



NOTA TÉCNICA SBD

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS À COVID-19 CONFORME LITERATURA PUBLICADA ATÉ 30/04/21

INTRODUÇÃO

Desde o início da pandemia foram publicados mais de 2000 artigos científicos correlacionando “dermatologia” e “Covid-19”. As principais áreas abordadas são: manejo dos pacientes quanto aos tratamentos e seguimento de doenças dermatológicas, dermatoses ocupacionais relacionadas ao uso de equipamentos de proteção individual e higienizantes, telemedicina, ensino à distância, além de, claro, as manifestações cutâneas associadas à Covid-19 – tema de aproximadamente 1500 publicações. Na comunidade científica, não há precedentes de tal volume de conhecimento gerado em tão pouco tempo. Ainda assim, existem muitas dúvidas e questões a serem respondidas. Neste documento, baseado nas principais publicações científicas até o momento (30/04/21), focaremos nas manifestações cutâneas associadas a Covid-19.

POR QUE A COVID-19 PODE SE MANIFESTAR NA PELE?

Sabe-se que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é o principal receptor funcional para o vírus SARS-CoV-2 no organismo. A expressão de ACE2 em diferentes estruturas da pele possibilita que este seja um dos órgãos-alvo acometidos pela infecção viral, gerando assim lesões cutâneas. Nesse sentido, já há inúmeras publicações comprovando a presença do SARS-CoV-2 em diferentes padrões de manifestações cutâneas através de técnicas de PCR, imunohistoquímica e microscopia eletrônica. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos são complexos e envolvem resposta imune inata com aumento expressivo de citocinas (“tempestade de citocinas”), humoral, ativação monocítica / macrófágica, hipercoagulabilidade, entre outros. Sugere-se que as manifestações cutâneas sejam divididas em etiologias inflamatória (como resposta imune aos nucleotídeos virais) e vascular (secundárias aos fenômenos de vasculite, vasculopatia e trombose). Em analogia a dermatoses previamente conhecidas, os quadros específicos de urticária e exantema poderiam ser justificados pela ativação viral de mastócitos e basófilos. E as lesões tipo pseudo eritema pérmio (EP) decorram de resposta imune exagerada via interferon tipo I, importante para a erradicação viral, porém com resposta generalizada inflamatória.

QUAL A FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19?

A frequência das manifestações dermatológicas em pacientes com Covid-19 é um dado extremamente variável na literatura – diferentes estudos estimam prevalências entre 0,2 e 45%. São inúmeros fatores que influenciam essa ampla variabilidade – metodologia do estudo científico (estudos prospectivos são mais fidedignos), perfil epidemiológico da amostra (pacientes provindos da comunidade, ambulatorial, hospitalar), avaliação presencial ou por telemedicina, avaliador dermatologista ou não dermatologista, busca ativa de lesões cutâneas ou não, avaliação somente por demanda ou auto-avaliação, número de pacientes avaliados, inclusão de casos suspeitos e/ou confirmados de Covid-19, exclusão ou não dos principais diagnósticos diferenciais, entre outros.

Ainda assim, os principais estudos prospectivos relatam frequência entre 7,8 e 46,65%, sendo que na maioria deles a variação está entre 5 a 10%. Tal dado é sustentado por dois artigos de revisão sistemática em que a prevalência de lesões de pele em pacientes com Covid-19 foi bastante semelhante: 5,69 e 5,95%. Embora ainda incerta, a real frequência das manifestações dermatológicas deve ser próxima a esses valores.



Até o momento não há dados do Brasil sobre a prevalência de lesões cutâneas. Na única publicação nacional sobre o tema não foi possível atribuir correlação causal direta entre as lesões de pele avaliadas e a Covid-19, uma vez que o perfil de manifestações cutâneas encontrado em um centro de referência se assemelhou ao período pré-pandemia.

QUANDO ESSAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS SURGEM? ELAS PODEM SER O ÚNICO SINTOMA DA COVID-19?

Na ampla maioria dos casos, as lesões de pele surgem em até 4 semanas do início dos sintomas gerais da Covid-19 (febre, tosse, falta de ar, anosmia, disgeusia, etc), principalmente nas 2 primeiras semanas. Os quadros de exantema e urticária costumam ser mais precoces, com início concomitante ou nos primeiros dias dos sintomas gerais, embora existam relatos de surgimento tardio (em até 1 mês). As manifestações vasculares, como pseudo EP, livedo, púrpura e necrose são tardias, ocorrendo em geral após a segunda semana da infecção.

