et al. ⁽⁴¹⁾	412	412	10 exantema eritematoso (1), pseudo-frieiras (2), exantema maculopapular (5), livedo reticular (2)	-	-
Thuangtong et al. ⁽⁴²⁾	93	93	7 Exantema maculopapular (3), urticaria (2), petéquias (1), eczema (1)	-	-
Yildiray et al. ⁽⁴³⁾	266	266	5 urticaria (3), vesicular (2)	-	-
Dupont et al. ⁽⁴⁴⁾	2968	2968	30 urticária (4), exantema maculopapular (6), exantema papulovesicular (3), perniose (8), livedo (5), vasculite (tipo púrpura) (4)	-	-
Farhood et al. ⁽⁴⁵⁾	100	100	50 Exantema vesicular (4), maculopapular (6), urticária difusa (14), acrocianose (2), frieira (6), púrpura (6), petéquias difusas (12)	-	-

Ghafoor et al. ⁽⁴⁶⁾	1026	1026	72 Maculopapular (27), urticaria (15), vesicular/pustulosa (10), papuloescamosa (5), vascular (15)	-	-
Mohammed et al. ⁽⁴⁷⁾	273	273	271 pseudo-frieiras (106), eritema (multiformes, e não especificado de outra forma) (18), cutânea maculopapular (58), livedo/púrpura/necrose (11), urticária (38), vesicular (40)	-	-
Mostafa et al. ⁽⁴⁸⁾	38	38	23 urticária (21), pseudofrieiras (1), papulovesiculares (1)	-	-
Niyatiwatchanchai et al. ⁽⁴⁹⁾	105	105	13 exantema (13)	-	-
Pardal et al. ⁽⁵⁰⁾	45	45	20 exantema maculopapular (13), urticariforme (4), vesicular (2), livedo reticularis (2), púrpura (1)	-	-
Parmar et al. ⁽⁵¹⁾	93	93	6 pseudo frieira (2), purpúrica/livedoide (5)	-	-
Tatliparmak et al. ⁽⁵²⁾	192	192	8 urticária (4), maculopapular (4)	-	-
Zengarini et al. ⁽⁵³⁾	1053	1053	0	-	-
Cestari et al. ⁽⁵⁴⁾	50	50	48 maculopapular (22), urticaria (6), pseudofrieiras (2), papulovesicular (2), livedo/púrpura/necrose (16)	-	-

Abreviações - NI: Não Informado.

Apêndice 4 - Tabela Summary of Finding (SoF) mostrando a certeza da evidência dos resultados primários de acordo com a abordagem GRADE

Avaliação de certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Tipo de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Efeito indireto	Imprecisão	Outras considerações	Manifestação cutânea /Total	Manifestação cutânea /Total	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)	

Female vs Male in the in the occurrence of skin manifestations of COVID-19

10	observacional	não sério	sério ^a	Não sério	sério ^b	nenhum	205/1034 (19,8%)	181/1415 (12,8%)	OR 1,19 (0,77 a 1,83)	21 mais por 1000 (de 26 a menos para 84 a mais)	⊕○○○ Muito baixa
----	---------------	-----------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------	---------------------	---------------------------------	---	---------------------

Mild/Moderate vs Severe/Critical COVID-19 in the in the occurrence of skin manifestations

9	observacional	sério ^c	Muito sério ^d	Não serio	Muito sério ^e	Forte associação ^f	78/339 (23,0%)	298/1469 (20,3%)	OR 2,32 (0,77 a 7,00)	168 mais por 1000 (de 39 a menos para 438 a mais)	⊕○○○ Muito baixa
---	---------------	--------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	-------------------------------	----------------	---------------------	---------------------------------	---	---------------------

IC: Intervalo de Confiança; **OR:** Odds Ratio

a. Há divergência na estimativa do efeito dos estudos. Mas não há valor de p significativo. b. IC 95% = 0,77-1,83. c. Vários estudos não deixaram claro se os participantes do estudo foram amostrados adequadamente, o que pode impactar a seleção de pacientes com gravidade diferente. d. Há divergência na estimativa do efeito dos estudos, $I^2 = 82\%$ e $p < 0,00001$. e. IC 95% = 0,77-7,00. f. OR > 2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A velocidade de propagação e as altas taxas de morbidade e mortalidade da COVID-19 elencaram a necessidade de um rápido desenvolvimento de medidas de controle e vacinas eficazes para a prevenção da doença ou de casos mais graves. Essas medidas favoreceram a diminuição do número de casos de COVID-19 e, conseqüentemente, a intensidade de sinais e sintomas.

