

Alterações dermatológicas em pacientes com Covid-19

Cutaneous manifestations in patients with Covid-19

Recebido: 24/11/2022 | Revisado: 28/11/2022 | Aceitado: 29/11/2022 | Publicado: 03/12/2022

João Victor Costa Cezar de Andrade

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: jvictorandrade@hotmail.com

Letícia Ferreira Gasques

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: leticia_gasques@hotmail.com

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-6013>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br

Ana Cláudia Cavalcante Espósito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9283-2354>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: anaclaudiaesposito@gmail.com

Resumo

A doença COVID-19 é causada por uma família de vírus denominada coronavírus. As manifestações clínicas mais frequentes da doença incluem fadiga, febre, cefaleia, mialgia, tosse e diarreia. Além disso, parte dos pacientes evoluem com a Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda. Também são descritas lesões cutâneas relacionadas à infecção. Portanto, é uma doença que ocasiona manifestações em múltiplos órgãos e sistemas, inclusive a pele. As manifestações cutâneas do COVID-19 ainda não são conhecidas em sua totalidade, mas é crescente o número de relatos de casos sobre o acometimento tegumentar na doença. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática acerca das manifestações dermatológicas causadas pela infecção do COVID-19. Realizou-se revisão sistemática da literatura nas bases MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library On-line (SciELO). Considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram identificados 23 artigos indexados ao PUBMED e nenhum artigo no LILACS ou Scielo. Há elevada prevalência de lesões dermatológicas em pacientes com COVID-19. Ademais, as alterações observadas são de extrema importância, pois achados como rash, urticária e lesões eritematosas podem ter seu papel no diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos, mesmo que sua etiologia seja incerta.

Palavras-chave: Doenças da pele e tecido conjuntivo; Coronavírus; Revisão.

Abstract

The disease COVID-19 is caused by a family of viruses called coronavirus. The most frequent clinical manifestations of the disease include fatigue, fever, headache, myalgia, cough and diarrhea. In addition, some patients develop Acute Respiratory Distress Syndrome. Infection-related skin lesions are also described. Therefore, it is a disease that causes manifestations in multiple organs and systems, including the skin. The cutaneous manifestations of COVID-19 are not yet known in their entirety, but the number of case reports on tegumentary involvement in the disease is increasing. The objective of this research was to carry out a systematic review of the dermatological manifestations caused by the COVID-19 infection. Systematic literature review in MEDLINE/PUBMED, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) was performed. Considering the inclusion and exclusion criteria, a systematic review of the dermatological manifestations caused by the COVID-19 infection was identified. According to the selected studies, there was significance in the results regarding 23 articles indexed in PUBMED and no articles in LILACS or Scielo. There is a high prevalence of dermatological lesions in patients with COVID-19. Furthermore, the changes observed are extremely important, as findings such as rash, urticaria and erythematous lesions may play a role in the early diagnosis of asymptomatic patients, even if their etiology is uncertain.

Keywords: Skin and connective tissue diseases; Coronavirus; Review.

1. Introdução

De acordo com Ministério da Saúde (2021), a doença COVID-19 é causada por uma família de vírus denominada coronavírus, muito comum em diferentes espécies animais, como por exemplo gatos, morcegos ou gado. Embora raro, alguns coronavírus são capazes de infectar seres humanos, como por exemplo o SARS-Cov e o MERS-Cov (De Wit et al. 2016).

