

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Letícia Dupont

**MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM**  
**COVID-19 TRATADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**NO SUL DO BRASIL**

Porto Alegre, 2023.

# **MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM COVID-19 TRATADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO SUL DO BRASIL**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal de Ciências da  
Saúde de Porto Alegre como requisito  
para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Pereira Duquia

Porto Alegre, 2023.

#### Catálogo na Publicação

Dupont, Letícia

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM COVID-19  
TRATADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO SUL DO BRASIL /  
Letícia Dupont. -- 2023.

51 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo ;  
coorientador(a): Prof. Dr. Rodrigo Pereira Duquia.

1. COVID 19. 2. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente ao professor Dr. Renan R. Bonamigo, por aceitar ser meu orientador e, principalmente, por me conduzir nessa etapa com tanto carinho e sabedoria. Agradeço também ao professor Dr. Rodrigo P. Duquia, pela disponibilidade e auxílio na elaboração deste trabalho.

Agradecimento especial ao acadêmico Gustavo W. Pizuti e a residente Elsa Stella B. Mosquera por todo tempo designado, paciência e disposição para coleta de dados que tornou possível a realização dessa pesquisa. Às professoras Fernanda B. Nunes e Gisele Branchini, por permitir que fizesse parte do seu projeto maior de pesquisa.

Meu muito obrigada também aos pacientes que gentilmente aceitaram participar da pesquisa e, a minha família, em especial meu marido Bruno, pelo apoio e compreensão nesse período.

## RESUMO

**Introdução:** Os achados dermatológicos relacionados ao SARS-CoV-2 são variados e polimórficos, englobando exantemas, lesões urticariformes, livedo, púrpura e perniose-like, entre outras dermatoses. Apesar de alguns estudos mostrarem associação de mortalidade da COVID-19 com manifestações cutâneas, principalmente as com origem vascular, essa relação ainda permanece incerta. Os objetivos primordiais deste estudo foram verificar a frequência de manifestações cutâneas em pacientes positivos para COVID-19 e a existência de associação entre determinadas variáveis (padrão de lesão cutânea, idade, sexo, etnia, uso contínuo de medicações, saturação de oxigênio do primeiro atendimento, local de manejo e quantidade de medicações utilizadas no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2) com a mortalidade, em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e manifestações cutâneas.

**Métodos:** Este estudo foi dividido em duas partes: (A) Estudo transversal e retrospectivo, revisando prontuários de todos os pacientes com Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) reagente para SARS-CoV-2, atendidos no Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, entre março de 2020 e novembro de 2020. (B) Série de casos prospectivos, com exame dermatológico presencial, realizado por dermatologista, de todos os pacientes internados em leitos de enfermaria COVID-19, entre abril de 2021 e julho de 2021. Todas as variáveis foram aferidas em ambos os grupos de pacientes.

**Resultados:** Foram coletadas informações de 2.968 indivíduos com COVID-19 (2.826 dos prontuários e 142 do exame presencial por um dermatologista). Destes, foram encontrados 51

pacientes com lesões cutâneas relacionadas à COVID-19 (1,71%), sendo 36 do grupo de prontuários (1,27% de manifestações dermatológicas) e 15 do grupo examinado presencialmente (10,56% de manifestações dermatológicas). Dos 51 pacientes, 15 evoluíram para o óbito (29,41%). Não houve associação entre mortalidade e padrões de manifestações cutâneas. As variáveis sexo masculino ( $p=0,021$ ), internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ( $p=0,001$ ) e uso de três ou mais antibióticos ( $p=0,041$ ) foram associadas à maior mortalidade.

**Conclusões:** Este estudo não confirma uma possível associação de risco de determinadas dermatoses em pacientes com diagnóstico de COVID-19 com a mortalidade pela doença viral. Os fatores de risco encontrados para mortalidade em pacientes com COVID-19 e manifestações cutâneas foram sexo masculino, internação em UTI e uso de três ou mais antibióticos. Utilizando a revisão de prontuários como ferramenta para avaliação de manifestações cutâneas relacionadas à COVID-19, há cerca de 10 vezes menos ocorrências quando comparado à avaliação presencial por um dermatologista.

**Palavras-chave:** COVID-19, SARS-CoV-2, fatores de risco, mortalidade, manifestações cutâneas, dermatoses.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous findings related to SARS-CoV-2 infection are varied and polymorphic, and may include rashes, urticarial, livedoid, purpuric, pernio-like lesions among other dermatoses. Although some studies have reported an association between COVID-19 mortality and cutaneous manifestations, especially of the vascular type, this relationship remains unclear. The primary objectives of this study were to evaluate the occurrence of cutaneous manifestations in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and, to ascertain whether pattern of cutaneous lesions, age, sex, ethnicity, long-term medication use, arterial oxygen saturation at the first examination, setting of care, and number of medications used to treat SARS-CoV-2 infection are associated with mortality in patients with a confirmed diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cutaneous manifestations.

**Methods:** This investigation consisted of two components: (A) a cross-sectional and retrospective study, reviewing medical records of all patients with a reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) reagent test for SARS-CoV-2 treated at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre between March 2020 and November 2020, and (B) a prospective case series with in-person dermatological examination by an attending dermatologist of all patients admitted to COVID-19 wards between April 2021 and July 2021. The pattern of skin lesions and other variables were assessed.

**Results:** Information from 2968 individuals with COVID-19 was collected (2826 from the medical records and 142 from the in-person examination by a dermatologist). Of these, a total of 51 patients

(1.71%) had COVID-19 related cutaneous lesions - 36 from the medical records group (1.27% of cutaneous manifestations) and 15 from the examined group (10.56% of cutaneous manifestations). Of 51 patients, 15 (29.41%) progressed to death. There was no association between mortality and patterns of cutaneous manifestations. The variables male sex ( $p=0.021$ ), intensive care unit (ICU) admission ( $p=0.001$ ), and use of three or more antibiotics ( $p=0.041$ ) were associated with higher mortality.

**Conclusions:** This study does not confirm a possible risk association of certain dermatoses in patients diagnosed with COVID-19 with mortality from the viral disease. The risk factors found for mortality in patients with COVID-19 and cutaneous manifestations were male sex, ICU stays, and use of three or more antibiotics. Using the review of medical records as a tool for evaluating cutaneous manifestations related to COVID-19, there are about 10 times fewer occurrences when compared to in-person evaluation by a dermatologist.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, risk factors, mortality, cutaneous manifestations, dermatoses.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

COVID-19: Corona Virus Disease 2019

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,

ICU: Intensive Care Unit

OMS: Organização Mundial da Saúde

RT-PCR: Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SaO<sub>2</sub>: Arterial Oxygen Saturation

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRIFE: Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

## SUMÁRIO

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                                                                            | 10 |
| 1.1 Manifestações cutâneas da COVID-19 – aspectos gerais .....                                                | 11 |
| 1.2 Manifestações cutâneas da COVID-19 – população pediátrica .....                                           | 13 |
| 1.3 Manifestações cutâneas da COVID-19 – exacerbação de dermatoses pré-existentes e<br>sequelas cutâneas..... | 13 |
| 1.4 Manifestações cutâneas da COVID-19 – fatores prognósticos.....                                            | 14 |
| 1.5 Manifestações cutâneas da COVID-19 – aspectos finais.....                                                 | 16 |
| 1.6 Referências bibliográficas.....                                                                           | 17 |
| 2. JUSTIFICATIVA.....                                                                                         | 23 |
| 3. OBJETIVOS.....                                                                                             | 24 |
| 3.1 Objetivo Geral.....                                                                                       | 24 |
| 3.2 Objetivos Específicos .....                                                                               | 24 |
| 4. ARTIGO CIENTÍFICO.....                                                                                     | 25 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                                                                  | 33 |
| 6. ANEXOS.....                                                                                                | 34 |
| 6.1 Questionário.....                                                                                         | 34 |
| 6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....                                                           | 35 |
| 6.3 Aprovação ética CEP ISCMPA.....                                                                           | 38 |
| 6.4 Aprovação ética CEP UFCSPA.....                                                                           | 45 |

## 1. INTRODUÇÃO

Um surto viral causado pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) emergiu de Wuhan, na China, no final de dezembro de 2019. A doença foi chamada de coronavírus 2019 (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e foi declarada como uma pandemia em 11 de março de 2020.<sup>1,2</sup> Considerada um risco biológico sem precedentes, a doença já infectou milhões de pessoas no mundo, causando mais de 6.000.000 mortes. No Brasil, mais de 690.000 pessoas perderam a vida pela COVID-19, até início de dezembro de 2022.<sup>1</sup>

A alta taxa de infectividade do vírus se deve às vias de contaminação e às suas características biológicas, ainda não totalmente esclarecidas. A infecção causa sintomas leves a moderados na maioria dos casos, sendo os mais comuns: febre, tosse, fadiga e mialgia. Porém, alguns pacientes desenvolvem quadros clínicos mais complexos, com complicação grave e sintomas típicos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).<sup>3</sup>

O pulmão é o principal órgão-alvo do SARS-CoV-2, porém sua distribuição extrapulmonar já está bem estabelecida.<sup>3,4</sup> Manifestações cutâneas vem sendo relatadas gradativamente em diferentes regiões do mundo e seu diagnóstico tornou-se um desafio para dermatologistas, ainda não estando claro quais lesões estão relacionadas diretamente ao coronavírus 2.<sup>3,4,5,6</sup> Doenças de pele não relacionadas ao vírus, outros vírus sazonais, outros processos infecciosos e reações medicamentosas precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial, especialmente naqueles pacientes com manifestações inespecíficas, como urticária ou erupções maculopapulares.<sup>7</sup>

Morbidades adjacentes também podem se desenvolver durante a infecção. Há relatos de apresentações clínicas atípicas ou pouco sintomáticas, com distúrbios essencialmente não

respiratórios no início do quadro clínico, como distúrbios gastrointestinais e surgimento de erupções cutâneas, com quadros variados.<sup>5,8</sup>