Discute-se ainda a possibilidade de lesões cutâneas surgirem antes dos sintomas gerais da Covid-19, ou seja, de serem os primeiros sintomas da infecção. Estudos dizem que isso pode ocorrer em 8 a 17% dos pacientes que desenvolvem quadro cutâneo. Nesses casos as lesões de pele precedem em média 3 dias os sintomas gerais e os quadros de urticária são os mais relatados. Tal dado é relevante pois aponta para as manifestações cutâneas como possíveis marcadores iniciais da infecção por SARS-CoV-2, ainda na fase pré-clínica, o que contribuiria para o diagnóstico precoce da Covid-19.

Outro ponto ainda controverso na literatura científica é a presença de lesões de pele como manifestação única da Covid-19, ou seja, lesões cutâneas sem qualquer outro sintoma geral. Os quadros tipo pseudo EP são os mais descritos como manifestação cutânea única, em pacientes jovens sem sintomas da Covid-19, inclusive com demonstração de estruturas virais nas lesões de pele. Um estudo recente do Reino Unido afirmou que entre os pacientes com manifestação cutânea, 21% poderiam ter as lesões de pele como único sintoma da Covid-19, o que seria uma frequência bastante elevada. No entanto, o estudo não traz informações fundamentais para compreendermos a relevância dessa afirmação - não há descrição sobre quais seriam essas manifestações cutâneas, há quanto tempo surgiram, além do viés de terem sido avaliadas e relatadas pelo próprio paciente, sem a opinião de um especialista que estabeleceria a relação causal entre as lesões e a Covid-19 e excluiria outros possíveis diagnósticos diferenciais.

AS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ESTÃO RELACIONADAS A FORMAS LEVES OU GRAVES DA COVID-19?

As lesões de pele podem estar presentes tanto nas formas leves como graves da Covid-19, pois acometem diferentes populações e tem mecanismos fisiopatológicos distintos. As erupções máculo-papulares, urticariformes e pseudo EP habitualmente ocorrem em pacientes com quadro leve da Covid-19, em geral no contexto ambulatorial (pacientes não internados), com bom prognóstico. O pseudo EP pode, inclusive, ocorrer em indivíduos oligo ou assintomáticos, como já citado, e até surgir como manifestação única da Covid-19 (na ausência de sintomas gerais). Já as lesões vasculares do espectro livedo, púrpura e necrose concentram-se nos pacientes graves, idosos, em ambiente hospitalar, especialmente nas unidades de terapia intensiva, com múltiplas co-morbidades e complicações da Covid-19. São, sem dúvida, as manifestações cutâneas associadas a maior mortalidade.



QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A COVID-19?

Desde os primeiros estudos com grandes séries de casos, em colaboração nacional e/ou internacional até a presente data, surgiram algumas sugestões de classificação das manifestações cutâneas da Covid-19 em grupos. Nos basearemos na primeira classificação publicada por um grupo espanhol, que se tornou uma das principais referências sobre o assunto. Há descrição de 5 padrões principais e suas respectivas frequências: erupções máculo-papulares (47%), urticariformes (19%), tipo pseudo EP (19%), vesico-bolhosas (9%), e livedo / necrose (6%). Vale ressaltar que até mesmo a frequência de cada um dos padrões é variável na literatura. A maioria dos estudos de revisão sistemática também relata maior frequência das erupções máculo-papulares (até 70%), seguida das lesões vasculares (incluindo pseudo EP). Enquanto outros relatam que o padrão mais comum seriam as lesões tipo EP (até 75%). Os quadros urticariformes, vesiculares e livedo/necrose parecem ser mais raros.

Erupção máculo-papular – Trata-se de um grupo amplo de manifestações, que reúne quadros de exantema, “rash”, pápulas difusas, pitíriase rósea símile, eritema multiforme símile, entre outros. São frequentes, surgem em até 2 semanas do início dos sintomas gerais, associados a quadros leves a moderados de Covid-19. Habitualmente há melhora espontânea em 7 a 10 dias, sem indicação de tratamento específico.

