

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Juliana Cesconetto
Lara Calhau Rebouças
Lorena Rodrigues Dias Martins Silva
Príncia Christino de Abreu Carvalho**

**ACRO-ISQUEMIA RELACIONADA A COVID-19:
revisão de literatura**

IPATINGA

2022

Juliana Cesconetto
Lara Calhau Rebouças
Lorena Rodrigues Dias Martins Silva
Príncia Christino de Abreu Carvalho

**ACRO-ISQUEMIA RELACIONADA A COVID-19:
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a UNIVAÇO
- União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito
parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientadora: Dra. Marcelle Souza Alves da Silva

IPATINGA

2022

ACRO-ISQUEMIA RELACIONADA A COVID-19

Juliana Cesconetto¹; Lara Calhau Rebouças¹, Lorena Rodrigues Dias Martins Silva¹;
Príncia Christino de Abreu Carvalho¹; **Marcelle Souza Alves da Silva²**

1. Acadêmicas do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2), também denominado como COVID-19, ocorre na maioria dos casos por meio de secreção respiratória contaminada, de forma horizontal, e tem um período de incubação médio de cinco a seis dias, sendo o diagnóstico feito principalmente por RT-PCR. Por ser uma doença relativamente nova, sua descrição inicialmente foi limitada. O acometimento sistêmico, de pior prognóstico, foi relatado com o avanço dos estudos. Em relação ao comprometimento cutâneo na COVID-19, tem-se destacado a acro-isquemia aguda, que acomete prioritariamente pacientes jovens e se caracteriza pelo surgimento de cianose, bolhas hemorrágicas e gangrena seca dos dedos das mãos e dos pés. Esse evento está correlacionado ao dano microvascular trombótico associado à deposição de proteínas, específicas da SARS-CoV-2. **Objetivo:** descrever sobre a relação e fisiopatologia existente entre acro-isquemia e pacientes acometidos com a COVID-19. **Método:** trata-se de uma pesquisa do tipo revisão descritiva de literatura. O caminho metodológico foi fundamentado em leituras exploratórias, abordando livros, monografia, dissertações de mestrado, teses de doutorado e artigos científicos encontrados em plataformas digitais com enfoque na área médica, como: SciELO, PubMed, MEDLINE e LILACS. **Desenvolvimento:** A acro-isquemia é um tipo de manifestação tromboembólica devido à SARS-CoV-2. Sua fisiopatologia é multifatorial, podendo ser relacionada à inflamação provocada pelo vírus, à tríade de Virchow, ou até mesmo à desordem endotelial que está fortemente relacionada à trombose. Sua etiologia pode ser atribuída a diversos fatores e o diagnóstico pode ser feito através de exames laboratoriais correlacionados com a clínica. **Conclusão:** Por ser uma doença relativamente nova com poucos relatos e estudos, ainda existem perguntas não respondidas entre a COVID-19 e a acro-isquemia. Diante do exposto, a realização de novos estudos com maior qualidade metodológica se mostra necessário para a veracidade e aplicabilidade dos achados devido ao alto fluxo de informações novas sobre o tema, além da adequação e interpretação dos resultados de forma coerente.

Palavras-chave: acro-isquemia , covid-19, chilblains.

Introdução

O novo coronavírus, denominado 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' (SARS-CoV-2) foi descrito pela primeira vez em dezembro de 2019, na China, onde posteriormente recebeu o nome de COVID-19. Tendo o seu genoma inscrito em uma única fita simples de ácido ribonucleico (RNA), sua patogênese pode ser explicada pela presença de algumas proteínas na superfície do vírus como promotoras de sua entrada nas células hospedeiras (VIEIRA *et al.*, 2020; WEI-JIE GUAN *et al.*, 2020).

Em sua maioria, a doença é transmitida de modo horizontal por meio de secreções respiratórias contaminadas. Contudo, a possibilidade de transmissão por via oral-fecal, vertical e sexual não pode ser descartada. O período de incubação da doença varia de dois a quatorze dias, com média de cinco a seis dias e sua detecção se faz por meio do RT-PCR, padrão ouro no diagnóstico da doença, capaz de realizar a detecção viral de pacientes em fase aguda (KHATTAB *et al.*, 2021; XAVIER *et al.*, 2020).