### **1.1 Manifestações cutâneas da COVID-19 – aspectos gerais.**

Assim como ocorre com outras infecções virais, o SARS-CoV-2 pode desencadear o surgimento de manifestações cutâneas como exantemas, urticária, perniosis, síndrome Raynaud-like, vasculites, *rash* dengue-símile, *rash* varicela-símile, síndrome de Kawasaki.<sup>4,6,7</sup> Além disso, o uso de diferentes classes de medicações no contexto da infecção pelo coronavírus, acarreta a inclusão das reações adversas a drogas no diagnóstico diferencial das erupções de pele.<sup>7,9</sup>

O primeiro relato de envolvimento cutâneo da COVID-19 foi em fevereiro de 2020, quando Guan et al.<sup>2</sup> relataram a ocorrência de erupção cutânea como um sinal de infecção em dois dos 1.099 pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório na China.<sup>2</sup> Múltiplos relatos subsequentes e séries de casos de COVID-19 com envolvimento cutâneo têm sido descritos em todas as faixas etárias, incluindo crianças. As manifestações são bastante variadas e incluem lesões maculopapulares, urticariformes, vesiculares, livedóides, eritema pérmio like e petequiais.<sup>10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20</sup>

A fisiopatologia da doença é multifatorial, e a patogênese dos achados cutâneos ainda não está bem estabelecida.<sup>5,6,21</sup> Um estado de hipercoagulabilidade, com coagulopatia e eventos trombóticos, é observado nos casos mais graves, além de haver uma enorme tempestade sistêmica de citocinas promovendo a ativação de monócitos, macrófagos e células T CD8 + citotóxicas que leva ao agravamento do quadro.<sup>21,22</sup> A ação do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 e da serina protease transmembrana também parecem estar envolvidos nas manifestações da

doença.<sup>3,6,21</sup> Tais condições sistêmicas justificam os achados cutâneos polimórficos, com descrição de lesões semelhantes a eritema pérmio, erupções urticariformes, eritema difuso ou disseminado, livedo racemoso, síndrome do dedo azul, púrpura retiforme, lesões vesiculares e exantema purpúrico ou exantema flexural intertriginoso simétrico relacionado a drogas.<sup>4,5,6,8,18,21,23,24</sup>

Uma revisão sistemática realizada por *Jamshidi et al.*<sup>12</sup> evidenciou uma frequência geral de 5,95% de manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19, sendo a erupção maculopapular a mais relatada (37,3%), com ocorrência principal em mulheres de meia-idade que apresentavam gravidade intermediária da doença. A doença leve foi mais associada a lesões tipo eritema pérmio e urticárias, com resolução completa sem qualquer medicação. Pacientes com lesões vasculares, como padrão livedóide, isquemia e necrose acral, apresentaram quadro sistêmico mais grave e com maior taxa de mortalidade (18,2%). A taxa de mortalidade geral foi de 4,5%.<sup>12</sup>

Além dos achados mencionados acima, uma maior ocorrência de herpes simples e herpes zoster vem sendo relatada em pacientes positivos para SARS-CoV-2. *Katz et al.*<sup>25</sup> conseguiram demonstrar uma forte associação entre infecções pelo vírus do herpes e COVID-19, sendo possível especular que a imunossupressão associada à infecção pela COVID-19 reduza o limiar de reativação desses vírus comuns.<sup>25</sup>

As mucosas também podem ser acometidas em pacientes com COVID-19. Lesões semelhantes às da síndrome de Kawasaki, úlceras orais aftosas, hemorrágicas e necróticas, pústulas, máculas, bolhas, enantema maculopapular e lesões semelhantes a eritema multiforme já foram descritas. Além disso, já foi relatado que a redução ou perda do paladar, sintomas frequentes da COVID-19, são mais comuns em pacientes com úlceras orais.<sup>26</sup>

## **1.2 Manifestações cutâneas da COVID-19 – população pediátrica.**

Em relação à população pediátrica, sabe-se que correspondem a minoria dos casos confirmados de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e que, geralmente, apresentam quadro clínico mais leve que adultos.<sup>1,27</sup> Porém, as manifestações dermatológicas em pacientes pediátricos aparecem durante os estágios transmissíveis mais críticos da doença, tornando sua identificação essencial para o diagnóstico precoce da COVID-19.<sup>28</sup> Em junho de 2022, Pasquini *Neto et al.*<sup>28</sup> publicaram uma revisão sistemática especificamente sobre manifestações cutâneas da doença coronavírus 2019 em crianças e adolescentes. Os achados mais comuns foram as lesões tipo perniose-like, presentes em 67,5% dos casos, seguidas por lesões tipo eritema multiforme (31,7%) e tipo varicela (0,8%). O tempo de surgimento variou de sete a doze dias após a infecção viral e a duração de sete a dezessete dias. Nem o tempo de aparecimento e nem a duração das lesões foram preditores de gravidade da infecção.<sup>28</sup>

## **1.3 Manifestações cutâneas da COVID-19 – exacerbação de dermatoses pré-existentes e sequelas cutâneas.**

O agravamento de dermatoses pré-existentes, como psoríase e dermatite atópica também já foi reportado na literatura, seja pelo estado de hiper inflamação gerado pelo próprio vírus exacerbando estas dermatoses, ou pelo contexto psicológico envolvido com a pandemia.<sup>29,30</sup> Um estudo recente investigou a associação de restrição de atividades e perda de renda com a evolução da psoríase e mostrou que 43,7% dos pacientes descreveram piora moderada a grave da psoríase

durante a pandemia.<sup>30</sup> Outro estudo com pacientes portadores de dermatite atópica também confirmou que a pandemia pela COVID-19 influenciou os níveis de estresse dos pacientes e agravou os scores de gravidade da doença de pele.<sup>31</sup>

Em uma revisão sistemática bem recente sobre o surgimento ou exacerbação de doenças de pele após a infecção pelo SARS-CoV-2, *Chularojanamontri et al.*<sup>32</sup> evidenciaram aparecimento de manifestações cutâneas em até 210 dias após o diagnóstico da COVID-19. O mais comum foram os distúrbios capilares, em especial o eflúvio telógeno, seguido pela infecção pelo vírus varicela zoster. Em relação aos casos de dermatoses exacerbadas, a psoríase foi a mais frequente. Uma justificativa citada pelos autores foi a utilização de hidroxicloroquina e corticosteroides sistêmicos no contexto do tratamento da COVID-19, fatores conhecidamente desencadeadores da psoríase.

Outra revisão sistemática sobre as sequelas a longo prazo da COVID-19 também encontrou o eflúvio telógeno como a afecção dermatológica mais comum, relatado entre 1 e 3 meses após a infecção e mais frequente em mulheres.<sup>33</sup> O mecanismo fisiopatológico por trás da queda de cabelo ainda não está claro; no entanto, uma cascata pró-inflamatória com altos níveis de citocinas foi postulada como o principal motivo, seguido pelo uso de um regime multimedicamentoso durante a fase aguda do COVID-19.<sup>34</sup>

#### **1.4 Manifestações cutâneas da COVID-19 – fatores prognósticos.**

Diversos fatores prognósticos para gravidade e mortalidade em pacientes infectados COVID-19 vêm sendo descritos, como sexo masculino, idade avançada, obesidade, tabagismo, histórico de doenças crônicas, além de sinais vitais como a hipoxemia.<sup>35</sup> Há estudos que buscam relacionar

os achados mucocutâneos com os critérios de gravidade da doença, mas os dados ainda são conflitantes.<sup>35,36,37,38</sup>

A mera ocorrência de manifestações na pele de pacientes com COVID-19 não parece ser um indicador de gravidade<sup>18</sup>, porém, existem publicações relacionando a gravidade do quadro clínico com o padrão de manifestação cutânea, associando lesões vasculares a contextos clínicos mais graves.<sup>5,10,12,18,39</sup> *Perna et al.*<sup>4</sup> verificaram suspeita de vasculite ou trombose em quase 70% dos pacientes que tiveram alguma manifestação cutânea, sugerindo uma associação com dano vascular sistêmico. Biópsias de pele com infiltrado perivascular e microtrombose suportam ainda mais essa correlação com a gravidade da doença.<sup>40</sup>

*Holmes et al.*<sup>41</sup> numa revisão sistemática publicada em 2022, concluíram que a COVID-19 causa uma variedade de manifestações dermatológicas e que o tipo de erupção cutânea pode ser útil para determinar o prognóstico do COVID-19. Os achados mais comuns encontrados por eles foram as lesões do tipo perniose, seguidas por exantema maculopapular e urticariforme. Lesões do tipo perniose foram mais frequentes na população mais jovem e fortemente relacionadas com doença mais leve. Por outro lado, a acro isquemia e o livedo reticular foram associados a piores resultados, incluindo a necessidade de UTI.<sup>41</sup>

Há muito se sabe que as taxas de mortalidade no sexo masculino são mais altas em praticamente todas as idades e na maioria das causas de morte.<sup>42</sup> Tal fato já foi demonstrado também para COVID-19, com registros evidenciando que os homens têm maior probabilidade do que as mulheres de desenvolverem complicações graves e evoluírem para a morte.<sup>35,36,37,38</sup> Uma recente revisão sistemática sobre os fatores prognósticos para gravidade e mortalidade em pacientes infectados com COVID-19, realizada por Izcovich *et. al.*<sup>35</sup>, com mais de 200 estudos incluídos, confirmou o sexo masculino como fator de risco.

Outros fatores de risco demonstrados para quadros mais graves e morte em pacientes com COVID-19 incluem: idade avançada, presença de comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes tipo II, presença de hipoxemia, necessidade de ventilação mecânica e permanência em Unidade de Terapia Intensiva.<sup>35,37,43,44</sup>

### **1.5 Manifestações cutâneas da COVID-19 – aspectos finais.**

Em resumo, a COVID-19 pode estar direta ou indiretamente associada ao surgimento ou mesmo agravamento de diversas dermatoses, sendo crucial o diagnóstico dermatológico correto no entendimento da evolução da doença. Tal fato corrobora a necessidade de um dermatologista fazer parte da equipe assistencial desses pacientes, visando aumentar a capacidade diagnóstica e maximizar o manejo terapêutico.