Apesar de, hoje, a COVID-19 não ser mais considerada uma emergência de saúde pública, o número de casos diagnosticados e as taxas de mortalidade têm oscilado ao longo do tempo. Frequentemente, o número de casos aumenta quando comparado ao diagnosticado em períodos anteriores e, por isso, não observamos um decaimento contínuo da incidência e da mortalidade. Em parte, isso se deve à capacidade do vírus SARS-CoV-2 se adaptar às condições e de sofrer mutações que promovam a disseminação de novas variantes.

Essa tese ressalta a complexidade do vírus SARS-CoV-2, como a doença COVID-19 se desenvolve, os principais métodos de diagnóstico laboratorial e as formas como o vírus SARS-CoV-2 afeta o corpo humano. Além disso, trazemos uma reflexão, no contexto brasileiro, para que enfermeiros reconheçam as manifestações cutâneas sem causa específica como um possível sinal da COVID-19. A Atenção Primária em Saúde é a porta de entrada de casos suspeitos de COVID-19, e os enfermeiros são os profissionais que, frequentemente, realizam a primeira avaliação. É necessário que esses profissionais estejam atentos às principais manifestações cutâneas da COVID-19 para indicar a realização de testagem nesses pacientes.

Antes de realizar as revisões sistemáticas que compõem esta tese, realizamos buscas preliminares nas bases de dados PubMed e Web of Science Core Collection, sem restrições de data de publicação ou idioma. Encontramos algumas revisões sistemáticas sobre a prevalência de manifestações cutâneas da COVID-19. No entanto, considerando o grande volume de estudos descritivos publicados durante o período da pandemia, devido à urgência da disseminação de dados, essas revisões agrupam diferentes desenhos de estudo e fornecem apenas dados brutos sobre a prevalência de manifestações cutâneas. Algumas revisões incluem pacientes de qualquer idade e os agrupam na síntese de evidências. Essas revisões fazem apenas uma análise descritiva das manifestações cutâneas da COVID-19, incluindo relatos de casos e estudos que não apresentam confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2.

Optamos por excluir relatos de casos de nossas revisões, considerando que a prevalência desses estudos seria de 100% de manifestações cutâneas, dado que o objetivo era relatar a manifestação cutânea em si. Tivemos o cuidado de incluir apenas estudos observacionais com exames laboratoriais confirmados para COVID-19. Sabemos que as características das manifestações cutâneas podem ser diferentes entre pacientes menores de 18 anos e maiores de 18 anos e, por isso, separamos os achados em duas revisões. Além disso, o teste laboratorial positivo para COVID-19 nos permite suspeitar que a manifestação cutânea pode ser decorrente da infecção.

Relatamos a proporção de pacientes com manifestações cutâneas e comparamos com outros sinais e sintomas na mesma amostra. Descrevemos detalhadamente as características das manifestações cutâneas e sua relação com características clínicas, como a idade. Também comparamos a proporção de manifestações cutâneas com outros sinais e sintomas apresentados pela mesma amostra de pacientes.

Nossos achados ressaltam que 27% das crianças e adolescentes apresentaram manifestações cutâneas da COVID-19, sendo o exantema maculopapular nas extremidades e no tronco a reação mais predominante. Os pacientes com MIS-C apresentaram mais manifestações cutâneas (49%) do que os pacientes sem MIS-C (11%). Entre adultos e idosos, 29% apresentaram manifestações cutâneas, com exantema maculopapular e lesões vasculares sendo as mais frequentes em diferentes partes do corpo. Além disso, as manifestações cutâneas vasculares estavam presentes apenas em pacientes idosos e foram estatisticamente associadas à gravidade da COVID-19. A prevalência de manifestações cutâneas em qualquer idade foi semelhante à de outros sinais e sintomas da COVID-19, como perda de olfato e paladar especificamente na amostra dessas revisões sistemáticas.