Inicialmente, a doença foi descrita como uma patologia de caráter infeccioso do sistema respiratório, podendo se comportar de forma assintomática ou sintomática tendo como principal sintomatologia febre, cansaço, cefaleia, mialgia, tosse seca, ageusia, anosmia e odinofagia, sendo em sua maioria casos leves. Contudo, posteriormente, casos mais graves com manifestações sistêmicas foram relatados, atingindo múltiplos órgãos ocasionando maiores complicações e pior prognóstico (GISONDI *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020).

Nesse cenário, diferentes manifestações dermatológicas vêm sendo descritas, muitas das quais não são exclusivas da COVID-19, porém quando associadas ao quadro clínico do paciente, auxiliam no diagnóstico diferencial da doença (BALESTRI *et al.*, 2020; KHALILI *et al.*, 2021; RELVAS *et al.*, 2020).

Inicialmente, quando a doença ainda estava contida no continente asiático, estudos chineses demonstraram baixa incidência de manifestações dermatológicas relacionadas à COVID-19 - apenas 0,2% dos 1.099 casos confirmados em Wuhan. Com a ascensão da doença para o continente europeu e posteriormente americano, houve significativo aumento do número de casos registrados com associação à alterações cutâneas. (RELVAS *et al.*, 2020).

Lesões cutâneas mais específicas parecem ser causadas pelo efeito citopático dos vírus, pois tanto as proteínas virais quanto os receptores de invasão celular são

expressos na pele. Demais lesões podem representar o resultado de uma resposta imune excessiva à infecção (GUAN *et al.*, 2020).

Em relação às principais manifestações dermatológicas, foram descritas erupções relacionadas a drogas, urticária e vesículas semelhantes à varicela. Ademais, destacam-se as lesões cutâneas referidas como acro-isquemia aguda, que têm sido relatadas como sinal de infecção pela COVID-19 e possuem uma implicação prognóstica negativa na evolução do vírus (ELMAS *et al.*, 2020).

As lesões de acro-isquemia têm sido descritas por ocorrer de forma predominante em pacientes mais jovens e emergir tardiamente no curso da doença. As lesões cutâneas podem ser descritas pelo surgimento de cianose, bolhas hemorrágicas e gangrena seca dos dedos das mãos e dos pés decorrentes de um quadro de coagulação intravascular disseminada (CID) e de hipercoagulabilidade. Esse tipo de lesão foi inicialmente encontrada em pacientes com a forma grave da COVID-19. A partir disso, foi possível estabelecer uma relação preliminar entre a infecção e a ocorrência deste evento (RELVAS *et al.*, 2020).

Este tipo de ocorrência dermatológica possivelmente advém de uma desregulação do sistema imunitário, com respostas de interferon do tipo I diminuídas e ativação do complemento, originando lesão microvascular e estados pró-coagulantes, associando-se a prognósticos ruins. Logo, a identificação rápida e precisa de manifestações cutâneas relevantes pode desempenhar um papel importante no diagnóstico e manejo precoce (MARCHETTI *et al.*, 2020).

Métodos

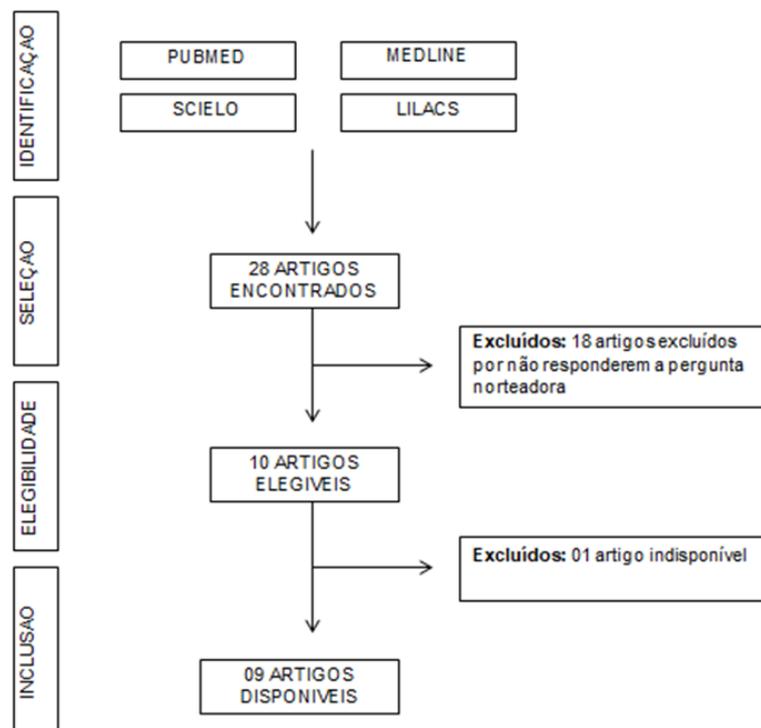
Este estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com o objetivo de apresentar quais publicações científicas relevantes, abordam a seguinte questão norteadora: “Qual a relação entre acro-isquemia e a COVID-19?”.

O caminho metodológico foi fundamentado em leituras exploratórias, abordando livros, monografias, dissertações de mestrado, teses de doutorado e artigos científicos encontrados em plataformas digitais com enfoque na área médica, como: SciELO, PubMed, MEDLINE e LILACS, sendo que ao final, foram utilizados apenas artigos de bases de dados.

Os descritores foram pesquisados no idioma inglês advindos do Medical Subject Headings (MeSH): “acro-isquemia”, “coronavírus”, “chilblains”, usando o conectivo booleano “AND” para realizar o cruzamento das palavras-chave, além de métodos de inclusão, sendo artigos publicados no período de 2020 a 2022 e Qualis superiores a B4.

De acordo com o fluxograma que representa a seleção dos artigos (Figura 1), foram excluídos os artigos que não responderam à questão norteadora e não estavam disponíveis. Para a seleção das publicações incluídas no estudo, foram utilizadas as recomendações PRISMA.

FIGURA 1 - Fluxograma do processo de seleção de trabalhos para Revisão.



Desenvolvimento

A acro-isquemia é um tipo de manifestação tromboembólica devido à COVID-19. Esta por sua vez se evidencia pela presença de lesões vasomotoras em extremidades caracterizadas por cianose, gangrena seca, bolhas hemorrágicas e isquemia aguda distal em mãos e pés resultantes de um quadro de hipercoagulabilidade (BRANCACCIO *et al.*, 2021; DA SILVA *et al.*, 2020; RELVAS *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da lesão acro-isquêmica em pacientes com COVID-19 é provavelmente multifatorial e difícil de ser estabelecida. As características observadas em pacientes com COVID-19 mostram sinais que lembram a tríade de Virchow (fluxo sanguíneo alterado, anormalidades na função plaquetária e endotélio vascular) que levariam a trombooses venosas e arteriais ou, até mesmo, uma tromboangeíte obliterante mais rápida (DEL PORTILLO *et al.*, 2020; ALONSO *et al.*, 2020).

Outro possível mecanismo relacionado à fisiopatologia da doença é a inflamação causada pelo vírus, que também está ativamente associada à trombose, no qual, a hipercoagulação associada a COVID-19 pode ser explicada pela presença de citocinas pró-inflamatórias moduladoras da ativação da coagulação, pelo aumento da geração de trombina e redução da fibrinólise endógena. Tal reação inflamatória inadequada é responsável pelo avanço da coagulação associada a COVID-19, com aumento do dímero-D, podendo ser associado a um prognóstico ruim (RIVAS-POLLMAR *et al.*, 2020).

Além disso, a desordem endotelial pode desencadear um fator adicional no processo de coagulação. Em um ambiente em homeostase, as células endoteliais são capazes de proporcionar um ambiente antitrombótico ao expressarem inibidores de coagulação e enzimas que geram lise de coágulos sanguíneos. Assim, o processo inflamatório associado a uma resposta imune exacerbada resultará em lesão endotelial. Desse modo, o rompimento da barreira trombo-protetora do endotélio vascular pode explicar em parte, os episódios de coagulopatia descritos em pacientes com a doença, de forma que o processo de hipercoagulabilidade resultará em isquemia de extremidades (CAPPEL *et al.*, 2021; SMADJA *et al.*, 2020; TEUWEN *et al.*, 2020).

Ainda, a função irregular das células endoteliais também é responsável pela geração em excesso de trombina e pelo desligamento da fibrinólise, predispondo o estado hipercoagulável da infecção (TANG *et al.*, 2020; TEUWEN *et al.*, 2020). Por fim, cabe-se ressaltar que a hipóxia encontrada nos pacientes com COVID-19 em estado grave, pode estimular a trombose não apenas elevando a viscosidade do sangue, mas

por meio de uma sinalização dependente do fator de transcrição induzível por hipóxia (TANG *et al.*, 2020).

Em relação à sua etiologia, esta pode ser atribuída a diversos fatores, como a tempestade de citocinas mediante a infecção pelo vírus, a hiperatividade do sistema imune com reações de hipersensibilidade, fatores genéticos ou ainda, a imobilização do paciente internado em UTI. Assim, como forma compensatória, o organismo do paciente entra em estado de hipercoagulação, podendo cursar com eventos trombóticos gerando uma isquemia de extremidades e consequentes danos teciduais e vasculares (FARAJZADEH *et al.*, 2021; GAWAZ; GUENOVA, 2021; SUAREZ-VALLE *et al.*, 2020).

De acordo com o estudo feito por Alonso *et al.* (2020) foi observado que a incidência de acro-isquemia é maior em pacientes internados na UTI, sendo observado diferentes padrões clínicos de acro-isquemia como manifestações tardias da infecção pela COVID-19. Os quatro padrões observados foram:

1. Fenômeno de Raynaud atípico: caracterizado por perda da coloração do tecido, sem relação com exposição ao frio, com incidência maior em pacientes ambulatoriais com média de idade de 45 anos, raça caucasiana e sexo feminino.
2. Isquemia microcirculatória grave com pulso preservado: trata-se de lesões púrpuricas que não se limitam aos dedos dos pés e das mãos, sendo mais comum em idosos com média de 78 anos, raça caucasiana e sexo masculino, hospitalizados de prognóstico favorável, porém com resolução demorada.
3. Gangrena seca com arteriosclerose obliterante: a deficiência de perfusão tecidual cursa com ausência dos pulsos distais e gangrena de extremidades, ocorrendo em pacientes com média de 70 anos, raça caucasiana, sexo masculino, com maiores comorbidades e internados em UTI.
4. Pseudo-pérmio: se assemelha com frieiras, foi mais comum em pacientes ambulatoriais, com média de 44 anos, raça caucasiana e sexo masculino. Tais lesões são variadas, podendo ser múltiplas, com tamanhos menores ou maiores ao nível metacarpofalangeano, apresentando-se no início com cor púrpura-avermelhada ou azulada e, posteriormente, tornando-se uma lesão bolhosa, sendo que em alguns casos além dos dedos, pode ser encontrado acometimento em regiões plantares e calcâneas.

Tais fenômenos, em sua maioria, tinham seu primeiro episódio dez dias após a infecção, segundo episódio de quatro a cinco dias após o primeiro episódio, e o último de

nove a dez dias após o segundo episódio, sendo que tais manifestações alternavam entre as extremidades dos membros superiores e inferiores (ALONSO *et al.*, 2020; LADHA *et al.*, 2020).

Ademais, o diagnóstico deve ser realizado pela confirmação do exame de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) de swab nasofaríngeo, associado a manifestações cutâneas vasculares de eventos tromboembólicos.