O presente trabalho é parte de um projeto de pesquisa maior, da UFCSPA, intitulado: “COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos”.

## 1.6 Referências bibliográficas

1. World Health Organization [página da Internet] *Coronavirus Disease (COVID-19) outbreak*. Acessado em 11/12/2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/> [Google Scholar].
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
3. Sun Y, Zhou R, Zhang H, et al. Skin is a potential host of SARS-CoV-2: A clinical, single-cell transcriptome-profiling and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1755-1757.
4. Perna A, Passiatore M, Massaro A, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol*. 2021 May;60(5):547-553.
5. 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 Oct;83(4):1118-1129.
6. Zhao Q, Fang X, Pang Z, et al. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2505-2510.
7. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1738-1748.

8. Drenovska K, Schmidt E, Vassileva S. Covid-19 pandemic and the skin. *Int J Dermatol*. 2020 Nov;59(11):1312-1319.
9. Balconi SN, Lopes NT, Luzzatto L, Bonamigo RR. Detection of SARS-CoV-2 in a case of DRESS by sulfasalazine: could there be a relationship with clinical importance? *Int J Dermatol*. 2021 Jan;60(1):125-126.
10. Lee DS, Mirmirani P, McCleskey PE, Mehrpouya M, Gorouhi F. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatol Online J*. 2020 Dec 15;26(12):13030/qt7s34p8rw.
11. Schwartzberg LN, Advani S, Clancy DC, Lin A, Jorizzo JL. A systematic review of dermatologic manifestations among adult patients with COVID-19 diagnosis. *Skin Health Dis*. 2021, Jun;1(2): e20.
12. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaeidi M, et al. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 16;8:634208.
13. 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. *Indian Dermatol Online J*. 2021 Sep 10;12(5):687-695.
14. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*. 2021;237(1):1-12.
15. Jindal R, Chauhan P. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2020 Sep 30;9(9):4563-4569.

16. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):418-450.
17. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Feb;10(2):51-80.
18. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int*. 2021 Mar;2:119-133.
19. 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 Nov;59(11):1358-1370.
20. Visconti A, Bataille V, Rossi N, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*. 2021 Jan 14;10.1111/bjd.19807.
21. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. 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 Aug;69(8):745-756.
22. Mitamura Y, Schulz D, Oro S, et al. Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):595-608.
23. Stavert R, Meydani-Korb A, de Leon D, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 antibodies in 24 patients presenting with chilblains-like lesions during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1753-1755.
24. 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 Jan;184(1):184-185.

25. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2022 Jun;191(3):1093-1097.
26. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 Jan;61(1):20-32.
27. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89:733–737.
28. Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, et al. COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2022 Jun 10;40:e2021134.
29. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;e13632.
30. Kuang Y, Shen M, Wang Q, et al. Association of outdoor activity restriction and income loss with patient-reported outcomes of psoriasis during the COVID-19 pandemic: a web-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)30846-X.
31. Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Pondeljnak N, et al. Psychological Stress and Atopic Dermatitis Severity Following the COVID-19 Pandemic and an Earthquake. *Psychiatr Danub.* 2021 Fall;33(3):393-401.
32. Chularojanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, et al. New-onset and exacerbated skin diseases after COVID-19 infection: A systematic review. *J Dermatol.* 2022 Nov;49(11):e419-e421.

33. Vázquez-González J, Izquierdo-Condoy JS, Fernandez-Naranjo R, Ortiz-Prado E. A Systematic Review and Quality Evaluation of Studies on Long-Term Sequelae of COVID-19. *Healthcare (Basel)*. 2022 Nov 24;10(12):2364.
34. Monari P, Gualdi G, Bettoni G, et al. Post-SARS-CoV-2 Acute Telogen Effluvium: An Expected Complication. *J. Clin. Med.* 2022;11:1234.
35. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955.
36. Su W, Qiu Z, Zhou L, et al. Sex differences in clinical characteristics and risk factors for mortality among severe patients with COVID-19: a retrospective study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Oct 13;12(19):18833-18843.
37. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355.
38. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-118.
39. Rekhtman 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 Apr;84(4):946-952.
40. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jun;34(6):e252-e254.

41. Holmes Z, Courtney A, Lincoln M, Weller R. Rash morphology as a predictor of COVID-19 severity: A systematic review of the cutaneous manifestations of COVID-19. *Skin Health Dis.* 2022 May 12;2(3):e120.
42. Wingard DL. The sex differential in morbidity, mortality, and lifestyle. *Annu Rev Public Health.* 1984;5:433-58.
43. Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 Jul 13;12(13):12493-12503.
44. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun;95(6):1138-1147.

## 2. JUSTIFICATIVA

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 representa uma ameaça de magnitude ainda não enfrentada pela humanidade neste século. Se por um lado o SARS-CoV-2 tem uma taxa de mortalidade baixa comparada a outras pandemias da história recente, por outro ele possui uma alta morbidade com progressão duradoura, levando o sistema de saúde ao colapso com muita frequência. A isso, se somam o desconhecimento da fisiopatologia completa do COVID-19, a inexistência de medidas farmacológicas profiláticas eficazes (a prevenção atual está relacionada ao distanciamento social, uso de máscaras e higienização) e inexistência de drogas eficazes no combate da doença.

Os efeitos da COVID-19 sobre o sistema respiratório são bem conhecidos e são amplamente divulgados como um dos fatores determinantes para hospitalização e tratamento nas unidades de terapia intensiva. No entanto, virtualmente todos os órgãos são sujeitos aos efeitos da infecção e já há registros de manifestações cutâneas relacionados ao vírus, com relatos mostrando que os achados cutâneos podem preceder as manifestações sistêmicas. A análise dermatológica é importante para os casos em que ocorrem reações cutâneas aos medicamentos utilizados no tratamento ou, futuramente, na profilaxia da COVID-19.

Como o SARS-CoV-2 continua a se espalhar silenciosamente, principalmente através de portadores assintomáticos, uma identificação precisa e rápida dessas manifestações cutâneas pode ser vital para o diagnóstico precoce, o que é um pré-requisito para um manejo eficaz e possível melhor prognóstico em pacientes com COVID-19.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a frequência de manifestações cutâneas em pacientes positivos para COVID-19.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliar se existe associação entre as variáveis: padrão de lesão cutânea, idade, sexo, etnia, uso contínuo de medicações, saturação de oxigênio do primeiro atendimento, local de manejo e quantidade de medicações utilizadas no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, com mortalidade em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19.
- b) Avaliar a frequência de farmacodermias na população em estudo.

## 4. ARTIGO CIENTÍFICO

Review began 09/13/2022  
Review ended 10/16/2022  
Published 11/16/2022

© Copyright 2022

Dupont et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI:

10.7759/cureus.31566

# Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19 Treated at a University Hospital in Southern Brazil

Letícia Dupont<sup>1,2</sup>, Rodrigo P. Duquia<sup>2,3</sup>, Gustavo W. Pizutti<sup>3</sup>, Fernanda B. Nunes<sup>1</sup>, Gisele Branchini<sup>1</sup>, Elsa Stella B. Mosquera<sup>2</sup>, Renan R. Bonamigo<sup>1,2,4</sup>

1. Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, BRA 2. Dermatology Service, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, BRA 3. Dermatology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, BRA 4. Dermatology Service, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, BRA

Corresponding author: Letícia Dupont, [dupont.leticia@gmail.com](mailto:dupont.leticia@gmail.com)

## Abstract

### Objectives

The aim of this study was to ascertain whether pattern of cutaneous lesions, age, sex, ethnicity, long-term medication use, arterial oxygen saturation at the first examination, setting of care, and number of medications used to treat SARS-CoV-2 infection are associated with mortality in patients with a confirmed diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cutaneous manifestations. In addition, to evaluate the occurrence of cutaneous manifestations in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 through a review of medical records and in-person evaluation by a dermatologist.

### Methods

This investigation consisted of two components - (A) a cross-sectional study with a retrospective review of the medical records of all patients with a positive reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 treated at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre between March 2020 and November 2020, and (B) a prospective case series with in-person skin examination by an attending dermatologist of all patients admitted to COVID-19 wards between April 2021 and July 2021. The pattern of skin lesions and other variables were assessed.

### Results

Information from 2968 individuals with COVID-19 was collected (2826 from the medical records and 142 from the in-person examination by a dermatologist). Of these, a total of 51 patients (1.71%) had COVID-19-related cutaneous lesions - 36 from the medical records group (1.27% of cutaneous manifestations) and 15 from the examined group (10.56% of cutaneous manifestations). Of 51 patients, 15 (29.41%) died. There was no association between mortality and patterns of cutaneous manifestations. The variables male sex ( $p=0.021$ ), intensive care unit (ICU) admission ( $p=0.001$ ), and use of three or more antibiotics ( $p=0.041$ ) were associated with higher mortality.

### Conclusions

The risk factors, proven by our study, for mortality in patients with COVID-19 and cutaneous manifestations were male sex, ICU stays, and use of three or more antibiotics. Using the review of medical records as a tool for evaluating cutaneous manifestations related to COVID-19, there are about 10 times fewer occurrences when compared to in-person evaluation by a dermatologist.

**Categories:** Dermatology, Internal Medicine, Infectious Disease

**Keywords:** covid-19 retro, sars-cov-2 infection, risk of covid 19 mortality, risk factors, cutaneous manifestations, covid-19

#### How to cite this article

Dupont L, Duquia R P, Pizutti G W, et al. (November 16, 2022) Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19 Treated at a University Hospital in Southern Brazil. Cureus 14(11): e31566. DOI 10.7759/cureus.31566

## Introduction

Cutaneous findings in SARS-CoV-2 infection are polymorphic and may include rashes as well as urticarial, livedoid, purpuric, and pernio-like lesions [1-8]. Although some studies have reported an association between coronavirus disease 2019 (COVID-19) mortality and cutaneous manifestations, especially of vascular origin, this relationship remains unclear [9,10].