Em conclusão, as evidências apresentadas ressaltam a importância da avaliação das manifestações cutâneas como indício de COVID-19. O entendimento de que o número de casos de COVID-19 ainda não é estável nem linearmente decrescente e que as manifestações pulmonares têm sido mais brandas faz com que a avaliação de manifestações extrapulmonares seja importante para o diagnóstico precoce e o manejo adequado da COVID-19. A pele é um dos órgãos que apresenta manifestações de infecções virais e, por isso, devemos estar atentos às manifestações cutâneas que possam estar associadas à infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. Gostin LO, Gronvall GK. The origins of Covid-19 - Why It Matters (and Why It Doesn't). *N Engl J Med.* (2023) 388(25):2305-8. doi: 10.1056/NEJMp2305081.
2. Mohan BS, Nambiar V. COVID-19: an insight into SARS-CoV-2 pandemic originated at Wuhan City in Hubei Province of China. *J Infect Dis Epidemiol.* (2020) 6(4):146. doi: 10.23937/2474-3658/1510146.
3. Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun.* (2021) 538:14-23. doi: 10.1016%2Fj.bbrc.2020.10.087.
4. Singh, D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med.* (2021) 53(4):537-47. doi: 10.1038/s12276-021-00604-z.
5. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* (2022) 20(5):270-84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
6. Senevirathne TH, Wekking D, Swain JWR, Solinas C, De Silva P. COVID-19: From emerging variants to vaccination. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2024) 76:127-41. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.11.005.
7. Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SC. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(15):8155. doi: 10.3390/ijms25158155.
8. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.* (2024). Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
9. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil (2024). Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
10. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Lessons we learned during the past four challenging years in the COVID-19 era: pharmacotherapy, long COVID complications, and vaccine development. *Virol J.* (2024) 21(1):98. doi: 10.1186/s12985-024-02370-6.
11. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm (2020).* (2023) 4(2):e228. doi: 10.1002%2Fmco2.228.
12. Looi MK. How are covid-19 symptoms changing? *BMJ,* (2023) 18(380):3. doi: 10.1136/bmj.p3.

13. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res.* (2021) 100(12):1321–9. doi: 10.1177/00220345211029637.
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
16. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* (2022) 22(5):53-60. doi:10.1007/s11882-022-01031-4.
17. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* (2020) 368:m792. doi: 10.1136/bmj.m792.
18. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(5):e212-e3. doi: 10.1111/jdv.16387.
19. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci.* (2022) 29(1):87. doi: 10.1186/s12929-022-00872-5.
20. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases - Part II. *An Bras Dermatol.* (2021) 96(6):672-87. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.003.
21. Sarkar R, Bhargava S, Mendiratta V. Virology and Etiopathogenesis of COVID-19 with Special Reference to Cutaneous Implications. *Indian J Dermatol.* (2021) 66(3):231-6. doi: 10.4103/ijd.ijd_467_21.
22. Masood W, Ahmad S, Khan NA, Shakir A, Rokni GR, Gold MH, et al. Pathobiology of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19 and Their Management. *Viruses.* (2022) 14(9):1972. doi: 10.3390/v14091972.
23. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol.* (2021) 46(3):444-50. doi: 10.1111/ced.14481.
24. Garrido Ruiz MC, Santos-Briz Á, Santos-Briz Á, Sánchez A, Alonso-Riaño M, Burgos J, et al. Spectrum of Clinicopathologic Findings in COVID-19-induced Skin Lesions:

Demonstration of Direct Viral Infection of the Endothelial Cells. *Am J Surg Pathol.* (2021) 45(3):293-303. doi: 10.1097/PAS.0000000000001634.

25. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Saïd P, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(10):e539-41. doi: 10.1111/jdv.16666
26. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* (2020) 10(1):69. doi: 10.1186%2Fs13613-020-00690-8
27. Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, Varrassi G. Images in Practice: Painful Cutaneous Vasculitis in a SARS-Cov-2 IgG-Positive Child. *Pain Ther.* (2020) 9(2):805-7. doi: 10.1007%2Fs40122-020-00174-4
28. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res.* (2020) 69(8):745-56. doi: 10.1007%2Fs00011-020-01370-w