Além disso, achados laboratoriais, como aumento de dímero-D, proteína C reativa, produtos de degradação de fibrinogênio, tempo de protrombina prolongado e citocinas pró-inflamatórias são indicadores da doença (MUNGMUNG PUNTIPANTIP; WIWANITKIT, 2020; WOLLINA *et al.*, 2020). O Doppler venoso e arterial, como exame complementar, também pode ser útil para identificação de alterações relacionadas à perfusão vascular (ALONSO *et al.*, 2020)

Por fim, cabe ressaltar que as afecções dermatológicas citadas não são exclusividade da COVID-19. No entanto, sua presença pode ajudar no diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 de forma que pacientes com tais manifestações cutâneas durante a pandemia da COVID-19, mesmo sem sintomas respiratórios, devem ser investigados mais detalhadamente (RELVAS *et al.*, 2021; SABIO *et al.*, 2020).

Em relação aos estudos, dentre os 10 estudos selecionados para a escrita desta revisão de literatura, nove traziam em seu conteúdo descrições sobre as manifestações cutâneas decorrentes da acro-isquemia associada a COVID-19. Os nove artigos foram ordenados por título, fonte, DOI e manifestação cutânea (Quadro 1).

Quadro 1- Identificação de estudos selecionados

ESTUDO (N)	TÍTULO	FONTE	DOI	MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA
1	Acro-isquemia associada a COVID 19	SABIO, R.; GIACCAGLIA, G.; VALDEZ, P. 2020	DOI: 10.18004 / rvspmi / 2312-3893 / 2020.07.02.105	-Lesões eritematosas violáceas -Lesões máculo-eritematosas circulares de alguns milímetros

2	Approach to Chilblains During the COVID-19 Pandemic	LADHA, M.A.; LUCA, N.; CONSTANTINESCU, C.; NAERT, K.; RAMIEN, M.L. 2020	DOI: 10.1177/1203475420937978	<ul style="list-style-type: none"> -Erupção cutânea eritematosa -Vesículas semelhantes a varicela -Lesões maculopapular -Lesões urticariformes -Lesões vesicobolhosas -Frieiras -Áreas de necrose
3	COVID-19 and Cutaneous manifestations	MUNGMUNGPU NTIPANTIP, R.; WIWANITKIT, V.2020	DOI: 10.1111/jdv.16483	<ul style="list-style-type: none"> -Lesão eritematosa -Acro-isquemia
4	Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19: A narrative Review	RELVAS, M.; CALVÃO, J.; OLIVEIRA, R.; CARDOSO, J.C.; GONÇALO, M. 2021	DOI: 10.20344/amp.14574	<ul style="list-style-type: none"> -Erupções eritematosas/ maculopapulares -Erupções urticariformes -Erupções papulovesiculares -Erupções purpúricas/ petequiais -Lesões tipo perniose -Lesões livedóides/ acroisquêmicas

5	Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature	ELMAS, Ö.F.; DEMIRBAŞ, A.; ÖZYURT, K.; ATASOY, M.; TÜRSEN, Ü. 2020	DOI: 10.1111/dth.1369 6	<ul style="list-style-type: none"> -Lesões urticariformes -Lesões maculopapulares -Lesões trombótico-isquêmicas -Lesões purpúricas
6	Incidence, Characteristics, Laboratory Findings and Outcomes in Acro-Ischemia in COVID-19 Patients	ALONSO M.N.; MATA-FORTE, T.; GARCÍA-LEÓN, N.; VULLO, P.A.; RAMÍREZ-OLIVENCIA, G.; ESTEBANEZ, M. et al. 2020	DOI: 10.2147/VHRM.S 276530	<ul style="list-style-type: none"> -Lesão bolhosa purpura-avermelhada -Lesão homocrômica quando exposto ao frio (Fenômeno de Raynaud) -Gangrena
7	Le lesioni acro-ischemiche nei bambini-adolescenti in tempi di COVID-19: dal micro-ambiente da clausura all'interferone	MARCHETTI, F.; GUIDUCCI, C.; BIGUCCI, B.; IACONO, A.; CALDERONI, O.; SORCI M.R., et al.2020	DOI: 10.1701 / 3421.34060	<ul style="list-style-type: none"> -Eritema acral -Lesões bolhosas -Lesão purpúrica -Eritema pérmio

8	Microvascular Skin Manifestations Caused by COVID-19	GAWAZ, A.; GUENOVA, E. 2021	DOI: 10.1055/a-1581-6 899	<ul style="list-style-type: none"> -Púrpura Acral (Lesões Tipo Pernio) -Fenômeno de Raynaud -Lesões reticulares incluindo lesões livedoides e púrpura retiforme -Isquemia acral verdadeira com gangrena seca -Vasculite cutânea de pequenos vasos -Lesões estreladas violáceas
9	Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: A scoping review	FARAJZADEH, S.; MARYAM, K.; SHAKIBA, D.; SHARAREH, B.; MAHDI, F.; BAHAREH, A-N.; et al. 2021	DOI: 10.1111/dth.1515 7	<ul style="list-style-type: none"> -Eritema acral multiforme com descamação -Erupção papulovesicular acral -Lesão urticariforme acral -Púrpura não inflamatória acral e necrose -Lesão semelhante a frieiras (pseudo-pérnio) -Vasculite acral -Sinal de unha em meia-lua vermelha

Conclusão

O presente trabalho possibilitou a identificação de uma nova manifestação clínica da infecção pela COVID-19. Por se tratar de uma doença relativamente nova, poucos

relatos e estudos sobre a acro-isquemia e a COVID-19 estão disponíveis na literatura, deixando ainda lacunas não respondidas entre a correlação dessas duas entidades.

Devido ao alto fluxo de informações novas, faz-se necessário uma constante atualização sobre o tema com adequação da interpretação dos resultados à realidade científica atual.

Novos estudos, com maior qualidade metodológica, mostram-se necessários para assegurar a veracidade e aplicabilidade dos achados.

Agradecimentos

Agradecemos primeiramente a Deus por nos ter dado saúde e força para superarmos mais essa batalha. A UNIVAÇO, e seu corpo docente por nos ter proporcionado conhecimentos gerais e suporte.

O nosso agradecimento em especial a nossa professora orientadora Marcelle pelo empenho dedicado, apoio e confiança.

Aos nossos pais e amigos pelo amor e compreensão diante das dificuldades enfrentadas, e também a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação.

ACROISCHEMIA RELATED TO COVID-19

Abstract

Introduction: the transmission of the new coronavirus (SARS-CoV-2), also known as COVID-19, occurs in most cases through contaminated respiratory secretions, horizontally, and has an average incubation period of five to six years. days, the diagnosis being made mainly by RT-PCR. As it is a relatively new disease, its description was initially limited. Systemic involvement, with a worse prognosis, was reported as studies progressed. In relation to cutaneous involvement in COVID-19, acute acroischemia has been highlighted, which primarily affects young patients and is characterized by the appearance of cyanosis, hemorrhagic blisters and dry gangrene of the fingers and toes. This event is correlated with thrombotic microvascular damage associated with protein deposition, specific to SARS-CoV-2. **Objective:** to describe the relationship between acro-ischemia and patients affected by COVID-19 and pathophysiology. **Method:** this is a descriptive literature review. The methodological path was based on exploratory readings, covering books, monographs, master's dissertations, doctoral theses and scientific articles found on digital platforms with a focus on the medical area, such as: SciELO, PubMed, MEDLINE and LILACS. **Development:** Acroischemia is a type of thromboembolic manifestation due to SARS-CoV-2. Its pathophysiology is multifactorial, and may be related to inflammation caused by the virus, Virchow's triad, or even the endothelial disorder that is strongly related to thrombosis. Its etiology can be attributed to several factors and the diagnosis can be made through laboratory tests correlated with the clinic. **Conclusion:** As it is a relatively new disease with few reports and studies, there are still unanswered questions between COVID-19 and acroischemia. In view of this, the need for new studies with higher methodological quality is necessary for the veracity and applicability of the findings due to the high flow of new information on the subject, in addition to the adequacy and interpretation of the results in a coherent way.

Keywords: acro-ischemia, covid-19, chilblains.

Referências

- ALONSO M.N.; MATA-FORTE, T.; GARCÍA-LEÓN, N.; VULLO, P.A.; RAMÍREZ-OLIVENCIA, G.; ESTEBANEZ, M. et al. Incidence, Characteristics, Laboratory Findings and Outcomes in Acro-Ischemia in COVID-19 Patients. **Vasc Health Risk Manag**, v.16, p.467-478, 2020. Disponível em: <https://www.dovepress.com/incidence-characteristics-laboratory-findings-and-outcomes-in-acro-isc-peer-reviewed-fulltext-article-VHRM#> . Acesso em: 21 de abril de 2022.
- 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**, v. 33, 5ed, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844512/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.
- BRANCACCIO, G.; GUSSETTI, N.; SASSET, L.; ALAIBAC, M.; TARANTELLA, 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. **Pathog Glob Health**, v.115, p.483-486, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729097/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.
- CAPPEL, M. A.; CAPPEL, J. A.; WETTER, D. A. Pernio (Chilblains), SARS-CoV-2, and COVID Toes Unified Through Cutaneous and Systemic Mechanisms. **Mayo Clin Proc**, v. 96, 4ed, p.989-1005, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714595/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.
- DA SILVA, W. M.; DA SILVA, M. E.; SILVA, W. B. S.; DOS SANTOS, J. A.; GOMES, M. C.; ALBUQUERQUE, J. L. et al. Caracterização das alterações cutâneas provocadas pelo novo Coronavírus SARS-CoV-2: uma revisão das novas evidências. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.12, 9ed, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4118>. Acesso em: 21 de abril de 2022.
- DEL PORTILLO, E. G.; PÉREZ-ROMASANTA, L. A. Pulmonary embolism and acro-ischemia in a lung cancer patient with COVID-19. **Med Clin**, v. 155, 5ed, p. 226-227, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984541/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.
- ELMAS, Ö.F.; DEMIRBAŞ, A.; ÖZYURT, K.; ATASOY, M.; TÜRSÉN, Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. **Dermatol Ther**, v.33(4), 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458546/> . Acesso em: 21 de abril de 2022.
- FARAJZADEH, S.; MARYAM, K.; SHAKIBA, D.; SHARAREH, B.; MAHDI, F.; BAHAREH, A-N.; et al. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: A scoping review. **Dermatologic Therapy**, v.34, 6ed, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15157>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

GAWAZ, A.; GUENOVA, E. Microvascular Skin Manifestations Caused by COVID-19. **Hamostaseologie**, v. 41, 5ed, p.387-396, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695855/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

GISONDI, P.; PIASERICO, S.; BORDIN, C.; ALAIBAC, M.; GIROLOMONI, G.; NALDI, L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.34, 11ed, p. 2499-2504, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585074/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

GUAN, W. J; NI, Z. Y.; HU, Y; LIANG, W. H.; OU, C. Q.; HE, J. X. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med**, v.382, 18ed, p.1708-1720, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

KHALILI, M.; IRANMANESH, B.; MOHAMMADI, S.; AFLATOONIAN, M. Cutaneous and histopathological features of coronavirus disease 2019 in pediatrics: A review article. **Dermatol Ther**, v. 34, 1ed, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210417/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

KHATTAB, K.; KEMPA, A. T.; ATAS, R.; ASANI, H.; EHAB, A. Peripheral ischemic limb necrosis (Acro-ischemia) associated with severe COVID-19 patients (COVID-19 limbs): A report of three cases. **Lung India**, v. 38, p.58-60, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686981/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

LADHA, M.A.; LUCA, N.; CONSTANTINESCU, C.; NAERT, K.; RAMIEN, M.L. Approach to Chilblains During the COVID-19 Pandemic. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v.24, 5ed, p.504-517, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1203475420937978> . Acesso em: 21 de abril de 2022.

MARCHETTI, F.; GUIDUCCI, C.; BIGUCCI, B.; IACONO, A.; CALDERONI, O.; SORCI M.R., *et al.* Le lesioni acro-ischemiche nei bambini-adolescenti in tempi di CoViD-19: dal micro-ambiente da clausura all'interferone [Acro-ischemic injuries in children-adolescents during CoViD-19 pandemic: from lifestyle changes due to lockdown to interferone.]. **Recenti Progressi in Medicina**, v.111, 9ed, 2020. Disponível em: <https://www.recentiproggressi.it/archivio/3421/articoli/34060/> . Acesso em: 21 de abril de 2022.

MUNGMUNG PUNTIPANTIP, R.; WIWANITKIT, V. COVID-19 and Cutaneous manifestations. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.34, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294271/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

RELVAS, M.; CALVÃO, J.; OLIVEIRA, R.; CARDOSO, J.C.; GONÇALO, M.; Manifestações Cutâneas Associadas a COVID-19: Uma Revisão de Narrativa. **Acta Médica Portuguesa**, v.34, 2ed, p.128-136, 2021. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14574> . Acesso em: 21 de abril de 2022.

RIVAS-POLLMAR, M.I.; ÁLVAREZ-ROMÁN, M.T.; BUTTA-COLL, N.V.; MARTÍN SALCES, M.; GARCÍA-BARCENILLA, S.; JIMÉNEZ-YUSTE, V. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. **J Thromb Haemost**, v.18(9), p.2202-2204, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526092/>. Acesso em: 29 de Abril de 2022.

SABIO, R.; GIACCAGLIA, G.; VALDEZ, P. Acro-isquemia associada a COVID 19. **Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna**, v.7, 2 ed, p. 105-108, 2020. Disponível em: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v7n2/2312-3893-spmi-7-02-105.pdf> . Acesso em: 21 de abril de 2022.

SMADJA, D.M.; GUERIN, C.L.; CHOCRON, R.; YATIM, N.; BOUSSIER, J.; GENDRON, N. *et al.* Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. **Angiogenesis**, v. 23(4), p.611-620, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458111/>. Acesso em: 21 de Abril de 2022

SUAREZ-VALLE, A.; FERNANDEZ-NIETO, D.; DIAZ-GUIMARAENS, B.; DOMINGUEZ-SANTAS, M.; CARRETERO, I.; PEREZ-GARCIA, B. Acro-ischaemia in hospitalized COVID-19 patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.34(9), p. 455-457, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378743/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18(4), p.844-847, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>. Acesso em: 21 de Abril de 2022.

TEUWEN, L.A.; GELDHOF, V.; PASUT, A.; CARMELIET, P. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nat Rev Immunol**, v.20(7), p.389-391, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439870/>. Acesso em: 21 de Abril de 2022.

VIEIRA, L.M.C.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo , v. 138, n. 3, p. 259-266, jun. 2020 . Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802020000300259&lng=pt&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 21 de abril de 2022.

WEI-JIE GUAN, PH.D.; ZHENG-YI NI, M.D.; YU HU, M.D.; WEN-HUA LIANG, PH.D.; CHUN-QUAN OU, PH.D.; JIAN-XING HE, M.D. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

WOLLINA, U.; KARADAĞ, A. S.; ROWLAND-PAYNE, C.; CHIRIAC, A.; LOTTI, T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. **Dermatol Ther**, v. 33, 5ed, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390279/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

XAVIER, A.R.; SILVA, J.S.; ALMEIDA, J.P.S.L.; CONCEIÇÃO, J.F.F.; LACERDA, G.S.; KANAAN, S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?lang=en>. Acesso em: 21 de abril de 2022.

ZHANH, Y.; CAO, W.; XIAO, W.; LI, Y.; YANG, Y.; ZHAO, J. et al. Análise clínica de sete casos de nova pneumonia por coronavírus criticamente grave com isquemia acral. **Chinese Journal of Hematology**, v.41, n.04 p. 302-3072020. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364914/>. Acesso em: 21 de abril de 2022.