MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS DA COVID-19

Mariana Oliveira Barbosa Alves (1)
Omar Lupi (2)

1. Curso de Pós-Graduação em Dermatologia – Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ)

2. Professor Associado de Dermatologia – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Médico – Serviço de Imunologia Clínica – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Professor Titular – Curso de Pós Graduação em Dermatologia - Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ), Membro Titular da Academia Nacional de Medicina (ANM)

INTRODUÇÃO

A nova doença causada por um coronavírus em 2019 (COVID-19), foi inicialmente observada em Wuhan, na China, e espalhou-se pelo mundo, sendo declarado pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020. O patógeno, um beta coronavírus, denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), foi isolado de amostras do trato respiratório inferior de pacientes infectados⁸. Em 18 meses foi responsável pela morte de 4 milhões de pessoas.

COVID-19 tem alta taxa de infectividade, principalmente devido à sua propagação através de gotículas respiratórias⁸. O período de incubação varia de 1 a 14 dias⁸.

É uma doença que acomete múltiplos órgãos, podendo apresentar sintomas clássicos como febre, cefaleia, tosse, dificuldades respiratórias, mialgias, dor de garganta, anosmia, ageusia, distúrbios neurológicos e gastrointestinais, ou ser completamente assintomática. Os casos mais graves desenvolvem dispneia, com ou sem hipoxemia, uma semana após o início dos sintomas, podendo evoluir com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), coagulação intravascular disseminada (CIVD), choque séptico e acidose metabólica. Os pacientes com piores prognósticos, são os idosos e/ou com comorbidades, como hipertensão, obesidade, diabetes e insuficiência renal. Houve alguns relatos que o aumento da carga viral, a disseminação e gravidade do acometimento

pulmonar sejam andrógeno-dependentes, tornando os homens mais susceptíveis a quadros graves da doença¹.

O impacto da COVID-19 na pele, podem estar relacionados diretamente com o vírus, serem efeitos adversos aos medicamentos ou epifenômenos (dermatoses associadas ao estresse, dermatoses ocupacionais ou dermatoses secundárias).

Dados iniciais da China relataram sintomas de pele em apenas 0,2% de 1.099 casos COVID-19 confirmados. No entanto, dados italianos posteriores já demonstravam 20,4% de acometimento cutâneo na COVID-19⁸. Apesar das diferenças na prevalência, os relatos de lesões cutâneas têm se tornado cada vez mais comuns⁸. Novos casos vêm sendo publicados constantemente, e estudos estão sendo realizados buscando classificar as lesões. A grande dificuldade está na confirmação diagnóstica, e em muitos estudos, avaliam casos confirmados e suspeitos juntos.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença é complexa e ainda não muito bem compreendida. Fatores virais e do hospedeiro desempenham papel fundamental. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples, faz parte do gênero Betacoronavirus⁸, composto por 16 proteínas não estruturais (denominadas NSP

1-16) com papéis específicos na replicação do vírus e imunopatogênese, como exemplo, destaca a NSP3 podendo ter ação de bloquear imunidade inata do hospedeiro.

O que muito se estuda na COVID-19 é a desordem imunológica encontrada. Os casos mais graves estão relacionados a um aumento extremo de citocinas inflamatórias como interleucina 2 (IL2), IL7, IL10, GCSE, IP10, MCP1, MIPI, A, TNF α . O aumento, em particular, de IL6 está associado a quadros ainda mais graves e pode ter efeitos deletérios sobre o sistema imune adaptativo⁹.

A ação do vírus em pele humana, ainda precisa de maiores investigações. Possíveis hipóteses incluem: ativação excessiva de mediadores inflamatórios criando uma “tempestade de citocinas” levando a danos endoteliais; formação de múltiplos trombos na microvasculatura da pele; mudanças na imunidade celular com ativação do sistema complemento; possibilidade de entrada direta do SAR-CoV2 por ação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e enzima serino protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) na célula endotelial humana, atingindo vasos sanguíneos dérmicos⁹.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é uma proteína que funciona como o único receptor para o SARS-CoV-2 para invadir células e causar infecção em humanos. Embora este vírus ataque principalmente o trato respiratório, a expressão do gene ACE² foi descoberta em vários outros tecidos