Em geral, agentes infecciosos - como os vírus - que possuem tropismo pelas vias aéreas, quando se tornam patológicos em humanos, podem causar infecções respiratórias com sinais e sintomas como febre, rinorréia, tosse, espirro e dispnéia. Um dos vírus mais conhecidos e que causam tais manifestações clínicas é o vírus da gripe. (Fiocruz 2020)

O vírus causador do COVID-19 possui RNA genômico de fita simples, já tendo sido constatadas inúmeras mutações em seus genes, as quais podem afetar a extensão do seu RNA, seu grau de infectividade e letalidade, sendo então capaz de causar síndrome respiratória aguda grave, altamente contagiosa em humanos. (Yuce et al. 2020)

Em uma das maiores cidades da China, Wuhan, capital da província de Hubei, vários casos de pneumonia aguda de etiologia desconhecida foram diagnosticados a partir de dezembro de 2019. O governo do país construiu, em apenas 10 dias, um hospital com capacidade para 1000 leitos. Porém, esses leitos se tornaram insuficientes considerando os mais de 17 mil infectados e 360 mortos registrados naquela data. Mediante a impressionante evolução e alta transmissibilidade, a OMS anunciou em fevereiro de 2020 o nome para a doença: COVID-19. Neste momento, países como Japão, Korea e Tailândia reportaram seus primeiros casos de infecção. Em seguida, o vírus chegou aos cinco continentes, afetando milhares de pessoas. Diante da exponencial escalada dos casos e número de mortos, se iniciou a saturação dos sistemas e serviços de saúde, e a declaração oficial da OMS de que o mundo estava enfrentando uma pandemia pelo SARS-Cov (Fiocruz 2021).

Importante ressaltar que o agravamento da situação gerou a necessidade de uma declaração por parte da OMS em decretar oficialmente o início da pandemia em 11 de março de 2020 (World Health Organization 2020).

Conforme Klejzman (2020), as manifestações clínicas mais frequentes da doença incluem fadiga, febre, cefaleia, mialgia, tosse e diarreia. Além disso, parte dos pacientes evoluem com a Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda. Também são descritas lesões vasculares e lesões cutâneas relacionadas à infecção. Portanto, é uma doença que ocasiona manifestações em múltiplos órgãos e sistemas, inclusive a pele.

As manifestações cutâneas do COVID-19 ainda não são conhecidas em sua totalidade, mas é crescente o número de relatos de casos sobre o acometimento tegumentar na doença.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática acerca das manifestações dermatológicas causadas pela infecção do COVID-19.

2. Metodologia

Desenho e registro do protocolo

Esta revisão sistemática foi registrada prospectivamente no banco de dados internacional de protocolos de revisão sistemática (*PROSPERO - International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews - CRD42022291920*) em consonância com a recomendação da MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*).

Buscas

As bases de dados eletrônicas utilizadas nesse trabalho foram: MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library On-line (SciELO). A estratégia de busca foi realizada a partir da análise da prevalência das manifestações dermatológicas frente a infecção pelo COVID-19. A pergunta norteadora foi a prevalência de manifestações dermatológicas em pacientes com Covid-19. Tanto as publicações relevantes

sobre este assunto, quanto as listas de referências de todos os estudos incluídos, foram avaliadas a fim de verificar qualquer estudo potencialmente elegível. Houve restrições referentes ao idioma, pois somente foram analisados textos em português, espanhol ou inglês, com data de publicação a partir do dia 01 de Dezembro de 2019 e os artigos incluídos tiveram seu conteúdo analisado na íntegra.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os estudos que descreverem a prevalência e/ou incidência de manifestações dermatológicas em pacientes infectados pelo SARS-Cov-2. Foram excluídos os relatos de caso e séries de casos sobre o tema.

Condição: Estudos observacionais transversais ou coortes que incluíssem pessoas com manifestações dermatológicas em decorrência do COVID-19.

Desfecho: estudos de prevalência e incidência das manifestações dermatológicas diante da infecção pelo COVID-19.

Fonte de pacientes: Os pacientes foram escolhidos a partir de estudos de prevalência sobre manifestações dermatológicas em decorrência da COVID-19.

População: População adulta (com idade igual ou superior a 18 anos). Estudos investigando mulheres grávidas ou crianças foram excluídos.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Inicialmente, dois colaboradores independentes analisaram os títulos e resumos de artigos, sendo que foram selecionados aqueles que cumprirem os critérios de elegibilidade previamente descritos. Caso ocorresse dissonância entre os colaboradores, um terceiro colaborador foi requisitado para resolver o impasse.

Os colaboradores também realizaram a coleta de dados dos trabalhos selecionados, utilizando um formulário padronizado.

A primeira etapa do formulário foi constituída por: autores; título do trabalho; ano da publicação; revista /volume/ página/ país. A segunda etapa constou de informações sobre as características do estudo: número total de integrantes amostrais, contexto dos participantes do estudo (atendimento em atenção primária, secundária, terciária), desenho da pesquisa, idade média dos participantes, forma de detecção do acometimento dermatológico (exame clínico, biópsia/estudo anatomopatológico, exame de imagem). A terceira etapa teve como objetivo discriminar as manifestações dermatológicas; logo, os itens analisados foram: descrição do acometimento cutâneo, correlação entre gravidade da infecção, intensidade da manifestação dermatológica, evolução do quadro de COVID-19, evolução das manifestações dermatológicas.

Análise dos resultados

Frente aos estudos selecionados, foi avaliada a prevalência de manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19.

3. Resultados e Discussão

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram identificados Realizar uma revisão sistemática acerca das manifestações dermatológicas causadas pela infecção do COVID-19. Conforme as pesquisas selecionadas, houve significância nos resultados quanto a 23 artigos indexados ao PUBMED e nenhum artigo no LILACS ou Scielo.

Segundo Tsai et al. (2021), de todos os pacientes internados por COVID-19 avaliados, 20% apresentaram manifestações cutâneas, bem como 44% dos infectados não internados. Dentre as manifestações dermatológicas, as mais frequentes foram: acometimento acrodérmico, rash eritematoso, lesões vesiculares, livedo/lesões necróticas, exantema,

petéquias, urticária e vesículas do tipo varicela. Guelimi et al. (2021) observou, em ordem de prevalência, erupções maculopapulares, urticária, erupções vesiculares, livedo/necrose. Ainda relacionando COVID-19 e alterações dermatológicas em pacientes hospitalizados, Méndez Maestro et al. (2021) avaliou que as manifestações mais comuns foram acroisquemia, eritema semelhante à varicela, exantema maculopapular e lesões pruriginosas. Em um outro estudo, realizado na França por Jouret et al. (2020) em pacientes não hospitalizados foram evidenciados os mesmos achados dos pacientes hospitalizados. Visconti et al. (2021) corrobora com os achados descritos acima, sendo evidenciado a presença de rash cutâneo, urticária e lesões maculopapulares em maior prevalência em pacientes que testaram positivo para COVID-19.

Outro estudo epidemiológico realizado em Michigan por Patrick et al. (2021) avaliou 435.019 pacientes. Ficou evidenciado que aqueles afetados previamente por condições dermatológicas como: dermatite atópica, psoríase, queimados e lúpus cutâneo, apresentaram maior risco de complicações por COVID-19, porém foi demonstrado um certo fator protetor quando co-relacionados à necessidade de ventilação mecânica.

Em contrapartida, elencado pelo estudo de Uwe Wollina et al. (2020), na China, onde foram avaliados 1099 pacientes acometidos por COVID-19, apenas 0,2% apresentaram alterações de pele. Ademais, de acordo com um compilado de pesquisas, foi notado nos pacientes infectados por COVID-19 o aparecimento de acro-isquemia e rash maculopapula, os quais foram associados à situações de gravidade elevada e aumento de 10% na taxa de mortalidade. Todavia, pacientes que apresentaram edemas e erupções eritematosas, rash com petéquias, foram associados com casos mais leves. Referidos achados foram corroborados pelo estudo realizado por Li et al. (2020).