Cutaneous involvement in COVID-19 was first reported in February 2020 in China by Guan et al., who found that two of 1099 patients with laboratory-confirmed COVID-19 had had a rash as a sign of infection [11]. Since then, multiple case reports and case series of COVID-19 with cutaneous involvement have been published, with widely variable manifestations [2,4,5,12-14].

The pathophysiology of COVID-19 is multifactorial, and the pathogenesis of COVID-19-related cutaneous manifestations has yet to be fully established. A hypercoagulable state, with coagulopathy and thrombotic events, is present in the most severe cases, in addition to a massive systemic cytokine storm promoting activation of monocytes, macrophages, and cytotoxic CD8 T cells, which leads to clinical deterioration [15]. Several prognostic factors have been described for COVID-19 severity and mortality, such as male sex, advanced age, obesity, smoking, comorbid chronic diseases, and instability of vital signs (e.g., hypoxemia) [16]. Studies have produced conflicting results regarding the correlation between mucocutaneous lesions and disease severity. While the mere presence of a skin lesion does not appear to be an indicator of severity in patients with COVID-19, some patterns of cutaneous involvement, particularly of vascular origin, are reported to be somewhat associated with greater severity [1,3,9,17].

The aim of the present study was to ascertain whether the pattern of skin lesions, age, sex, ethnicity, longterm medication use, arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) at the first examination, setting of care, and number 2

of medications used to treat SARS-CoV-2 infection are associated with mortality in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and cutaneous manifestations of the disease. In addition, to evaluate the occurrence of cutaneous manifestations in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 through a review of medical records and in-person evaluation by a dermatologist.

## Materials And Methods

The present investigation consisted of two components - a retrospective cross-sectional study and a prospective case series. In the cross-sectional study, the medical records of all patients over 18 years of age, of both sexes, who tested positive for SARS-CoV-2 by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and were treated at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a tertiary care university hospital in southern Brazil, between March 17, 2020 and November 17, 2020, were retrospectively reviewed. Patients whose records contained any description of skin-related complications were included in the sample. The following data were collected: age, sex, ethnicity, comorbidities, long-term medications, SaO<sub>2</sub> at the first examination, medications used to treat COVID-19, setting of care (outpatient, inpatient ward, or intensive care unit [ICU]), description of skin lesions, and outcome (hospital discharge or death).

In the case series, all PCR-positive patients admitted to a dedicated COVID-19 ward were examined in person by an attending dermatologist between April 12, 2021, and July 12, 2021. Patients found to have any skin-related manifestations during this assessment were included in the sample. The purpose of this second group was to determine whether there would be a difference in the prevalence of cutaneous manifestations between assessments performed by non-dermatologists and by dermatologists. Both studies were approved by the Research Ethics Committees of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (CAAE number 32217720.4.0000.5345, opinion 4,108,150) and Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CAAE number 32217720.4.3002.5335, opinion 4,237,991).

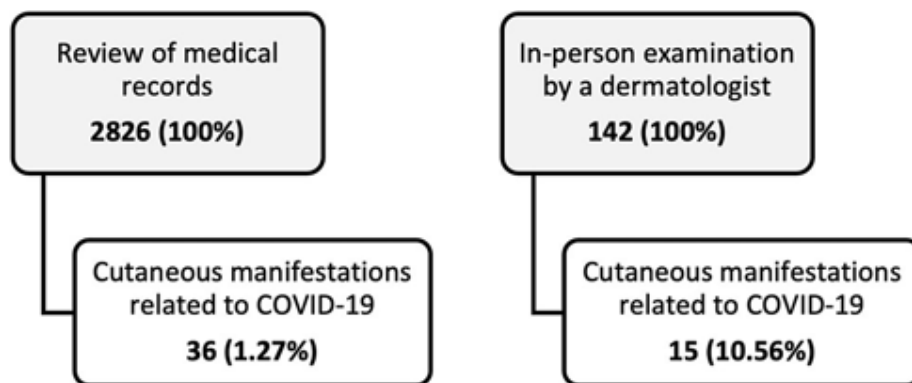
Dermatological findings related to COVID-19 were divided into three main patterns - vascular (pernio-like, livedoid, purpuric, and vasculitis-like), inflammatory (urticaria and exanthemas), and drug eruptions (attributable to drugs used in the management of COVID-19).

For statistical analysis, the variables were expressed as absolute and relative frequencies. Pearson's chisquare test or Fisher's exact test were used to test potential associations as appropriate. For polytomous variables, statistical significance was estimated on Fisher's exact test by Monte Carlo simulation. In the presence of statistical significance, adjusted residual analysis was used to locate the significant associations.

The level of significance was set at 5%, and all analyses were performed in SPSS version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

## Results

In the cross-sectional study, 2826 medical records were reviewed, and 36 patients (1.27%) had a report of COVID-19-related cutaneous manifestations. In the case series, 142 patients were examined in person by a dermatologist, and 15 (10.56%) had COVID-19-related cutaneous manifestations. There was a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) between the number of dermatoses found between the two groups (review of medical records and in-person examination by a dermatologist) (Figure 1).



**FIGURE 1: Comparison between the dermatological findings obtained through a review of medical records and those found in face-to-face hospital visits ( $p<0.001$ ).**

COVID-19: coronavirus disease 2019

Dermatological findings were mostly classified as having a vascular pattern (perniosis, livedo, vasculitis) (Figure 2), followed by inflammatory lesions (urticarial eruption, maculopapular exanthema, papulovesicular exanthema) (Figure 3) and drug eruptions (acneiform eruption, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS], RED man syndrome, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema [SDRIFE], toxic epidermal necrolysis [TEN], and exanthema) (Figure 4). Other dermatological manifestations, not classified in the three major patterns, but which were related to the context of COVID19 were as follows: telogen effluvium, cutaneous lesions due to herpes zoster and herpes simplex, and panniculitis (Figure 5).



**FIGURE 2: Vascular pattern: perniosis-like acrocyanosis (left) and vasculitis (right).**

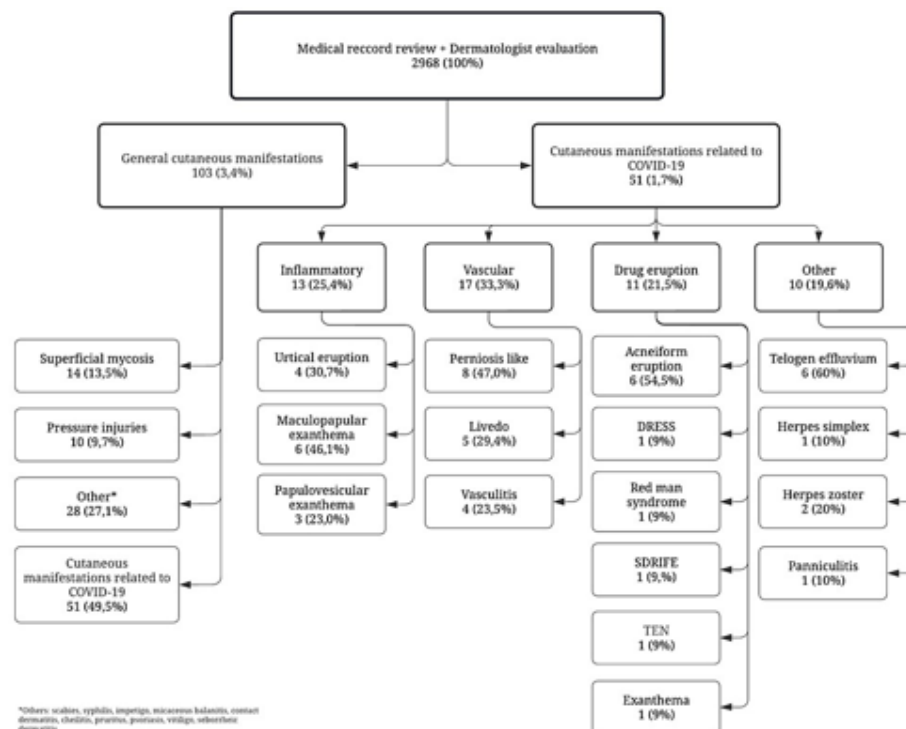


**FIGURE 3: Inflammatory pattern: maculopapular exanthema (left) and urticarial eruption (right).**



**FIGURE 4: Drug eruption: acneiform eruption (left) and bullous SDRIFE (right).**

SDRIFE: symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema



**FIGURE 5: General cutaneous manifestations and cutaneous manifestations related to COVID-19 found in the medical record review and in the in-person evaluations by a dermatologist.**

COVID-19: coronavirus disease 2019; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SDRIFE: symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema; TEN: toxic epidermal necrolysis

Among the dermatoses not directly related to COVID-19, the most registered were superficial fungal infections (tinea pedis, intertrigo due to fungal infection, mucocutaneous candidiasis), followed by wound and pressure ulcers (located in the sacrum, gluteus, calcaneus, ankle, and chin) (Figure 5).

Patients from both studies who had cutaneous manifestations were analyzed together to search for risk factors for mortality (n=51) (Table 1). There was no association of age, ethnicity, long-term medication use, or SaO at the first examination with mortality. Also, mortality did not differ significantly between the 2 distinct patterns of cutaneous manifestations. Significantly more men died than women (73.3% vs. 26.7%, p=0.021). Use of three or more antibiotics (p=0.041) and need for ICU admission (p=0.001) were positively associated with death in these patients (Table 1).

| Variables                         |                  | Overall sample (n=51) | Deceased (n=15) | p-Value  |
|-----------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Age                               | 18-56 years      | 26 (51%)              | 7 (46.7%)       | 1.000    |
|                                   | >56 years        | 25 (49%)              | 8 (53.3%)       |          |
| Sex                               | Female           | 28 (54.9%)            | 4 (26.7%)       | 0.021    |
|                                   | Male             | 23 (45.1%)            | 11 (73.3%)*     |          |
| Ethnicity**                       | White            | 40 (85.1%)            | 12 (80%)        | 0.664*** |
|                                   | Non-white        | 7 (14.9%)             | 3 (20%)         |          |
| Chronic medications**             | 0-1 medication   | 21 (42.9%)            | 3 (21.4%)       | 0.110    |
|                                   | >1 medications   | 28 (57.1%)            | 11 (78.6%)      |          |
| SaO <sub>2</sub> on arrival**     | 95 or high       | 32 (69.6%)            | 10 (66.7%)      | 1.000*** |
|                                   | <95%             | 14 (30.4%)            | 5 (33.3%)       |          |
| COVID-19 drugs                    | Symptomatic only | 8 (15.7%)             | 0 (0%)          | 0.041*** |
|                                   | 0-2 antibiotics  | 18 (35.3%)            | 4 (26.7%)       |          |
|                                   | >2 antibiotics   | 25 (49.0%)            | 11 (73.3%)*     |          |
| Management setting                | ICU              | 23 (45.0%)            | 12 (80%)*       | 0.001*** |
|                                   | Ward/floor       | 14 (27.5%)            | 3 (20%)         |          |
| Cutaneous involvement pattern**** | Home             | 14 (27.5%)            | 0 (0%)          | 0.066*** |
|                                   | Inflammatory     | 13 (31.7%)            | 2 (15.4%)       |          |
|                                   | Vascular         | 17 (41.5%)            | 9 (69.2%)       |          |
|                                   | Drug eruption    | 11 (26.8%)            | 2 (15.4%)       |          |

**TABLE 1: Mortality in patients with COVID-19 and cutaneous manifestations.**

COVID-19: coronavirus disease 2019

\*Statistically significant association by adjusted residual analysis at the 5% significance level.

\*\*Missing data for some patients.

\*\*\*Fisher's exact test.

\*\*\*\*Cutaneous findings that could not be categorized into any of the three patterns and were not included in this table: telogen effluvium (n=6), herpes simplex (n=2), herpes zoster (n=2), panniculitis (n=1).

## Discussion

Several studies have associated clinical severity with the pattern of cutaneous lesions in COVID-19, with vascular skin manifestations being more commonly observed in patients with a more severe clinical course [1,3,9,10]. However, this association was not found in our overall sample ( $p=0.066$ ). Perna et al. reported that vasculitis or thrombosis was suspected in almost 70% of patients with skin lesions, suggesting an association between cutaneous manifestations and systemic vascular damage in COVID-19 [18]. Skin biopsies showing perivascular infiltrates and microthrombi further support the correlation with disease severity [19].

Mortality was higher in men than in women. It has long been known that mortality rates are higher in men across all age groups and for most causes of death [20]. This has also been true for COVID-19, with reports that men are more likely to develop serious complications than women and progress to a fatal outcome [16,21-23]. A recent systematic review of the prognostic factors for severity and mortality in patients infected with SARS-CoV-2, including more than 200 studies, confirmed male sex as a risk factor [16].

Mortality was not associated with long-term use of two or more medications ( $p=0.110$ ). Although there is evidence to suggest that certain comorbidities are risk factors for more severe disease and death, we found no information on increased risk specifically related to the number of long-term medications [16,22,24].

Hypoxemia, a marker strongly associated with in-hospital mortality, was not associated with mortality in our study [25]. This may have occurred because SaO<sub>2</sub> was only recorded after the initial patient examination and admission to the hospital, when patients were clinically compensated, and because mortality was evaluated in a small subgroup of patients who, in addition to hypoxemia, had skin lesions.

Both ICU admission and the use of three or more antibiotics are generic criteria for disease severity, and, as expected, these two variables were associated with mortality in our study. As confirmed by Grasselli et al., mortality is higher in critically ill patients with COVID-19 who stay in the ICU [22].

There was a substantial difference between the number of dermatological findings obtained through the review of medical records and those found in the in-person examination by a dermatologist (1.27% vs. 10.56%,  $p<0.001$ ), indicating that medical record review is not a suitable method to search for skin manifestations in patients infected with SARS-CoV-2, and specialist assessment is necessary to obtain more reliable data. Available systematic reviews show an overall frequency of 5.69% and 5.95% [3,12]. The prevalence found in our study exceeds these values when we only used in-person assessments performed by a dermatologist (10%), demonstrating that the number of cutaneous manifestations related to the virus is probably higher, but there is a lack of diagnoses in the absence of the specialist doctor. Despite this difference in the number of dermatoses, both the retrospective and prospective studies had very similar designs, with the same variables collected, thus allowing data aggregation, and providing a larger sample.

In summary, as the main clinical implications, the present study demonstrates the following: (1) COVID-19 can be directly or indirectly associated with the emergence of various dermatoses and a care team must be composed of a dermatologist to increase diagnostic capacity and maximize the therapeutic management of patients, and (2) in patients with dermatoses associated with COVID-19, the fact that they use three or more antibiotics and have the need for ICU management, increase the risk for the outcome of death.

## Limitations

Limitations of our study remain the research conducted in a single university hospital center (southern Brazil). The small number of dermatoses found, even in a large sample, did not allow differentiation between skin patterns and prediction of clinical outcomes in patients with COVID-19.

## Conclusions

A comprehensive, retrospective, in-hospital observation of dermatological manifestations in patients with COVID-19 was performed, and one arm of the study had a prospective case series. There was a considerable difference in the frequency of dermatoses between the main study (review of medical records) and the aforementioned arm (in-person examination by an attending dermatologist). Additionally, there was no specific pattern of cutaneous manifestations found in our COVID-19-positive patients. Both constataions of our study demonstrate the importance of specialized assessment for the diagnosis of dermatoses in inpatients with SARS-CoV-2 infection.

The risk factors, proven by our study, for mortality in patients with COVID-19 and cutaneous manifestations were male sex, ICU stays, and use of three or more antibiotics. There were no differences between patterns of skin lesions regarding the risk of death. Inclusion of the assessment of cutaneous manifestations did not add value in terms of predicting the risk of death when using information obtained mainly from medical records, despite the large sample evaluated.

## Additional Information

### Disclosures

**Human subjects:** Consent was obtained or waived by all participants in this study. Ethics and Research Committees of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre and the Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre issued approval #32217720.4.0000.5345 and #32217720.4.3002.5335. The studies were approved by the Ethics and Research Committees of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (CAAE number 32217720.4.0000.5345, opinion 4,108,150) and the Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CAAE number 32217720.4.3002.5335, opinion 4,237,991). **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## References

- Lee DS, Mirmirani P, McCleskey PE, Mehrpouya M, Gorouhi F: Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatol Online J.* 2020, 15:10.5070/D32612051347
- Schwartzberg LN, Advani S, Clancy DC, Lin A, Jorizzo JL: A systematic review of dermatologic manifestations among adult patients with COVID-19 diagnosis. *Skin Health Dis.* 2021, 1:10.1002/ski2.20
- 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, 8:10.3389/fmed.2021.634208
- 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. *Indian Dermatol Online J.* 2021, 12:687-95. 10.4103/idoj.IDOJ\_127\_21
- Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV: Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology.* 2021, 237:1-12. 10.1159/000512932
- Jindal R, Chauhan P: Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: a systematic review. *J Family Med Prim Care.* 2020, 9:4563-9. 10.4103/jfmpc.jfmpc\_872\_20
- Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A: Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* 2021, 60:418-50. 10.1111/ijd.15168
- Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK: Cutaneous Manifestations of COVID-19: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021, 10:51-80. 10.1089/wound.2020.1309
- Tan SW, Tam YC, Oh CC: Skin manifestations of COVID-19: a worldwide review. *JAAD Int.* 2021, 2:119-33. 10.1016/j.jdin.2020.12.003
- Rekhtman 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, 84:946-52. 10.1016/j.jaad.2020.12.046
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020, 382:1708-20. 10.1056/NEJMoa2002032
- Rajan MB, Kumar-M P, Bhardwaj A: The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020, 59:1358-70. 10.1111/ijd.15154
- 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. 10.1111/bjd.19807
- Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F: COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020, 34:2505-10. 10.1111/jdv.16778
- Mitamura Y, Schulz D, Oro S, et al.: Cutaneous and systemic hyperinflammation drives maculopapular drug exanthema in severely ill COVID-19 patients. *Allergy.* 2022, 77:595-608. 10.1111/all.14983
- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al.: Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One.* 2020, 15:10.1371/journal.pone.0241955
- 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, 83:1118-29. 10.1016/j.jaad.2020.06.1016
- Perna A, Passiatore M, Massaro A, et al.: Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol.* 2021, 60:547-53. 10.1111/ijd.15414
- Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J: Comment on: cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020, 34:252-4. 10.1111/jdv.16470
- Wingard DL: The sex differential in morbidity, mortality, and lifestyle. *Annu Rev Public Health.* 1984, 5:433-58. 10.1146/annurev.pu.05.050184.002245
- Su W, Qiu Z, Zhou L, et al.: Sex differences in clinical characteristics and risk factors for mortality among severe patients with COVID-19: a retrospective study. *Aging (Albany NY).* 2020, 12:18833-43. 10.18632/aging.103793
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al.: Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020, 180:1345-55. 10.1001/jamainternmed.2020.3539
- Li X, Xu S, Yu M, et al.: Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020, 146:110-8. 10.1016/j.jaci.2020.04.006
- Fang X, Li S, Yu H, et al.: Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020, 12:12493-503. 10.18632/aging.103579
- Xie J, Covassin N, Fan Z, et al.: Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020, 95:1138-47. 10.1016/j.mayocp.2020.04.006

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo teve algumas limitações dignas de nota. Foi uma pesquisa realizada em um único centro hospitalar universitário localizado no sul do Brasil, o que pode ter interferido na validade externa dos resultados. Outro ponto foi o pequeno número de dermatoses encontradas, apesar da grande amostra, principalmente quando nos referimos ao grupo de pacientes da revisão de prontuários. Tal fato foi, possivelmente, o principal motivo que não permitiu a diferenciação entre os padrões cutâneos (como diferenças na gravidade dos casos, por exemplo) e limitou a avaliação de associação entre algumas das variáveis estudadas.

O objetivo principal de avaliar a frequência de manifestações cutâneas em pacientes positivos para COVID-19 foi atingido, bem como, a verificação da diferença na frequência de reportes diagnósticos dermatológicos entre o grupo avaliado pelas equipes clínicas e o grupo examinado pela Dermatologia. Encontramos cerca de dez vezes mais ocorrências na população avaliada presencialmente por um médico dermatologista, reforçando a importância da avaliação por especialista no contexto de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

## 6. ANEXOS

### 6.1 Questionário

#### Questionário Dermatológico COVID19

Nome:

Idade:

Sexo:

Origem étnica:

Comorbidades:

Doenças dermatológicas prévias:

- Sem sim, agravamento com a infecção pelo COVID: ( ) não ( ) sim:

Medicamentos em uso prévios ao diagnóstico de COVID19:

Medicamentos utilizados no contexto COVID19:

Sinais vitais do primeiro atendimento médico:

- Saturação de O2:

- Temperatura axilar:

- Pressão arterial:

- Frequência cardíaca:

Descrição da lesão cutânea:

Exame anatomopatológico: ( ) não ( ) sim:

Diagnóstico dermatológico final:

( ) Dermatose provavelmente relacionada ao vírus

( ) Dermatose consequente ao uso de fármacos

( ) Dermatose consequente ao contexto de internação prolongada

( ) Dermatose prévia

A dermatose provocou internação do paciente? ( ) não ( ) sim:

- Se sim, manejo em: ( ) UTI ( ) Leito de andar

Tratamento proposto para dermatose:

Conduta relacionada ao diagnóstico de COVID19, sem relação com dermatoses:

Manejo em:

( ) UTI

( ) Leito de andar

( ) Domicílio / ambulatório

Desfecho final:

( ) Melhora clínica

( ) Óbito

## 6.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto: COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos**

Você ou o paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa para avaliar características clínicas e inflamatórias da COVID-19.

A COVID-19, infecção respiratória causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, causa sintomas leves a moderados na maioria dos casos, sendo os mais comuns: febre, tosse seca, fadiga e dores musculares. Porém, alguns pacientes desenvolvem quadros clínicos mais complexos, com complicação grave. Estudos mostram que a COVID-19 não se limita apenas ao sistema respiratório, mas que a infecção pode apresentar efeitos também em outros órgãos. Assim, é muito importante que se façam estudos sobre vários sistemas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Por essa razão, estamos propondo essa pesquisa. O objetivo deste estudo é avaliar os marcadores de evolução clínica e de gravidade da infecção por SARS-CoV-2 e como se relacionam com o tempo de internação e mortalidade, investigando também o perfil inflamatório desenvolvido pelos pacientes.

Esta pesquisa está sendo realizada na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) em parceria com os hospitais Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e o Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes:

Durante a internação, utilizaremos alguns dados de exames (sangue, urina e exames de imagem) que o seu médico já terá solicitado normalmente na rotina de seu atendimento. Também vamos verificar se houve algum registro de alteração dermatológica (de pele). Para analisar adequadamente os dados destes exames, será necessário realizar uma consulta ao prontuário eletrônico para buscar informações relacionadas à doença e informações como sexo e idade. Por isso, solicitamos a sua autorização para realizar esse acesso.

Para avaliar os marcadores no sangue que possam fornecer informações mais detalhadas sobre o seu quadro clínico iremos coletar uma amostra de sangue uma vez por semana durante o período que você estiver internado (apenas uma seringa), que será enviada ao laboratório de pesquisa para processamento. Esta coleta de sangue será feita pelos profissionais que estão lhe atendendo, por meio do acesso venoso que já tiver sido colocado pela equipe do hospital. Também coletaremos uma amostra de secreção das vias respiratórias, a partir de uma limpeza que normalmente é feita pela equipe que está lhe atendendo, não sendo necessária uma nova intervenção. Caso você esteja fazendo diálise, nós iremos coletar uma pequena amostra de líquido do aparelho, mas isso não implica em nenhuma alteração no seu tratamento.

Os riscos ao participar desse estudo são mínimos, uma vez que não haverá novas intervenções além do manejo clínico envolvido na rotina do seu atendimento. Como você está com acesso venoso constante, as coletas sanguíneas, para avaliar os marcadores, não implicarão em novo acesso, sendo retirados 10 mL de sangue pelo acesso já existente. A coleta de secreções das vias respiratórias será feita a partir de um procedimento de rotina para aspiração das secreções por parte da equipe de atendimento. Assim, a coleta para esta pesquisa não apresenta risco adicional para você, pois coletaremos a secreção que seria descartada. E se na sua conduta clínica não houver

necessidade de fazer essa aspiração, optaremos por não coletar essa amostra. Em relação à coleta do líquido de diálise, caso exista, não há riscos para você, pois coletaremos diretamente do equipamento. Existe a possibilidade de quebra da confidencialidade dos dados, mas os pesquisadores tomarão o cuidado para que isto não ocorra, utilizando sempre um código para identificação dos participantes, ao invés dos nomes. Este estudo será de revisão de registros em prontuários e análise de resultados de exames, não havendo nenhuma interferência no tratamento clínico, que será o mesmo independentemente de você concordar ou não com a participação na pesquisa.

A participação nesta pesquisa não trará benefícios imediatos aos participantes do estudo durante a internação, devido ao tempo de processamento dos exames laboratoriais. Porém, se identificarmos nos dados clínicos algum fator que possa ser importante para a conduta do médico, informaremos imediatamente a equipe que está lhe atendendo. De maneira geral, os dados gerados através desta pesquisa poderão auxiliar futuros pacientes e até mesmo o próprio participante, se for comprovada a eficácia destes novos parâmetros em prever o agravamento da doença. Além disso, a sua participação será importante para o desenvolvimento de novos conhecimentos e contribuindo para o crescimento da ciência. A todo o momento uma equipe especializada e treinada poderá ser consultada para fornecer informações referentes à pesquisa.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, comprovadamente resultante de sua participação nesta pesquisa, está previsto o ressarcimento desses danos, por parte da equipe de pesquisa.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome não aparecerá na publicação dos resultados. Existe a possibilidade de armazenamento das amostras coletadas para uma avaliação conjunta com as amostras de outros pacientes, devido à organização dos experimentos no laboratório. Estima-se que as amostras possam ficar armazenadas por cerca de 5 anos; depois disso, caso não seja possível realizar as análises previstas, as amostras serão descartadas. Essas amostras serão utilizadas somente para esta pesquisa. Caso haja o interesse em utilizarmos essas amostras para outro projeto, este novo projeto será encaminhado ao Comitê de Ética e será solicitada sua autorização novamente para uso destas amostras.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Profa. Dra. Fernanda Bordignon Nunes, no endereço profissional Rua Sarmento Leite, 245, sala 308A, Porto Alegre, das 10h às 20h, pelo telefone 51 33038753, ou pelo e-mail fernandabn@ufcspa.edu.br, ou com um dos Comitês de Ética que aprovou essa pesquisa:

- Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (51) 3303-8804 (Endereço: Rua Sarmento Leite, 245 - Sala 407, Prédio Anexo III – Centro Histórico. Porto Alegre - RS. CEP 90050-170), de segunda à sexta, das 8h às 17h.
- Comitê de Ética em Pesquisa do GHC, com a Coordenadora-geral Daniela Montano Wilhelms, pelo telefone 3357-2813, endereço Av. Francisco Trein 326, Centro de Educação Tecnológica e

Pesquisa em Saúde – CETPS (ESCOLA TÉCNICA GHC), Gerência de Ensino e Pesquisa, das 08h às 12h e das 14h:30min às 15:30h.

- Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – sob coordenação, telefone 3214.8571, Endereço: Av. Independência, 155 – 6º andar- Hospital Dom Vicente Scherer - POA/RS.

Nome do participante da pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do responsável (Se aplicável): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador que aplicou o Termo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha imparcial (Se aplicável): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## 6.3 Aprovação ética CEP ISCMPA

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos **Pesquisador:** Fernanda Bordignon Nunes **Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 32217720.4.3002.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.237.991

#### Apresentação do Projeto:

A consolidação da COVID-19 como a primeira grande pandemia do século XXI a torna um objeto de estudo de evidente importância. Tal status deriva de alguns fatores: o SARS-CoV-2, vetor causador da doença, ainda não tem suas origens completamente esclarecidas, mas supõe-se que derive de mutações de formas anteriormente encontradas em animais silvestres; a COVID-19 pode ser manifestada por sintomas leves característicos de resfriados causados por outros vírus respiratórios, porém a infecção também pode levar a quadros mais severos, com mortalidade significativa. Os efeitos do SARS-CoV-2 sobre o sistema respiratório são bem conhecidos e são amplamente divulgados como um dos fatores determinantes para hospitalização e tratamento nas unidades de terapia intensiva. No entanto, virtualmente todos os órgãos são sujeitos aos efeitos da infecção. Há descrições de evidências de lesões hepáticas, resposta imunológica deprimida, falência renal aguda e lesão cardíaca decorrente de uma provável invasão direta do músculo cardíaco pelo vírus. O choque séptico reportado nesses pacientes é descrito como severo o suficiente para necessitar de terapia adjuvante para manter a circulação estável. À vista disso, faz-se necessária uma ampla investigação acerca da evolução da infecção por SARS-CoV-2 e seus desfechos associados. O objetivo deste estudo é avaliar os marcadores de evolução clínica e de gravidade da infecção por SARS-CoV-2, associando os sinais e sintomas apresentados pelo paciente às porcentagens de morbidade e

# IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA



Página 01 de

mortalidade, bem como aos perfis inflamatórios e dedisfunção orgânica encontrados e tempo de internação. Serão estudados pacientes internados nos centros

hospitalares participantes (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Hospital Nossa Senhora da Conceição), após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para acompanhamento do quadro clínico geral do paciente, serão utilizados os exames de rotina realizados pelo hospital, acessados no sistema de prontuários de cada instituição. Serão avaliadas as capacidades funcionais respiratórias por parâmetros como fração inspirada de oxigênio, capnometria e pressão parcial de oxigênio no sangue arterial. A ocorrência de lesão renal aguda será monitorada por dados de creatinina sérica, débito urinário e análise do sedimento urinário (exame comum de urina). Será realizada uma avaliação dermatológica inicial e, em caso de lesões cutâneas, será feita uma biópsia de pele para avaliação histológica e imuno-histoquímica. Para avaliar os desfechos de sepse dos pacientes com COVID-19, serão utilizados os dados clínicos dos prontuários requeridos pelos critérios de avaliação de sepse SIRS, SOFA e qSOFA. Os dados podem ser acessados por meio de busca no sistema interno de prontuários do hospital. Para análise da evolução do perfil inflamatório, serão coletadas amostras de sangue (10 mL) diárias, para avaliação de um painel de citocinas, além da análise do fenótipo celular de células imunes e de outros fatores envolvidos na coagulação que não sejam rotineiramente avaliados durante a internação. Também será coletada uma amostra de secreção de vias respiratórias para avaliação de mediadores inflamatórios. A capacidade funcional pulmonar será acompanhada após a alta do paciente, sendo avaliada por espirometria e teste de caminhada de 6 minutos em 30 dias e em 1 ano após a alta, a serem realizadas nas dependências da UFCSPA. Também será feita uma tomografia computadorizada para avaliação de uma possível fibrose pulmonar residual, em 1 ano após a alta do paciente, a ser agendada na ISCMPA. Nos casos de evolução a óbito, as autópsias minimamente invasivas serão realizadas por médicos legistas e radiologistas. A Tomografia Computadorizada será utilizada como guia para a realização das punções nos órgãos: pulmão, coração, cérebro, fígado, rins, vasos, pele, medula óssea. Somente os pacientes internados na ISCMPA que evoluírem a óbito serão avaliados por autopsia minimamente invasiva, após autorização de um parente e assinatura de TCLE. Com esta proposta, esperamos contribuir significativamente para o entendimento da patogênese e da história natural da infecção causada pelo SARS -CoV-2, visando aperfeiçoar a dinâmica de ação dos profissionais da saúde, podendo até reduzir custos e tempo de internação dos pacientes, diminuindo o número de ocupação dos leitos das UTIs

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571

**Fax:** (51)3214-8571

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

e principalmente reduzindo a mortalidade destes pacientes, apresentando, dessa maneira, grande potencial de impacto para o SUS.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar os marcadores de evolução clínica e de gravidade da infecção por SARS-CoV-2, associando os sinais e sintomas apresentados pelo paciente às porcentagens de morbidade e mortalidade, bem como os perfis inflamatórios e de disfunção orgânica encontrados e tempo de internação.

**Objetivo Secundário:** • Acompanhar a evolução do quadro clínico dos pacientes diagnosticados com COVID19 em relação às funções vitais, ao perfil inflamatório e aos marcadores de disfunção orgânica. • Avaliar desfechos de morbidade e mortalidade por sepse em pacientes hospitalizados positivos para COVID-19. • Avaliar e acompanhar a evolução da capacidade funcional respiratória dos pacientes diagnosticados em estudo. • Identificar a ocorrência de fibrose pulmonar nos pacientes em estudo. • Avaliar a frequência de lesão renal aguda e necessidade de tratamento de substituição da função renal. • Quantificar a remoção de citocinas com o uso de membrana oXiris® em pacientes que necessitem terapia dialítica. • Avaliar clinicamente e histopatologicamente as erupções cutâneas associadas temporalmente à sintomatologia atual e estabelecer relações com aspectos sistêmicos e/ou com o uso de fármacos utilizados no manejo da infecção. • Realizar autópsias minimamente invasivas nos casos de óbito por COVID-19, para avaliação dos achados histológicos e descrição da patogênese do SARS-CoV-2.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

os riscos aos participantes deste estudo são mínimos. Como a obtenção dos dados será realizada em ambiente hospitalar intensamente controlado, estando os pacientes com acesso venoso constante, as coletas sanguíneas não implicarão em novo acesso, reduzindo, desta forma, a intervenção aos pacientes. Há também o risco de quebra de confidencialidade dos dados de prontuário.

Em relação à aspiração de secreções respiratórias, há um rigoroso protocolo de conduta seguido pela equipe de atendimento hospitalar para a toailete traqueobrônquica. Como o material aspirado na toailete normalmente é desprezado, a colheita deste material por parte da equipe de pesquisa não configura um procedimento adicional com risco ou custo para o paciente ou para o centro hospitalar. Ademais, caso o paciente não necessite desse tipo de conduta na rotina do seu

atendimento, a equipe de pesquisa optará por não colher essa secreção, de modo a não submeter o paciente a nenhum risco adicional.

Referente às coletas do líquido do efluente da diálise, quando houver, não há riscos para o paciente, uma vez que não haverá manipulação direta do paciente; porém, assim com as informações obtidas nos prontuários, existe o risco de quebra de confidencialidade, mas isso será minimizado com a assinatura do termo de compromisso de confidencialidade referentes aos dados.

Benefícios: este estudo pode trazer alguns benefícios aos pacientes. Em relação aos dados do perfil inflamatórios, por exemplo, apesar de todos os resultados destes exames poderem ser entregues ao paciente e à equipe médica, nem sempre poderão ser disponibilizados durante o tratamento, visto que dependem de uma rotina laboratorial de pesquisa. Mas os dados obtidos das avaliações clínicas, bem como do acompanhamento da capacidade funcional respiratória, podem ser disponibilizados ao paciente e à equipe médica para um manejo futuro de comorbidades que possam ser decorrentes da COVID-19. De maneira geral, todas as variáveis em estudo poderão auxiliar no prognóstico de pacientes com COVID19, podendo contribuir para minimizar a morbidade e reduzir a mortalidade desta doença.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa se justifica na medida em que pretende propor novas estratégias de manejo e melhor tratamento para os pacientes dos hospitais parceiros ao projeto que desenvolveram COVID-19, visando aperfeiçoar a dinâmica de ação dos profissionais da saúde, podendo até reduzir custos e tempo de internação dos pacientes no SUS, diminuindo o número de ocupação dos leitos das UTIs e principalmente reduzindo a

mortalidade destes pacientes.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados e adequados.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571

**Fax:** (51)3214-8571

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor            | Situaç |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1582815.pdf | 20/08/2020<br>21:28:04 |                  | Aceit  |
| Parecer Anterior                                          | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4200417.pdf    | 20/08/2020<br>21:27:24 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Outros                                                    | carta_respota_CEP_20Ago2020.pdf               | 20/08/2020<br>21:22:53 | Gisele Branchini | Aceit  |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_2_2.docx                          | 20/08/2020<br>21:21:52 | Gisele Branchini | Aceit  |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_2_2.pdf                           | 20/08/2020<br>21:21:43 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_2008.docx                   | 20/08/2020<br>21:21:30 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_2008.pdf                    | 20/08/2020<br>21:18:17 | Gisele Branchini | Aceit  |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_2_1.docx                          | 10/08/2020<br>22:19:13 | Gisele Branchini | Aceit  |

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



|                                                  |                     |                        |                  |       |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------|-------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | TCLE_versao_2_1.pdf | 10/08/2020<br>22:18:50 | Gisele Branchini | Aceit |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------|-------|

Página 05 de

|                                                           |                                           |                        |                          |       |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Ausência                                                  | TCLE_versao_2_1.pdf                       | 10/08/2020<br>22:18:50 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_1008.pdf                | 10/08/2020<br>22:18:42 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_1008.docx               | 10/08/2020<br>22:18:32 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Outros                                                    | carta_respota_CEP_Ago2020.pdf             | 06/08/2020<br>21:42:10 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Outros                                                    | confidencialidade_sujeito_ISCMPA.pdf      | 01/07/2020<br>14:26:27 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Declaração de concordância                                | autorizacao_chefia_responsavel_ISCMPA.pdf | 30/06/2020<br>11:26:25 | Fernanda Bordignon Nunes | Aceit |
| Outros                                                    | declaracao_isencao_onus.pdf               | 30/06/2020<br>11:26:04 | Fernanda Bordignon Nunes | Aceit |
| Outros                                                    | declaracao_uso_dados_publicacao.pdf       | 30/06/2020<br>11:25:39 | Fernanda Bordignon Nunes | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_2.pdf                         | 30/06/2020<br>11:24:04 | Fernanda Bordignon Nunes | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_2.docx                        | 30/06/2020<br>11:23:46 | Fernanda Bordignon Nunes | Aceit |
| Outros                                                    | carta_respota_CEP_junho2020.pdf           | 22/06/2020<br>14:38:46 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Outros                                                    | formulario_cadastro_ISCMPA.pdf            | 20/06/2020<br>15:09:59 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Outros                                                    | formulario_inscricao_ISCMPA.pdf           | 20/06/2020<br>15:06:42 | Gisele Branchini         | Aceit |
| Outros                                                    | compromisso_relatorio_GHC.pdf             | 20/06/2020<br>15:01:45 | Gisele Branchini         | Aceit |

**IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA**



|                                                                    |                             |                        |                  |       |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------|-------|
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                    | Projeto_COVID_CEP_2006.pdf  | 20/06/2020<br>14:54:55 | Gisele Branchini | Aceit |
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                    | Projeto_COVID_CEP_2006.docx | 20/06/2020<br>14:54:39 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de<br>Ausência | TCLE_versao_1.pdf           | 20/06/2020<br>14:47:24 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de             | TCLE_versao_1.docx          | 20/06/2020<br>14:47:10 | Gisele Branchini | Aceit |
| Página 06 de                                                       |                             |                        |                  |       |
| Ausência                                                           | TCLE_versao_1.docx          | 20/06/2020<br>14:47:10 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de<br>Ausência | TCLE_AMI_versao_1.docx      | 20/06/2020<br>14:46:43 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de<br>Ausência | TCLE_AMI_versao_1.pdf       | 20/06/2020<br>14:46:00 | Gisele Branchini | Aceit |
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                    | Projeto_COVID_UFCSPA.pdf    | 21/05/2020<br>19:53:28 | Gisele Branchini | Aceit |
| Outros                                                             | termo_relatorio.pdf         | 20/05/2020<br>22:21:25 | Gisele Branchini | Aceit |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 26 de Agosto de 2020

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Claudio Marcel Berdún Stadnik**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571

**Fax:** (51)3214-8571

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

## 6.4 Aprovação ética CEP UFCSPA

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos **Pesquisador:** Fernanda Bordignon Nunes **Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 32217720.4.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.108.150

#### Apresentação do Projeto:

Pesquisa a ser realizada em dois hospitais de POA (SCMPA e GHC) para avaliar características clínicas e inflamatórias dos pacientes internados com COVID-19.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os marcadores de evolução clínica e de gravidade da infecção por SARS-CoV-2, associando os sinais e sintomas apresentados pelo paciente às porcentagens de morbidade e mortalidade, bem como os perfis inflamatórios e de disfunção orgânica encontrados e tempo de internação.