humanos, incluindo tecido gastrointestinal e da pele. Xue *et al.*⁴ descobriram que, dentre as células ACE2-positivas na pele, os queratinócitos respondem por 97,37% seguidos pelas células da glândula sudorípara (2,63%)⁸.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da COVID-19 pode ser feito, principalmente, por sinais clínicos (febre, cefaleia, tosse, dificuldades respiratórias, mialgias, dor de garganta, anosmia, ageusia, distúrbios neurológicos e gastrointestinais), parâmetros vitais (temperatura e saturação de oxigênio), exames laboratoriais e exames de imagem (principalmente, radiografia de tórax e tomografia computadorizada – TC). Alguns pacientes se apresentam assintomáticos. O diagnóstico definitivo se dá pelo isolamento do vírus por swab nasofaríngeo e orofaríngeo e pela dosagem de anticorpos específicos.

Os achados laboratoriais incluem leucopenia, trombocitopenia, níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) e níveis aumentados de D-dímero, o que aumenta o risco de doenças tromboembólicas¹.

As manifestações dermatológicas também são sinais clínicos da doença, em alguns casos, as lesões precedem os sinais clássicos de COVID-19, podendo auxiliar no diagnóstico precoce, e a depender do padrão de lesão, podem sugerir informações sobre prognóstico.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS COVID-19

As manifestações dermatológicas por COVID-19 foram inicialmente publicadas logo no início da doença. Um estudo de 552 hospitais na China continental indicou, inicialmente, uma prevalência de 0,2% de sintomas cutâneos na doença⁷. Porém, atualmente, sabe-se que essa porcentagem é maior, podendo chegar a 20,4%⁷. Os grandes questionamentos são se as manifestações estão relacionadas ao vírus, se são efeitos adversos aos medicamentos ou epifenômenos (dermatoses associadas ao estresse, dermatoses ocupacionais ou dermatoses secundárias).

O primeiro relato e perspectivas sobre manifestações cutâneas na COVID-19 foram feitas por Recalcati, na Itália, em 2020. Foram avaliados 88 pacientes com diagnóstico confirmado e suspeito da doença, onde 14 deles apresentaram lesões de pele: erupção cutânea eritematosa (14 pacientes), urticária generalizada (3 pacientes) e vesículas semelhantes à varicela (1 paciente).

À medida que mais casos foram sendo publicados, foram criando tentativas de classificações. O primeiro trabalho que tenta propor uma classificação para as manifestações cutâneas da COVID-19 foi realizado por Gálvan Cavas *et al.*⁶ Estudo realizado na Espanha, onde avaliaram 365 pacientes com

lesões cutâneas, apresentando diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19⁶, e as agruparam em 5 grupos principais, e sub-classificações (Tabela 1):

1. Lesões acrais: eritematosas com vesículas ou pústulas (Pseudo-erniose) (19%).
2. Erupções vesiculares (9%)
3. Lesões urticariformes (19%)
4. Erupções maculopapulares (47%)
5. Livedo ou necrose (6 %) ⁶.

Tabela 1: Primeira proposta de classificação das manifestações dermatológicas na COVID-19 por Galvan *et al.*⁶

Pseudo-Chilblain	Confirmados e Suspeitos
Erupções Vesiculares	Confirmados e Suspeitos
Lesões Urticariformes	Confirmados e Suspeitos
Erupções Maculopapulares	Confirmados e Suspeitos • Pitiríase Rosea Like • Erupção perifolicular • Eritema Multiforme Like • Pseudovesicular ou Eritema Elevatum Diutinum Like • Erupções Purpúricas • Erupção Purpúrica Axilar Bilateral • Erupção Morbiliforme • Eritema Palmar • Enantema
Livedo / Lesões Necróticas	Confirmados e Suspeitos

Esse estudo mostrou que erupções vesiculares apareceram no início da doença, antes mesmo de outros sintomas. O padrão pseudo-erniose, na maioria dos casos, ocorre após outros sintomas. Ao analisar gravidade, se observou que o padrão pseudo-erniose está associado com doença pulmonar menos grave. Em contraste, lesões de livedo foram

associadas a doença pulmonar mais grave, uma vez que os pacientes necessitaram de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI)⁶.

Na avaliação de Daneshgaran *et al.*⁷ 40,4% eram lesões acrais enquanto 21,3% eram erupções eritematosas maculopapulosas, As erupções vesiculosas (13%), urticariformes (10,9%) compunham o restante da casuística junto com 41 casos de lesões com padrões variados: eczematosos, angiomasos e anulares; Erupções Vasculares dentro do espectro de livedo/púrpura/necrose (4%); Erupções semelhantes a eritema multiforme (3,7%); Erupções eritematosas inespecíficas (2,1%). Padrões como: exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga (SDRIFE), pitiríase rósea e eritema figurado foram os menos comuns (0,3% combinados)⁷.