Em consonância com os demais artigos, Gisondi, et al. (2020), disserta que as lesões cutâneas mais prevalentes em pacientes com COVID-19 foram exantemas do tipo varicela, os quais podem ser úteis no diagnóstico de pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos. Já lesões maculopapulares e urticária são frequentes em pacientes acometidos, porém não são ferramentas relevantes para o diagnóstico, visto que podem ser causadas por diversas etiologias. Por fim, ressalta que manifestações como livedo e púrpuras são mais associadas aos casos de maior gravidade.

Em 2020, a revisão sistemática elaborada por Seirafianpour et al. demonstrou que, assim como os resultados supracitados, a maior incidência de manifestações dermatológicas por COVID-19 foram, respectivamente, rash eritematoso e exantema, seguidos por erupções urticárias localizada ou difusa e varicela. Nos achados, foram encontrados outros sinais dermatológicos, como por exemplo: exacerbação da psoríase, reação de pústulas generalizadas, pápulas pruriginosas e erupções malares. Sobretudo, as principais desordens dermatológicas foram associadas à síndrome metabólica, idade avançada ou comorbidades respiratórias/autoimunes. Naderi-Azad et al. testifica as afirmações apresentadas por Seirafianpour, classificando-as como lesões dermatológicas do tipo 1, as quais foram relacionadas com mecanismos inflamatórios, sendo elas: lesões vesiculares, exantema morbiliforme e urticária. As lesões classificadas como tipo 2, tem uma relação direta com lesões vasculares, como: lesões semelhantes à varicela, livedo e púrpuras.

Dissonante dos demais estudos avaliados, Rerknimitr et al. (2020) observou que alterações dermatológicas como pseudo-erniose estão diretamente associadas com COVID-19 em climas temperados e frios, os quais demonstraram-se mais presentes. Ademais, o estado hiperinflamatório e desregulação de linfócitos T (principalmente padrão de resposta Th17) exacerbou doenças como psoríase e dermatite atópica. Já no estudo de Molaei et al. (2020) foi associado a exacerbação de doenças dermatológicas nos pacientes que apresentavam estado hiperinflamatório e/ou doenças autoimunes, agravando casos de esclerodermia, pênfigo e LES.

Tomsitz et al. (2020) classificou as lesões de pele como causadas possivelmente por doenças infecciosas (rash maculopapular, urticária e eritema multiforme) e as que são possíveis indicativos para COVID-19 (exantema do tipo varicela, livedo, lesões do tipo varicela).

Miot et al. (2020) concluiu que, após analisar 1429 pacientes infectados por COVID-19, as alterações dermatológicas encontradas não foram conclusivas em relação ao diagnóstico específico para Sars-CoV2, visto sua inespecificidade, podendo ser de causa viral abrangente e também por reação a medicamentos.

Rekhtman et al. (2020) analisou em um estudo 296 pacientes hospitalizados com COVID-19 a presença de lesões dermatológicas supracitadas, sendo que 35 destes pacientes apresentaram ao menos 1 lesão dermatológica, incluindo úlceras, púrpuras, necrose, eritema não específico, lesões do tipo perniose e vesículas.

Uma metanálise realizada por Rajan et al. (2020) observou que 5,69% de pacientes acometidos por COVID-19 tiveram algum acometimento dermatológico, em sua maioria rash maculo papular e lesões vesiculobulhosas. Outras achados que também corroboram com o que já foi observado nos demais estudos foram a presença de urticária, livedo, necrose e lesões do tipo varicela.

Rrapi et al. (2021) constatou em um estudo realizado com 1216 pacientes hospitalizados que apresentaram alterações dermatológicas do tipo úlcera de pressão e púrpuras, tiveram mais tempo de internação e uma maior propensão à intubação.

Entretanto, Drago et al. (2020) ressaltou que alterações dermatológicas, como exantema e urticária, encontradas em pacientes com COVID-19, não teria relação estabelecida, visto que tais acometimentos dermatológicos são frequentemente encontradas em pacientes expostos a terapia multi farmacológica. No entanto, lesões do tipo varicela estão fortemente relacionadas com COVID-19, principalmente em pacientes pediátricos e assintomáticos. Atestando com os achados da pesquisa, Jia et al. (2020) referiu que lesões do tipo varicela possuem uma forte ligação com COVID-19.

Um achado curioso em um estudo feito por Mirza et al. (2020), além dos acometimentos dermatológicos já relatados, foi em pacientes do sexo masculino com repercursões mais graves por COVID-19, os quais tiveram um elevado grau de alopecia androgenética.

Fortalecendo a hipótese de diagnosticar COVID-19 através de lesões dermatológicas, Sameni et al. (2020) mostrou que as manifestações mais comuns foram lesões eritematosas, rash e urticária. Tais lesões aparentemente não possuem um tempo exato de aparecimento, ou seja, são variadas, podendo aparecer no começo ou no final da doença, porém são de extrema importância no diagnóstico precoce de COVID-19 em pacientes assintomáticos.

4. Considerações Finais

De acordo com nossa revisão, há elevada prevalência de lesões dermatológicas em pacientes com COVID-19. Ademais, as alterações observadas são de extrema importância, pois achados como *rash*, urticária e lesões eritematosas podem ter seu papel no diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos, mesmo que sua etiologia seja incerta. Estudos de revisão que avaliem manifestações dermatológicas em assintomáticos são necessários para maior compreensão da relação entre pele e COVID-19.

Referências

- Atkins, D., Best, D., Briss, P.A., et al. (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical Research ed)*. 328(7454): 1490.
- Brasil. (2020). COVID-19: ponto a ponto sobre o novo coronavírus. Brasília, 2020. <https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/covid-19-ponto-a-ponto-do-novo-coronavirus/>
- Brasil. (2021). O que é COVID-19. Brasília, 2021. <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>
- Brasil (2021). A pandemia de Covid-19: Interseções e desafios para a história da saúde e do tempo presente. Brasília, 2021. https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/a-pandemia-de-covid-19_intersecoes-e-desafios-para-a-historia-da-saude-e-do-tempo-presente.pdf Acesso: 19 de Março de 2021.

- De Souza, R.J., Mente, A., Maroleanu, A., et al. (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*.351 :h3978.
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., et al. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 14 (8): 523-34.
- Drago, F., Ciccarese, G., Rebori, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 infection: the same virus can cause different cutaneous manifestations. *Br J Dermatol.* 183(4):788. 10.1111/bjd.19311.
- Galli, E., Cipriani, F., Ricci, G., et al. (2020). Cutaneous manifestation during COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol.*31 Suppl 26(Suppl 26):89-91. 10.1111/pai.13384.
- Gisoni, P., Piaserico, S., Bordin, C., Alaibac, M., et al. (2020). Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*34(11):2499-2504. 10.1111/jdv.16774.
- Guelimi, R., Salle, R., Dousset, L., Assier, H., et al. (2021). Non-acral skin manifestations during the COVID-19 epidemic: COVIDSKIN study by the French Society of Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 35(9):e539-e541. 10.1111/jdv.17322.
- Jia, J.L., Kamceva, M., Rao, S.A., et al. (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol.* 83(2):687-690. 10.1016/j.jaad.2020.05.059.
- Jouret, G., Damsin, T., Vanhakendover, L., Bailleux, S., et al. (2020). Dermatological manifestations of COVID-19. *Rev Med Liege.* Sup;75(S1):115-118.
- Klejtman, T. Skin and COVID-19. (2020). *J Med Vasc.* 45(4): 175–176.,19.
- Li, H., Zhao, Y., Zhou, L., et al. (2020). Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. *Dermatol Ther.* 33(6):e14157. 10.1111/dth.14157. Epub 2020 Sep 7.
- Méndez Maestro, I., Peña Merino, L., Udondo González Del Tánago., et al. (2020). Skin manifestations in patients hospitalized with confirmed COVID-19 disease: a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Int J Dermatol.* 59(11):1353-1357. 10.1111/ijd.15180. Epub 2020 Sep 24.
- Miot, H.A., Ianhez, M., Müller Ramos, P. (2021). Self-reported cutaneous manifestations in 1429 Brazilian COVID-19-infected patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 35(3):e172-e173. 10.1111/jdv.17024. Epub 2020 Nov 24.
- Mirza, F.N., Malik, A.A., Omer, S.B., et al. (2021). Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol.* 60(4):418-450. 10.1111/ijd.15168.
- Molaei, H., Allahyari, F., Emadi, S.N., (2021). Cutaneous manifestations related to the COVID-19 pandemic: a review article. *Cutan Ocul Toxicol.* 40(2):168-174. 10.1080/15569527.2021.1919138.
- Naderi-Azad, S., Vender, R., (2021) Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 Can Be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns. *J Cutan Med Surg.* 25(2):169-176. 10.1177/1203475420972343.
- Oliveira, C.B., Maher, C.G., Franco, M.R., et al. (2020). Co-occurrence of Chronic Musculoskeletal Pain and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pain medicine (Malden, Mass)*.21(6): 1106-21
- Patrick, M.T., Zhang, H., Wasikowski, R, et al. (2021) Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 147(3):857-869.e7. 10.1016/j.jaci.2021.01.006.
- Pinheiro, L.S.P., Ocariano, J.M., Madaleno, F.O., et al. (2020) Prevalence and incidence of injuries in para athletes: a systematic review with meta-analysis and GRADE recommendations. *British Journal of Sports Medicine.* bjsports-2020- 102823.
- Rajan, M.B., Kumar-M, P., Bhardwaj, A. (2020) The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 59(11):1358-1370. 10.1111/ijd.15154.
- Rekhtman, S., Tannenbaum, R., Strunk, A., Birabaharan, M., et al. (2021). Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 84(4):946-952. 10.1016/j.jaad.2020.12.046.
- Rerknimitr, P., Theerawattanawit, C., Lertpichitkul, P., et al. (2020). Skin manifestations in COVID-19: The tropics experience. *J Dermatol.* 47(12):e444-e446. 10.1111/1346-8138.15567.
- Rrapi, R., Chand, S., Lo, J.A., et al. (2021). The significance of pressure injuries and purpura in COVID-19 patients hospitalized at a large urban academic medical center: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 85(2):462-464. 10.1016/j.jaad.2021.03.051.
- Sameni, F., Hajikhani, B., Yaslianifard, S., et al. (2020) COVID-19 and Skin Manifestations: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Med (Lausanne).* 7:573188. 10.3389/fmed.2020.573188. eCollection 2020.
- Seirafianpour, F., Sodagar, S., Pour Mohammad, A., et al. (2020). Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 33(6):e13986. 10.1111/dth.13986.
- Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C., et al. (2020).Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama.* 283(15):2008-12.
- Taylor, J.B., Goode, A.P., George, S.Z., Cook, C.E. (2014). Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society.* 14(10):2299-319.

Tomsitz, D., Biedermann, T., Brockow, K. (2021). Skin manifestations reported in association with COVID-19 infection. *J Dtsch Dermatol Ges.* 19(4):530-534. 10.1111/ddg.14353.

Tsai, P.H., Lai, W.Y., Lin, Y.Y., Luo, Y.H., et al. (2021) Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc.* 84(1):3-8. 10.1097/JCMA.000000000000463.

Visconti, A., Bataille, V., Rossi, N., Kluk, J., et al. (2021). Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol.* 184(5):880-887. 10.1111/bjd.19807.

Wollina, U., Karadağ, A.S., Rowland-Payne, C., et al. (2020). Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020 Sep;33(5):e13549. 10.1111/dth.13549.

World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

Yuce, M., Filiztekin, E., Ozkaya, K.G. (2020). COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Elsevier Public Helth Emergency Collection, Biosensors and Bioelectronics* 172 (2021) 112752. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584564/pdf/main.pdf>