Objetivo Secundário:

- Acompanhar a evolução do quadro clínico dos pacientes diagnosticados com COVID-19 em relação às funções vitais, ao perfil inflamatório e aos marcadores de disfunção orgânica.
- Avaliar desfechos de morbidade e mortalidade por sepse em pacientes hospitalizados positivos para COVID-19.
- Avaliar e acompanhar a evolução da capacidade funcional respiratória dos pacientes diagnosticados em estudo.
- Identificar a ocorrência de fibrose pulmonar nos pacientes em estudo.
- Avaliar a frequência de lesão renal aguda e necessidade de tratamento de substituição da função renal.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

- Quantificar a remoção de citocinas com o uso de membrana oXiris® em pacientes que necessitem terapia dialítica.
- Avaliar clinicamente e histopatologicamente as erupções cutâneas associadas temporalmente à sintomatologia atual e estabelecer relações com aspectos sistêmicos e/ou com o uso de fármacos utilizados no manejo da infecção.
- Realizar autópsias minimamente invasivas nos casos de óbito por COVID-19, para avaliação dos achados histológicos e descrição da patogênese do SARS-CoV-2

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: os riscos aos participantes deste estudo são moderados. Como a obtenção dos dados será realizada em ambiente hospitalar intensamente controlado, estando os pacientes com acesso venoso constante, as coletas sanguíneas não implicarão em novo acesso, reduzindo, desta forma, a intervenção aos pacientes. A biópsia de pele (a amostra da lesão será de aproximadamente 4 milímetros de diâmetro) é realizada com um instrumento denominado punch e envolve uma prévia anestesia local, com possibilidade de ocasionar um leve ardor e discreto sangramento, o qual será corrigido com hemostasia por pressão ou sutura com fios adequados, se necessário. Um risco pequeno de infecção secundária em biópsias de pele é descrito, mas serão seguidos os cuidados necessários para que tal complicação não ocorra. Em relação à aspiração de secreções

respiratórias, existem riscos de alterações no padrão respiratório, evidenciadas por cianose, dispneia, taquipneia, dessaturação, tosse de início súbito, desconforto referido, uso de musculatura acessória, batimento de asa de nariz, além de sangramento nasal e arritmias. A aspiração seguirá um rigoroso protocolo de conduta para minimizar estes riscos e qualquer alteração será avaliada e comunicada à equipe para que as medidas de cuidado pertinentes sejam adotadas. A espirometria não causa desconforto na grande maioria dos casos, não ocorrendo danos físicos ou morais ao

paciente. No teste de caminhada de 6 minutos, podem ocorrer tonturas, fraquezas, mas se esses sintomas acontecerem, interromperemos o teste. A Tomografia Computadorizada é um exame que utiliza Raios-X para obtenção de imagens, o que pode causar alterações em alguns órgãos. No entanto, os equipamentos possuem softwares capazes de reduzir a exposição do paciente à radiação, minimizando assim o risco para nossos pacientes. Além disso, o benefício diagnóstico em caso de alterações respiratórias pode compensar eventuais riscos. Referente às informações obtidas nos prontuários, existe o risco de quebra de confidencialidade, mas isso será minimizado

com a assinatura do termo de compromisso de confidencialidade referentes aos dados.

**Benefícios:** este estudo pode trazer alguns benefícios aos pacientes. Em relação aos dados do perfil inflamatórios, por exemplo, apesar de todos os resultados destes exames poderem ser entregues ao paciente e à equipe médica, nem sempre poderão ser disponibilizados durante o tratamento, visto que dependem de uma rotina laboratorial de pesquisa. Mas os dados obtidos das avaliações clínicas, bem como do acompanhamento da capacidade funcional respiratória, podem ser disponibilizados ao paciente e à equipe médica para um manejo futuro de comorbidades que possam ser decorrentes da COVID-19. De maneira geral, todas as variáveis em estudo poderão auxiliar no prognóstico de pacientes com COVID19, podendo contribuir para minimizar a morbidade e reduzir a mortalidade desta doença.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os participantes da pesquisa serão submetidos aos seguintes procedimentos: coletas de sangue diariamente; avaliação dermatológica; biópsia de pele, caso tenha lesões; coleta de uma pequena amostra de líquido do aparelho de diálise, caso esteja em hemodiálise. Haverá também coleta de dados no prontuário do paciente. Após a alta o paciente precisará se encaminhar para a UFCSPA em dois momentos: em 30 dias após a sua alta e 1 ano após para realizar dois testes, um de caminhada e um de espirometria na UFCSPA, e na ISCMPA realizar uma tomografia computadorizada.

Somente pacientes internados na SCMPA que evoluírem a óbito serão realizado tomografia para identificar os tecidos afetados e realizar autopsia minimamente invasiva, por punção, no pulmão, coração, cérebro, fígado, rins, pele, medula óssea e outros tecidos que possam se mostrar alterados na tomografia.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. TERMO DE COMPROMISSO PARA ENTREGA DE RELATÓRIO SEMESTRAL OU FINAL
2. Termo de Anuência do Responsável pela UTI do HNSC (setor da pesquisa)
3. Termo de Anuência do Responsável pelo Laboratório de Imunovirologia da UFCSPA
4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Autópsia Minimamente Invasiva
6. Termo de Compromisso entrega de relatório GHC
7. Relação dos integrantes do Grupo de Pesquisa do GHC (2 folhas)
8. Formulário de cadastro de projeto da ISCMPA
9. Formulário de inscrição de projetos de pesquisa CEP ISCMPA

10. Declaração de confidencialidade do sujeito
11. Declaração de compromisso para utilização de dados de material biológico
12. Declaração de autorização da chefia responsável da ISCMPA

**Recomendações:**

Apresentaram carta justificando as alterações realizadas para atender o último Parecer do CEP. Explicam que "Em virtude da realização de atividades remotas, o pesquisador responsável pelo laboratório de Imunovirologia não estava de posse de seu carimbo, tendo condições somente de encaminhar o termo de anuência com a assinatura".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Atenderam pendências identificadas no último parecer do CEP.

Limitaram a pesquisa para a realização em dois hospitais: ISCMPA e GHC. HMV não participará mais da pesquisa.

Inseriram na PB todos os documentos necessários.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                             | Arquivo                                       | Postagem            | Autor            | Situaç |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto             | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558906.pdf | 22/06/2020 14:39:27 |                  | Aceit  |
| Outros                                     | carta_respota_CEP_junho2020.pdf               | 22/06/2020 14:38:46 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Folha de Rosto                             | folhaDeRosto_COVID.pdf                        | 22/06/2020 14:36:36 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | anuencia_ISCMPA.pdf                           | 20/06/2020 15:10:59 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Outros                                     | formulario_cadastro_ISCMPA.pdf                | 20/06/2020 15:09:59 | Gisele Branchini | Aceit  |
| Outros                                     | formulario_inscricao_ISCMPA.pdf               | 20/06/2020 15:06:42 | Gisele Branchini | Aceit  |

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE**



|                             |                                      |                     |                  |       |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------|------------------|-------|
| Declaração de Pesquisadores | confidencialidade_sujeito_ISCMPA.pdf | 20/06/2020 15:05:52 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de               | compromisso_dados_material_biolog    | 20/06/2020          | Gisele Branchini | Aceit |

Página 04 de

|                                                           |                                            |                     |                  |       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|------------------|-------|
| Pesquisadores                                             | ico_ISCMPA.pdf                             | 15:05:41            | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | autorizacao_chefia_responsavel_ISCMP A.pdf | 20/06/2020 15:04:55 | Gisele Branchini | Aceit |
| Outros                                                    | compromisso_relatorio_GHC.pdf              | 20/06/2020 15:01:45 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de Pesquisadores                               | integrantes_projeto_fl2_GHC.pdf            | 20/06/2020 15:01:24 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de Pesquisadores                               | integrantes_projeto_GHC.pdf                | 20/06/2020 15:00:55 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | anuencia_responsavel_GHC.pdf               | 20/06/2020 15:00:33 | Gisele Branchini | Aceit |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_2006.pdf                 | 20/06/2020 14:54:55 | Gisele Branchini | Aceit |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_COVID_CEP_2006.docx                | 20/06/2020 14:54:39 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_1.pdf                          | 20/06/2020 14:47:24 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_1.docx                         | 20/06/2020 14:47:10 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_AMI_versao_1.docx                     | 20/06/2020 14:46:43 | Gisele Branchini | Aceit |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_AMI_versao_1.pdf                      | 20/06/2020 14:46:00 | Gisele Branchini | Aceit |

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



|                                                  |                                 |                        |                  |       |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|-------|
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador  | Projeto_COVID_UFCSPA.pdf        | 21/05/2020<br>19:53:28 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de<br>Instituição e<br>Infraestrutura | anuencia_Lab_Imunovirologia.pdf | 20/05/2020<br>22:23:02 | Gisele Branchini | Aceit |
| Declaração de<br>Instituição e<br>Infraestrutura | anuencia_HNSC.pdf               | 20/05/2020<br>22:22:29 | Gisele Branchini | Aceit |
| Outros                                           | termo_relatorio.pdf             | 20/05/2020<br>22:21:25 | Gisele Branchini | Aceit |

Página 05 de

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 24 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**  
**EDI CÁRMEN PULROLNIK**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