Um estudo maior, realizado por Freeman *et al.*, com abrangência internacional, avaliando 716 pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19 em 31 países diferentes tem como objetivo caracterizar a diversidade de manifestações cutâneas da COVID-19, facilitar a compreensão da fisiopatologia e assim propor uma nova classificação³. Dos 171 pacientes confirmados com COVID-19, ao reunirem diversos padrões morfológicos encontrados (Quadro 1), se destacou os 7 mais comuns: morbiliformes (22%), ernio-like (18%), urticariforme (16%), eritema macular (13%),

vesicular (11%), papuloescamosa (9,9%) e púrpura retiforme (6,4%). Se observou que lesões pernio-like eram comuns em pacientes com doença leve, enquanto a púrpura retiforme se manifestava, exclusivamente, em pacientes hospitalizados³.

1. Morbiliformes (22%)
2. Pernio-like (18%)
3. Urticariforme (16%)
4. Eritema Maculoso (13%)
5. Vesicular (11%)
6. Papuloescamoso (9,9%)
7. Púrpura retiforme (6,4%)

Quadro 1: Morfologia das manifestações cutâneas associadas a covid-19 no trabalho publicado por Freeman *et al.*³

Pernio-símile
Morbiliforme
Urticariforme
Eritema Maculoso
Vesículaoso
Acrocianose
Descamação acral
Papuloescamoso
Livedo Reticular-Like
Eritroderma
Grover-Like
Púrpura Retiforme
Petequial
Bolhas
Púrpura Palpável/ Vasculite
Dengue-símile
Lesão por pressão
Pústulas
Eritema Nodoso
Livedo Racemoso
Miliária Rubra
Síndrome Inflamatória Multissistêmica
Acneiforme

Geralmente as lesões aparecem simultaneamente ou após outros sintomas de COVID-19. Mas observou-se que em 12% dos casos as manifestações cutâneas ocorreram antes do início de outros sintomas. A lesão mais descrita foi de pernio-símile, talvez por sua divulgação mais expressiva pelas mídias. Na prática, de alguns estudos, se via que os exantemas morfiliformes e maculares eram mais comuns³.

Foi criado um critério de gravidade calculado com base na porcentagem de pacientes hospitalizados por COVID-19. As lesões cutâneas foram divididas em 3 grandes grupos:

1. Lesões Pernio-símile (os principais locais acometidos foram pés (84%) e mãos (32%). Os principais sintomas foram dor/queimação (71%) e prurido (36%). Sintomas encontrados após outro sintoma de COVID-19 em 49% dos casos, dentre eles febre (35%), tosse (35%). 19% se encontravam assintomáticos e 16% hospitalizados)³.
2. Vesiculoso/Urticariforme/Eritema Maculoso/Morbiliforme (os locais mais acometidos foram tronco e extremidades. Foi relato prurido associado em 61-74%. Normalmente ocorreram após outros sintomas de COVID-19 (19%), dentre eles febre (65-74%), tosse (52-66%), dor de garganta (39-50%), dispneia (28-45%). 22-45% necessitaram de hospitalização)³.
3. Púrpura Retiforme (os locais mais acometidos foram extremidades e nádegas. Frequentemente assintomático (73%). Após outros sintomas de COVID-19 (91%), dentre eles: Febre (64%), tosse (73%), e dispneia (73%). 100% foram hospitalizados e 82% com Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda (SARS)³.

É visto que as lesões pernio-like aparecem em pacientes com curso da doença relativamente moderado, podendo ser um marcador de resposta antiviral eficaz do hospedeiro. Enquanto a púrpura retiforme está associada a pacientes críticos sinalizando

maior gravidade da doença³.

Outras publicações associando lesões cutâneas e COVID-19 descrevem casos de: enantema associados a erupções eritematosas¹² e Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças e adultos (Doença Kawasaki-símile)⁸.