No entanto, as erupções máculo-papulares são bastante inespecíficas pois podem estar presentes em outras infecções virais, como dengue e sarampo, e se assemelham a outros diagnósticos diferenciais, como as reações adversas a medicamentos. Outro fator de confusão é a possível reativação de vírus latentes causada pelo SARS-CoV-2, que predisporia tanto o desencadear de outros exantemas virais não-Covid-19, como das farmacodermias, nas quais sabidamente há envolvimento de reativação viral. Assim, antes de atribuímos a erupção máculo-papular unicamente à Covid-19, é fundamental investigação aprofundada para excluir tais diagnósticos diferenciais, mesmo nos pacientes com confirmação da doença.

Pseudo Eritema Pérmio (EP) – São manifestações semelhantes ao EP “clássico”, doença inflamatória desencadeada pelo frio que cursa com lesões violáceas nas extremidades, e pode estar associada a condições de auto-imunidade, como lúpus eritematoso sistêmico. Já o pseudo EP associado a Covid-19 possui características epidemiológicas que o diferenciam da forma clássica: maior frequência em crianças e jovens, durante período de clima ameno no hemisfério norte, sem relato de EP prévio, collagenoses ou outras condições predisponentes. As lesões de pele, por sua vez, são indistinguíveis do EP “clássico”. O pseudo EP ocorre em jovens, saudáveis, oligo ou assintomáticos para Covid-19, surge em média após 14 dias dos sintomas clínicos, e duram cerca de 2 semanas, com melhora espontânea. Sintomas como dor, queimação e aumento da sensibilidade podem estar presentes. O pseudo EP é descrito como umas das formas de manifestação única da Covid-19. Grande parte dos casos apresentam pesquisa viral por PCR (swab) negativa, justificada pela carga viral baixa dos quadros oligo ou assintomáticos de Covid-19, crianças e estágios tardios da doença. No entanto, a falta de confirmação diagnóstica de Covid-19 nesses pacientes, traduzida pelo PCR negativo, traz dúvidas sobre a real relação entre o pseudo EP e a infecção por SARS-CoV-2 – seria causal ou coincidente? Há evidências científicas para ambas vertentes, o que gera controvérsia na literatura publicada até o momento sobre a associação entre pseudo EP e Covid-19.

Erupções urticariformes – Tradicionalmente conhecidas na dermatologia, as infecções são um dos principais fatores desencadeantes de urticária - o SARS-CoV-2 seria um novo agente a desencadear urticária? Aparentemente sim. Embora clinicamente indistintas de outras formas de urticária, os quadros associados a Covid-19 não tem predileção por faixa etária, ocorrem em pacientes de baixa gravidade, com baixa taxa de mortalidade (2%) e raramente cursam com angioedema. Surgem concomitantemente ou



dias antes dos sintomas gerais, nesses casos, a detecção das lesões de pele contribuiria para o diagnóstico precoce da infecção. O quadro de urticária associado a Covid-19 melhora espontaneamente em 7 dias. Quando o tratamento é necessário, há boa resposta com o uso de anti histamínicos e/ou corticoide sistêmico em baixas doses.

Erupções vesico-bolhosas – A erupção de vesículas localizadas ou disseminadas ocorre em pacientes com quadro leve a moderado de Covid-19, pode acometer região palmo-plantar, poupa mucosas, surge aproximadamente 3 dias após os sintomas gerais e perduram por 7 a 14 dias, com melhora espontânea (sem necessidade de tratamento). Clinicamente, podem se assemelhar a outras infecções virais, em especial herpética, que deve sempre ser excluída em pacientes com Covid-19 que apresentem lesões cutâneas vesico-bolhosas. São consideradas um padrão específico de manifestação cutânea associada a infecção por SARS-CoV-2, pois vesículas não são comumente observadas nos principais diagnósticos diferenciais, como exantemas virais e farmacodemias.

Livedo, púrpura, necrose – São lesões cutâneas raras, de surgimento tardio em pacientes graves, internados não raramente em unidade de terapia intensiva, com múltiplas co-morbidades, alterações laboratoriais como coagulopatias e D-dímero elevado, associadas a outros eventos, como trombose venosa profunda, AVC isquêmicos e coagulação intravascular disseminada. Variam desde livedo reticular transitório a fixo, livedo racemoso, púrpuras e necrose de extremidades e estão relacionadas às alterações vasculares causadas pela Covid-19, em semelhança aos mecanismos microangiopáticos e trombóticos que ocorrem nos principais órgãos-alvo, como pulmão, rim e sistema nervoso central. Não há tratamento específico, além da abordagem das condições clínicas de base. Apresentam alta taxa de mortalidade, reflexo do próprio perfil de gravidade do contexto clínico do paciente.

Lesões de mucosas – A alteração da percepção do paladar (disgeusia) foi o primeiro sintoma oral reconhecido na Covid-19, cuja frequência de apresentação varia entre 5 a 88% em diferentes publicações. Além disso, há relatos de outras manifestações orais como enantema, petéquias, lesões aftoides ou úlceras, herpetiformes, candidíase e lesões orais associadas a doença de Kawasaki, que cursam com sintomas de dor, queimação ou prurido. Ainda não há clareza sobre quais manifestações orais são realmente causadas pela presença do SARS-CoV-2 na mucosa oral, e quais seriam doenças da cavidade oral concomitantes à Covid-19. Considerando-se a fisiopatologia, acredita-se que lesões como petéquias e úlceras tenham maior especificidade por serem causadas pelas mesmas alterações vasculares e microtrombos presentes nos demais órgãos. E também o enantema, em analogia ao exantema viral, poderia ser decorrente dos mecanismos de ação inflamatórios do SARS-CoV-2 no organismo.

Eflúvio telógeno e Covid-19 – O eflúvio telógeno (ET) é uma entidade já bastante conhecida entre os dermatologistas e descrita de longa data, muito anteriormente à Covid-19. Os fatores desencadeantes mais frequentes são alterações metabólicas, nutricionais, medicamentosas e várias outras condições sistêmicas, como as infecções em geral. Ao longo da pandemia, com a explosão mundial dos casos de Covid-19, observou-se aumento da incidência de ET em quase 3 vezes em relação a incidência habitual. Isso se deve possivelmente aos casos de ET pós Covid-19, em semelhança ao que ocorre em tantos outros quadros infecciosos. Não se trata, portanto, de uma nova doença ou manifestação exclusiva da infecção por SARS-CoV-2, mas sim de um provável novo fator desencadeante para uma condição pré-existente, que ganhou destaque em função da dimensão atingida pela pandemia. Cerca de 10% dos pacientes com Covid-19 podem evoluir com ET nas semanas e meses seguintes à infecção. Tal incidência parece ser maior nos pacientes com co-morbidades e quadros graves, mas podem ocorrer inclusive nos quadros sub-clínicos. Até o momento, não há nenhuma característica específica do ET associado a Covid-19. Sendo assim, o manejo (diagnóstico, tratamento e seguimento) desses casos deve seguir as mesmas orientações já existentes para o ET em dermatologia.



Miscelânea – Existem inúmeros relatos isolados de outras manifestações cutâneas raras possivelmente associadas à Covid-19. São elas: vasculites (leucocitoclástica, por IgA), granulomatose com poliangeíte (chamada previamente de doença de Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (chamada previamente de síndrome de Churg- Strauss), púrpuras (Schamberg, fulminans), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), necrólise epidérmica tóxica (NET), symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE), acometimento ungueal (“red half-moon sign”), herpes zoster, doença de Grover, síndrome de Melkersson-Rosenthal, eritema nodoso, lesão sarcoídea, Gianotti-Crosti, dermatite seborreica, liquen plano anular, eritema anular centrífugo, granuloma anular e alopecia areata rapidamente progressiva. Há relatos também de descrições dermatoscópicas de erupção papular purpúrica e lesões do tipo pseudo EP.

ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA E COVID-19 TEM ALGUMA RELAÇÃO?

A pandemia de Covid-19 tem demonstrado que há maior susceptibilidade dos homens em relação às mulheres nas chances de adoecer. Além disso, homens evoluem com formas mais graves da doença, apresentam maior taxa de internação hospitalar, inclusive nas unidades de terapia intensiva, e maior chance de evoluir para o óbito.

Uma possível explicação para essa predisposição do sexo masculino à infecção e ao pior prognóstico seria a associação entre a via dos andrógenos e a infectividade do SARS-CoV-2, que já foi relatada. Um dos marcadores clínicos da expressão de andrógenos é justamente a alopecia androgenética (AGA), possivelmente um fator de risco isolado para a Covid-19. Corroboram para essa hipótese estudos que observaram a elevada frequência de AGA entre homens internados por Covid-19. Além disso, o uso de medicações anti-andrógenas (como os inibidores de 5-alfa-redutase) amplamente indicadas nos casos de AGA, parecem ter um efeito protetor na doença – estudos observaram que, na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2, os pacientes com AGA que estavam em uso de anti-andrógenos apresentaram redução dos sintomas e menores chances de necessitarem de cuidados em unidades de terapia intensiva. Por outro lado, ainda não há estudos com metodologia adequada que demonstrem se a introdução dessas medicações após o diagnóstico de Covid-19 teriam algum benefício terapêutico ou, até mesmo, risco adicional. No momento, há somente estudos observacionais. Mas esta, é sem dúvida, uma área de pesquisa bastante promissora, que conta, inclusive, com brasileiros liderando as principais publicações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença recente cujo conhecimento ainda está em constante construção, as informações aqui descritas podem facilmente se tornarem desatualizadas em semanas ou meses a partir de sua divulgação.

Até o momento, ainda há dúvidas sobre a real frequência das lesões cutâneas na Covid-19, especialmente em nosso meio, quais são as manifestações mais relevantes na prática clínica, o seu verdadeiro significado e mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Aparentemente, as lesões de pele são menos específicas do que outros sinais clínicos gerais e devem ser avaliadas com critério antes de serem atribuídas como manifestação diretamente associada a Covid-19.

Ainda assim, acompanhar o crescimento diário do conhecimento sobre a Covid-19 em todas as áreas da medicina, inclusive na dermatologia, é uma excelente oportunidade de aprendizado e contribuição para sua construção, sempre com a esperança de que a ciência traga mais respostas que se reflitam em benefícios, tanto para os nossos pacientes, como para toda a sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shinkai K, Bruckner AL. Dermatology and COVID-19. *JAMA*. 2020 Sep 22;324(12):1133-1134. doi:10.1001/jama.2020.15276.
2. Le Cleach L. Dermatology and COVID-19: Much knowledge to date but still a lot to discover. *Ann Dermatol Venereol*. 2021 Mar 12;50151-9638(21)00030-2. doi:10.1016/j.annder.2021.03.001. Epub ahead of print
3. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. doi:10.1002/path.5471
4. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA, Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations [published online ahead of print, 2020 Nov 6]. *Arch Dermatol Res*. 2020;1-12. doi:10.1007/s00403-020-02156-0
5. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, 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):729-737. doi:10.1111/bjd.19327
6. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blaricum 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):745-756. doi:10.1007/s00011-020-01370-w
7. Naderi-Azad S, Vender R. Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 Can Be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(2):169-176. doi:10.1177/1203475420972343
8. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):e57- e60. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.094
9. Criado PR, Pagliari C, Carneiro FRO, Quaresma JAS. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. *Rev Med Virol*. 2020;30(5):e2130. doi:10.1002/rmv.2130
10. Cavanagh G, Criado PR, Pagliari C, et al. Pernio during the COVID-19 pandemic and review of inflammation patterns and mechanisms of hypercoagulability. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):898-899. Published 2020 Jun 6. doi:10.1016/j.jdcr.2020.06.002
11. Criado PR, Miot HA, Pincelli TPH, Fabro AT. From dermatological conditions to COVID-19: Reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14565. doi:10.1111/dth.14565
12. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):141-150. doi:10.1111/bjd.19415
13. Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):778-780. doi:10.1111/bjd.19338
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
15. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.
16. Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e686-e689. doi:10.1111/jdv.16775
17. Rerknimitr P, Theerawattanawit C, Lertpichitkul P, et al. Skin manifestations in COVID-19: The tropics experience. *J Dermatol*. 2020;47(12):e444-e446. doi:10.1111/1346-8138.15567
18. Öksüm Solak E, Baran Ketencioglu B, Aslaner H, et al. Cutaneous symptoms of patients diagnosed with COVID-19 in one province: a cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):e105-e106. doi:10.1111/jdv.16904
19. Gaspari V, Orioni G, Misciali C, Viviani F, Zengarini C. COVID-19 skin eruptions: incidence in hospitalized patients in Bologna. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):512-513. doi:10.1111/ijd.15509
20. Tamaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):e306-e307. doi:10.1111/jdv.16530
21. Tamai M, Maekawa A, Goto N, et al. Three cases of COVID-19 patients presenting with erythema. *J Dermatol*. 2020;47(10):1175-1178. doi:10.1111/1346-8138.15532
22. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):674-675. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.073
23. Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):946-952. doi:10.1016/j.jaad.2020.12.046
24. Méndez Maestro I, Peña Merino L, Udondo González Del Tánago B, 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(11):1353-1357. doi:10.1111/ijd.15180



25. Rajan M B, Kumar-M P, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59(11):1358-1370. doi:10.1111/ijd.15154
26. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaedi M, Vahidnezhad H, Dadashi M, Nasiri MJ. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:634208. Published 2021 Feb 16. doi:10.3389/fmed.2021.634208
27. Avancini J, Miyamoto D, Arnone M, 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(1):e67. doi:10.1016/j.jaad.2020.09.030
28. Gisondi P, Di Leo S, Bellinato F, Cazzaniga S, Piaserico S, Naldi L. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review [published online ahead of print, 2021 Apr 2]. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;1-11. doi:10.1007/s13555-021-00526-8
29. Jindal R, Chauhan P. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: A systematic review. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(9):4563-4569. Published 2020 Sep 30. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_872_20.
30. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):e61-e63. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.093
31. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e291- e293. doi:10.1111/jdv.16526
32. Visconti A, Bataille V, Rossi N, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2021 Jan 14]. *Br J Dermatol.* 2021;10.1111/bjd.19807. doi:10.1111/bjd.19807
33. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, 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.
34. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2020;9(12):449. Published 2020 Dec 5. doi:10.3390/biology9120449
35. Strom MA, Trager MH, Timmerman D, et al. Cutaneous findings in hospitalized and critically ill patients with COVID-19: A case series of 15 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):510-511. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.01
36. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-77. doi:10.1111/bjd.19163
37. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):418-450. doi:10.1111/ijd.15168
38. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, 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(4):1118-1129. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.1016
39. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1356-1363. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.023
40. Abadías-Granado I, Navarro-Bielsa A, Morales-Callaghan AM, et al. COVID-19-associated cutaneous manifestations: does human herpesvirus 6 play an aetiological role? [published online ahead of print, 2021 Jan 8]. *Br J Dermatol.* 2021;10.1111/bjd.19806. doi:10.1111/bjd.19806
41. Sugawara-Mikami M, Ishii N, Yamazaki M, et al. Skin manifestations of suspected COVID-19: complications of the disease or reactivation of latent viral infections? [published online ahead of print, 2021 Mar 26]. *JAAD Case Rep.* 2021;10.1016/j.jdc.2021.03.032. doi:10.1016/j.jdc.2021.03.032
42. 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?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e561-e563. doi:10.1111/jdv.16709.
43. Fattori A, Cribier B, Chenard MP, Mitcov M, Mayeur S, Weingertner N. Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings. *Hum Pathol.* 2021;107:39-45. doi:10.1016/j.humpath.2020.10.011
44. Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM, et al. Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med.* 2020;9(10):3261. Published 2020 Oct 12. doi:10.3390/jcm9103261
45. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e460-e464. doi:10.1111/jdv.16631
46. López-Robles J, de la Hera I, Pardo-Sánchez J, Ruiz-Martínez J, Cutillas-Marco E. Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):891-892. doi:10.1111/ced.14275
47. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):486-492. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.109
48. Hubiche T, Phan A, Leducq S, et al. Acute acral eruptions in children during the COVID-19 pandemic: Characteristics of 103 children and their family clusters [published online ahead of print, 2021 Jan 9]. *Ann Dermatol Venereol.* 2021;S0151- 9638(21)00005-3. doi:10.1016/j.andr.2020.11.005

49. Castelo-Soccio L, Lara-Corralles I, Paller AS, 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) [published online ahead of print, 2021 Mar 20]. *Pediatr Dermatol.* 2021;10.1111/pde.14566. doi:10.1111/pde.14566
50. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):406-411. doi:10.1111/pde.14215
51. Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):870-875. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.145
52. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, 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):2620-2629. doi:10.1111/jdv.16682
53. Baeck M, Peeters C, Herman A. Chilblains and COVID-19: further evidence against a causal association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e2-e3. doi:10.1111/jdv.16901
54. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):866-874. doi:10.1111/bjd.19377
55. Rouanet J, Lang E, Beltzung F, et al. Recent outbreak of chilblain-like lesions is not directly related to SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e689-e692. doi:10.1111/jdv.16776
56. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020;156(9):992-997. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2340
57. Balestri R, Magnano M, Rizzoli L, Rech G. Do we have serological evidences that chilblain-like lesions are related to SARS-CoV-2? A review of the literature. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14229. doi:10.1111/dth.14229
58. Stavert R, Meydani-Korb A, de Leon D, Osgood R, Blau J, Luu T. Evaluation of SARS-CoV-2 antibodies in 24 patients presenting with chilblains-like lesions during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1753-1755. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.049
59. Baeck M, Hoton D, Marot L, Herman A. Chilblains and COVID-19: why SARS-CoV-2 endothelial infection is questioned. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1152-1153. doi:10.1111/bjd.19489
60. Baeck M, Herman A. COVID toes: where do we stand with the current evidence?. *Int J Infect Dis.* 2021;102:53-55. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.021
61. Vázquez-Osorio I, Rocamonde L, Treviño-Castellano M, Vázquez-Veiga H, Ginarte M. Pseudo-chilblain lesions and COVID-19: a controversial relationship [published online ahead of print, 2021 Feb 9]. *Int J Dermatol.* 2021;10.1111/ijd.15422. doi:10.1111/ijd.15422
62. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e244-e245. doi:10.1111/jdv.16472
63. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):498-499. Published 2020 Apr 29. doi:10.1016/j.jdc.2020.04.026
64. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e300-e301. doi:10.1111/jdv.16523
65. Fida M, Mala R, Pupo L, Dibra A, Nasto K. Case report: SARS-CoV-2-induced urticaria or just a concomitance?. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14250. doi:10.1111/dth.14250
66. Abasaed Elhag SA, Ibrahim H, Abdelhadi S. Angioedema and urticaria in a COVID-19 patient: A case report and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2020;6(10):1091-1094. doi:10.1016/j.jdc.2020.07.042
67. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e459-e460. doi:10.1111/jdv.16618
68. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14290. doi:10.1111/dth.14290
69. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280-285. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.044
70. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):872-875. doi:10.1111/ced.14277
71. 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. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):184-185. doi:10.1111/bjd.19564
72. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14578. doi:10.1111/dth.14578
73. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, et al. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):122-124. doi:10.1111/ijd.15313
74. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, et al. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):e181-e183. doi:10.1111/jdv.17045



75. Cline A, Jacobs AK, Fonseca M, et al. Race, Ethnicity and Comorbidities are Critical Factors in the Diagnosis of Telogen Effluvium During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *J Am Acad Dermatol*. 2021;S0190-9622(21)00667-8. doi:10.1016/j.jaad.2021.03.099
76. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e362-e363. doi:10.1111/jdv.16589
77. Camprodon Gómez M, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá MJ. Leucocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2 PCR in skin biopsy. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e238039. Published 2020 Oct 29. doi:10.1136/bcr-2020-238039
78. Suso AS, Mon C, Oñate Alonso I, et al. IgA Vasculitis With Nephritis (Henoch-Schönlein Purpura) in a COVID-19 Patient. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):2074-2078. doi:10.1016/j.ekir.2020.08.016
79. Bressler MY, Pathak N, Cervellione K, et al. New Onset Granulomatosis with Polyangiitis Associated with COVID-19. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:8877292. Published 2021 Jan 13. doi:10.1155/2021/8877292
80. Hashizume H, Sano Y, Furukawa S, Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):e557-e559. doi:10.1111/jdv.16705
81. Wollina U. Schamberg-like purpuric eruptions and tonsillitis in mild COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13766. doi:10.1111/dth.13766
82. Khan IA, Karmakar S, Chakraborty U, Sil A, Chandra A. Purpura fulminans as the presenting manifestation of COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 9]. *Postgrad Med J*. 2021;postgradmedj-2020-139202. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139202
83. Pezzarossa E, Ungari M, Caresana G, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) in 12 Patients Treated for SARS-CoV-2 Positive Pneumonia. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(5):342-348. doi:10.1097/DAD.0000000000001819
84. Tanaka A, Isei M, Kikuzawa C, et al. Development of toxic epidermal necrolysis in a coronavirus disease 2019 patient with recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA. *J Dermatol*. 2021;48(3):e144-e145. doi:10.1111/1346-8138.15753
85. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Muñoz-Aceituno E, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. SDRIFE-like rash associated with COVID-19, clinicopathological correlation. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):88-89. doi:10.1111/ajd.13444
86. Neri I, Guglielmo A, Viridi A, Gaspari V, Starace M, Piraccini BM. The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e663-e665. doi:10.1111/jdv.16747
87. Nofal A, Fawzy MM, Sharaf El Deen SM, El-Hawary EE. Herpes zoster ophthalmicus in COVID-19 patients. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1545-1546. doi:10.1111/ijd.15240
88. Boix-Vilanova J, Gracia-Darder I, Saus C, et al. Grover-like skin eruption: another cutaneous manifestation in a COVID-19 patient. *Int J Dermatol*. 2020;59(10):1290-1292. doi:10.1111/ijd.15104
89. Taşlıdere B, Mehmetaj L, Özcan AB, Gülen B, Taşlıdere N. Melkersson-Rosenthal Syndrome Induced by COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;41:262.e5-262.e7. doi:10.1016/j.ajem.2020.08.018
90. Sipfle DO N, Bridwell Md RE, Roper DO J. Erythema nodosum-like rash in a COVID-19 patient: A case report. *Am J Emerg Med*. 2021;40:227.e1-227.e2. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.063
91. Behbahani S, Baltz JO, Droms R, et al. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):915-917. doi:10.1016/j.jdc.2020.07.026
92. Brin C, Sohler P, L'honneur AS, et al. An Isolated Peculiar Gianotti-Crosti Rash in the Course of a COVID-19 Episode. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(16):adv00276. Published 2020 Sep 30. doi:10.2340/00015555-3641
93. Alpalhão M, Gaibino N, Filipe P. Seborrheic dermatitis in COVID-19: a case report. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1543-1544. doi:10.1111/ijd.15256
94. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ballester A. Annular lichen planus associated with coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19). *Int J Dermatol*. 2021;60(2):246-247. doi:10.1111/ijd.15338
95. Montinari M, Atzori L, Valdevit S, Rongioletti F. Erythema annulare centrifugum with anosmia and ageusia in a SARS-CoV-2 exposed patient successfully treated with doxycycline. *Int J Dermatol*. 2021;60(3):384-386. doi:10.1111/ijd.15356
96. Monte-Serrano J, García-Gil MF, García-García M, Casas-Flecha I, Matovelle-Ochoa C, Ara-Martín M. Granuloma annulare triggered by SARS-CoV-2 infection: Immunohistochemical staining [published online ahead of print, 2021 Feb 17]. *Dermatol Ther*. 2021:e14897. doi:10.1111/dth.14897
97. Flvenson D. COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2021;60(1):127. doi:10.1111/ijd.15317
98. Larrondo J, Cabrera R, Gosch M, Larrondo F, Aylwin M, Castro A. Papular-purpuric exanthem in a COVID-19 patient: clinical and dermoscopic description. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):e570-e572. doi:10.1111/jdv.16732
99. Fabbrocini G, Vastarella M, Nappa P, et al. A new dermoscopic pattern for chilblain-COVID-19-like skin lesions in adolescents. *JAAD Case Rep*. 2020;6(12):1271-1274. doi:10.1016/j.jdc.2020.09.024
100. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):308-309. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.032



101. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680-682. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.079
102. Goren A, Wambier CG, Herrera S, et al. Anti-androgens may protect against severe COVID-19 outcomes: results from a prospective cohort study of 77 hospitalized men. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e13-e15. doi:10.1111/jdv.16953
103. Cadegiani FA, Lim RK, Goren A, et al. Clinical symptoms of hyperandrogenic women diagnosed with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e101-e104. doi:10.1111/jdv.17004
104. McCoy J, Cadegiani FA, Wambier CG, et al. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):e243-e246. doi:10.1111/jdv.17021