EPIFENÔMENOS

Uso de EPIs e Manifestações Dermatológicas

Essa pandemia resultou em complicações cutâneas adicionais, embora indiretamente, por meio do uso de EPI. Essas complicações incluem lesão por pressão, dermatite de contato, urticária, ressecamento da pele e agravamento de doenças de pele existentes. EPI refere-se a itens pessoais vestíveis usados para proteção contra lesões acidentais e riscos ocupacionais. Devido à possível transmissão assintomática de SARS-CoV-2 entre indivíduos desconhecidos, o uso generalizado de EPI tornou-se obrigatório para a redução das taxas de infecção e prevenção da propagação viral, especialmente entre os profissionais de saúde da linha de frente. Esses indivíduos devem se proteger de riscos ocupacionais e de seus pacientes mais vulneráveis usando vários tipos de equipamento de EPI, incluindo óculos de proteção / protetores faciais descartáveis, máscaras respiratórias N95, aventais de proteção, luvas

de látex⁸ e uso de substâncias desinfetantes, como álcool em gel, álcool líquido 70° e sabonetes¹³. Outro hábito que vem culminando com lesões dermatológicas é a lavagem frequente das mãos, provocando ressecamento, descamação, e em alguns casos dermatite de contato pelos produtos utilizados na limpeza¹⁰.

Apesar dos benefícios gerais do uso de EPI, seu uso frequente e prolongado entre profissionais de saúde durante a pandemia de COVID-19 foi associado a várias lesões cutâneas adversas. As complicações cutâneas relacionadas ao EPI são de grande preocupação, já que barreiras cutâneas quebradas podem criar uma abertura para possíveis infecções por COVID-19 e aumentar a contaminação por disseminação inadvertida do vírus. As lesões por pressão foram mais descritas sendo induzidas por respiradores N95, óculos e máscaras de proteção⁸.

Eflúvio Telógeno

O eflúvio telógeno (TE) é caracterizado pela queda difusa do cabelo 2-3 meses após um agente estressor, e a infecção por COVID-19 é potencialmente um desses estressores. Aqueles que foram infectados com o vírus estavam sob imenso estresse psicossocial e fisiológico⁵. O corpo responde à essa infecção criando um estado pró-inflamatório, que leva a danos nos tecidos e outras sequelas. Citocinas pró-inflamatórias são liberadas e os mecanismos de an-

ticoagulação são prejudicados, o que pode provocar TE por meio da resposta inflamatória sistêmica e/ou microtrombos nos folículos pilosos⁵.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS RELACIONADAS AO USO DE MEDICAMENTOS NA COVID-19

Os medicamentos usados no tratamento para COVID-19 podem estar associados as lesões dermatológicas, sendo na maioria das vezes, o maior desafio para classificar o que são manifestações próprias da doença e o que são efeitos adversos ao uso das medicações.

Todos os pacientes que apresentarem manifestações cutâneas associadas a COVID-19 devem ser questionados quanto aos medicamentos que faz uso. Segue abaixo, alguns medicamentos utilizados no tratamento da doença e alguns de seus efeitos adversos na pele¹³.

1. Hidroxicloroquina (HCQ)

A hidroxicloroquina é um agente antimalárico que também possui atividades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. No início da doença, muitos estudos tentavam comprovar a eficácia e efetividade da medicação, porém sem sucesso. Mas foi muito utilizada, até mesmo sem acompanhamento médico, por uma significativa parte da população¹³.

O HCQ pode causar erupções cutâneas adversas por medicamentos (ECAMs).

ECAMs ocorreram 5 a 14 dias após o início do tratamento com HCQ e nenhum foi fatal. As erupções foram caracterizadas como liquenóides, urticariformes ou exantemáticas e resolvidas após a descontinuação do tratamento com HCQ. Em um caso, foi observado eritema pustular figurado generalizado. Um dos efeitos colaterais importantes do HCQ é o prurido induzido pela hidroxicloroquina. Além disso, pode causar pustulose exantemática generalizada aguda, urticária, despigmentação mucocutânea, erupções tipo Stevens-Johnson, alopecia, branqueamento do cabelo e surtos de psoríase¹³.

2. Azitromicina

A azitromicina é amplamente utilizada e geralmente considerada um medicamento seguro. A azitromicina raramente causa reações cutâneas, como erupção fixa bolhosa por drogas, síndrome de Stevens-Johnson, DRESS, vasculite leucocitoclástica, síndrome de hipersensibilidade, etc¹³.

3. Favipiravir

O favipiravir é um análogo de nucleosídeo bem conhecido como um medicamento antiviral de amplo espectro. No prospecto de medicamentos comerciais, erupção cutânea (<1%), eczema (<0,5%) e prurido são relatados. No tratamento da COVID-19 com favipiravir, não foram observados efeitos adversos cutâneos¹³.

4. Remdessevir

Remdesivir é um pró-fármaco mono-

fosforamidato de um análogo da adenosina. Alguns efeitos adversos na pele foram relatados, incluindo prurido e edema (especialmente da face, língua e garganta). Em um estudo, Wang *et al.* encontraram erupção cutânea em 7% do grupo de remdesivir e 3% de um grupo de placebo de pacientes com COVID-19¹³.

5. Oseltamivir

O oseltamivir foi aprovado para o tratamento da gripe e pode causar efeitos colaterais cutâneos, como angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, etc., no entanto, é raro¹³.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS RELACIONADAS À VACINA PARA COVID-19

Foram observados casos raros de reações alérgicas graves após a vacinação com COVID-19, aparentemente com uma frequência mais elevada do que com outras vacinas. São descritas reações a possíveis excipientes alergênicos nas vacinas da Pfizer / BioNTech, Moderna e AstraZeneca¹¹. As reações mediadas por IgE ao polietilenoglicol e seus derivados (polissorbato e poloxâmero) são as causas mais suspeitas, embora até agora não comprovadas¹¹.

A vacina Moderna mRNA-1273 foi autorizada pela Food and Drug Adminis-

tration (FDA) para uso emergente na pandemia de COVID-19 em Dezembro de 2020. De 15.185 participantes nos ensaios de eficácia do Coronavírus de fase III (COVE), que recebeu pelo menos uma dose da vacina Moderna, 228 (1,5%) relataram eventos adversos de hipersensibilidade, incluindo erupção no local da injeção e urticária. Foi observada uma erupção morbiliforme após cerca de 48 horas da vacinação que é semelhante a uma erupção cutânea associada a drogas. Foram relatados 4 casos de “braço da COVID”: uma erupção eritematosa localizada em torno do local da injeção, que se manifesta dias após a primeira dose do Vacina Moderna COVID-19².

REFERÊNCIAS

1. Almeida G, Arruda S, Marques E, Michalany N, Sadick N. Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. *J Drugs Dermatol*. 2021 Jan 1;20(1):76-83. doi: 10.36849/JDD.5676. PMID: 33400417.
2. Wei N, Fishman M, Wattenberg D, Gordon M, Lebwohl M. "COVID arm": A reaction to the Moderna vaccine. *JAAD Case Rep*. 2021 Apr;10:92-95. doi: 10.1016/j.jdc.2021.02.014. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33748377; PMCID: PMC7959672.
3. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, Harp J, Takeshita J, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Fox LP. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622888; PMCID: PMC7331510.
4. Tsai SC, Lu CC, Bau DT, Chiu YJ, Yen YT, Hsu YM, Fu CW, Kuo SC, Lo YS, Chiu HY, Juan YN, Tsai FJ, Yang JS. Approaches towards fighting the COVID 19 pandemic (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Jan;47(1):3-22. doi: 10.3892/ijmm.2020.4794. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33236131; PMCID: PMC7723515.
5. Olds H, Liu J, Luk K, Lim HW, Ozog D, Rambhatla PV. Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14761. doi: 10.1111/dth.14761. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33405302; PMCID: PMC7883200. (antigo artigo 11)
6. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-

- Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romaní J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.
7. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Oct;21(5):627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4. PMID: 32865778; PMCID: PMC7456663.
  8. 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. doi: 10.1089/wound.2020.1309. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33035150; PMCID: PMC8020517. (antigo artigo 10)
  9. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blaricum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/ COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020 Aug;69(8):745-756. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488318; PMCID: PMC7266387
  10. Beiu C, Mihai M, Popa L, Cima L, Popescu MN. Frequent Hand Washing for COVID-19 Prevention Can Cause Hand Dermatitis: Management Tips. *Cureus*. 2020 Apr 2;12(4):e7506. doi: 10.7759/cureus.7506. PMID: 32373409; PMCID: PMC7195203.
  11. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug 1;21(4):401-409. doi: 10.1097/ACI.0000000000000762. PMID: 34091550; PMCID: PMC8270228.
  12. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, Burgos-Blasco P, Vañó-Galván S, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. *JAMA Dermatol*. 2020 Oct 1;156(10):1134-1136. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2550. PMID: