

Manifestações cutâneas da COVID-19 em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents: a systematic review

Ricardo Pasquini Neto^{a*} , Felipe Antonio Torres Mazzo^a , Fernanda de Almeida Vieira^a , Gustavo de Souza Bueno^a , João Vitor Correa Previdi^a , Lara Rozetti da Silva^a , Nasthia Kreuz Baziulis da Silva^a , Joseph Lucius Jorizzo^{b,c} , Felipe Bochnia Cerci^{d,e} 

RESUMO

Objetivo: Avaliar as manifestações cutâneas da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19) descritas em pacientes pediátricos e discutir sua relevância para o diagnóstico precoce.

Fontes de dados: O estudo consistiu em uma revisão sistemática de artigos originais indexados nas bases de dados PubMed e Embase, assim como na literatura cinzenta localizados via Google Scholar. Uma estratégia de busca, baseada na *PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) Tool*, com os termos "child", "infant", "childhood", "adolescents", "teenagers", "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "skin manifestations" foi conduzida para otimizar os achados. Não houve restrições de idiomas.

Síntese de dados: 35 dos 310 artigos que inicialmente cumpriram os critérios de inclusão foram selecionados para revisão, totalizando 369 pacientes. As manifestações cutâneas mais comuns de COVID-19 em crianças e adolescentes foram as lesões *Chilblain-Like* presentes em 67,5% dos casos, seguidas pelas lesões *Eritema Multiforme-Like* (31,7%) e *Varicella-Like* (0,8%). As lesões *Chilblain-Like* surgiram 7,6 dias (IC95% 7,4–7,8) após a infecção viral e tiveram duração de 17,5 dias (IC95% 16,5–18,5); as lesões *Eritema Multiforme-Like* surgiram em 9,5 dias (IC95% 9–10) e duraram 10,3 dias (IC95% 9,1–11,5) e as lesões *Varicella-Like* apareceram em 12,3 dias (IC95% 4–20,6) e duraram 7 dias.

Conclusões: O conhecimento das diferentes manifestações cutâneas em crianças e adolescentes com COVID-19 é essencial para o diagnóstico precoce da doença, assim como possibilitar adoção de prontos cuidados e interromper cadeias de transmissão do novo coronavírus.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestações cutâneas; Criança; Adolescente; Pediatria.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the coronavirus disease 2019 (COVID-19) cutaneous manifestations described in pediatric patients and discuss their relevance for early diagnosis.

Data source: The study consisted of a systematic review of original articles indexed in PubMed and Embase databases, as well as gray literature articles found through Google Scholar. A search strategy, based on *PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) Tool*, with the terms "child," "infant," "childhood," "adolescents," "teenagers," "COVID-19," "SARS-CoV-2," and "skin manifestations," was performed to optimize the findings. The study did not restrict any article regarding language.

Data synthesis: Out of the 310 articles that initially met the inclusion criteria, 35 were selected for review, totalizing 369 patients. The most common COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents were *Chilblain-like* lesions, presented in 67.5% of the cases, followed by *erythema multiforme-like* (31.7%) and *varicella-like* lesions (0.8%). The *Chilblain-like* lesions appeared 7.6 days (95%CI 7.4–7.8) after the viral infection and lasted for 17.5 days (95%CI 16.5–18.5), *erythema multiforme-like* lesions appeared in 9.5 days (95%CI 9–10) and lasted for 10.3 days (95%CI 9.1–11.5), and *varicella-like* lesions appeared in 12.3 days (95%CI 4–20.6) and lasted for 7 days.

Conclusions: Knowledge of the different skin manifestations in children and adolescents with COVID-19 is essential for an early diagnosis and, consequently, the possibility of promptly care adoption as well as to interrupt the new coronavirus transmission chains in the current pandemic context.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Skin manifestations; Children; Adolescents; Pediatrics.

*Autor correspondente. E-mail: pasquiniirpf@terra.com.br (R. Pasquini Neto).

^aPontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

^bWake Forest University, Winston-Salem, NC, United States of America.

^cWeill Cornell Medical College, New York, NY, United States of America.

^dUniversidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

^eClínica Cepelle, Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em 09 de abril de 2021; aprovado em 08 de agosto de 2021.

INTRODUÇÃO

Pacientes pediátricos correspondem a 1–5% dos casos confirmados de coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).^{1,2} As manifestações dermatológicas em pacientes pediátricos aparecem durante os estágios transmissíveis mais críticos da doença.³ A identificação dessas lesões é essencial para o diagnóstico precoce da doença coronavírus 2019 (COVID-19), pois crianças e adolescentes apresentam características clínicas mais brandas do que adultos.³⁻⁶ Da mesma forma que os adultos, a população pediátrica também pode apresentar exacerbação de citocinas inflamatórias, uma causa potencial de síndromes hiperinflamatórias graves.^{6,7}

As manifestações cutâneas têm sido cada vez mais relatadas em associação com a COVID-19. Embora haja significativa relevância do tema para a atenção à saúde pediátrica, muito ainda se desconhece a respeito da caracterização e incidência desses sintomas dermatológicos em crianças e adolescentes. A presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar as manifestações cutâneas do COVID-19 descritas em pacientes pediátricos e discutir sua relevância para o diagnóstico precoce. Este estudo é direcionado exclusivamente à população pediátrica, fornecendo evidências científicas para o desenvolvimento de novas diretrizes da COVID-19.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão sistemática de artigos originais indexados das bases de dados PubMed e Embase, bem como de artigos da literatura cinzenta encontrados no Google Scholar.

Os autores realizaram uma estratégia de busca baseada na ferramenta PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) para otimizar a identificação de artigos nas bases de dados e na literatura cinza. Os termos “criança”, “lactente”, “infância”, “adolescente” foram usados para descrever a população do estudo; “COVID-19” e “SARS-CoV-2” foram usados para descrever a intervenção do estudo; e “manifestações cutâneas” foi usado como o resultado do estudo. Todos os termos mencionados foram usados como termos MeSH, Título/ Resumo e Termos Livres em todo o texto.

Os operadores booleanos combinaram esses termos na estratégia de busca. O operador “OR” foi utilizado entre termos da mesma categoria PICO e o operador “AND” entre termos de diferentes categorias PICO. A estratégia de busca completa realizada nesta revisão sistemática está disponível com o autor correspondente.

A estratégia de busca encontrou 285 estudos nas bases de dados (77 no PubMed e 208 no Embase) e 25 artigos na literatura cinza. Os autores removeram 118 duplicatas e os demais artigos (192) foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Este estudo incluiu artigos que descreveram as manifestações cutâneas na população pediátrica. Foram excluídos os artigos que não confirmaram o diagnóstico de COVID-19 através da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (*reverse transcription polymerase chain reaction* – RT-PCR) e sorologia. O estudo não restringiu nenhum artigo quanto ao idioma.

Seguindo o fluxograma PRISMA 2020, os autores leram os resumos e elegeram 48 artigos para leitura integral dos artigos. Nessa fase, 144 artigos foram excluídos. Os principais motivos de exclusão foram que 93 artigos focaram exclusivamente nas manifestações do COVID-19 em adultos, não incluindo crianças ou adolescentes; 39 artigos analisaram as manifestações respiratórias da doença; 12 artigos eram revisões narrativas ou integrativas da literatura. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos previamente selecionados. Nessa etapa, foram excluídos 13 estudos — seis deles não confirmaram o diagnóstico de COVID-19 com RT-PCR e sorologia, três avaliaram crianças e adolescentes com comorbidades e quatro avaliaram adolescentes e adultos no mesmo estudo, não sendo possível interpretá-los exclusivamente. Ao final dessa etapa, 35 artigos foram incluídos para análise qualitativa e quantitativa desta revisão sistemática (Figura 1).

Com base no protocolo PRISMA 2020, dois autores selecionaram independentemente os artigos durante cada etapa do processo de seleção dos pares. Uma discussão com um terceiro autor resolveu divergências entre esses autores. O coeficiente kappa de Cohen foi de 0,9. A ferramenta de avaliação da qualidade do estudo do *National Institutes of Health* (NIH Study Quality Assessment Tool) foi usada para avaliar a qualidade dos estudos selecionados.

A extração de dados também foi realizada por autores independentes, aos pares, e um terceiro autor resolveu as divergências. Os autores tabelaram os dados extraídos dos artigos com as seguintes variáveis: “manifestações cutâneas”, “país”, “número de pacientes e sexo”, “idade média dos pacientes”, “local da lesão”, “tempo médio até a manifestação da lesão”, “duração média da lesão” e “achados histológicos na biópsia”.

Inicialmente, todas as variáveis mencionadas foram analisadas descritivamente. As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de médias, medianas e desvios-padrão e as qualitativas foram analisadas por frequências absolutas e relativas. O nível de significância aceito para os testes estatísticos foi de 5%. O software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 27.0, realizou a análise estatística.

RESULTADOS

Foram incluídos 35 artigos, totalizando 369 pacientes (221 homens e 148 mulheres). A distribuição demográfica foi representada

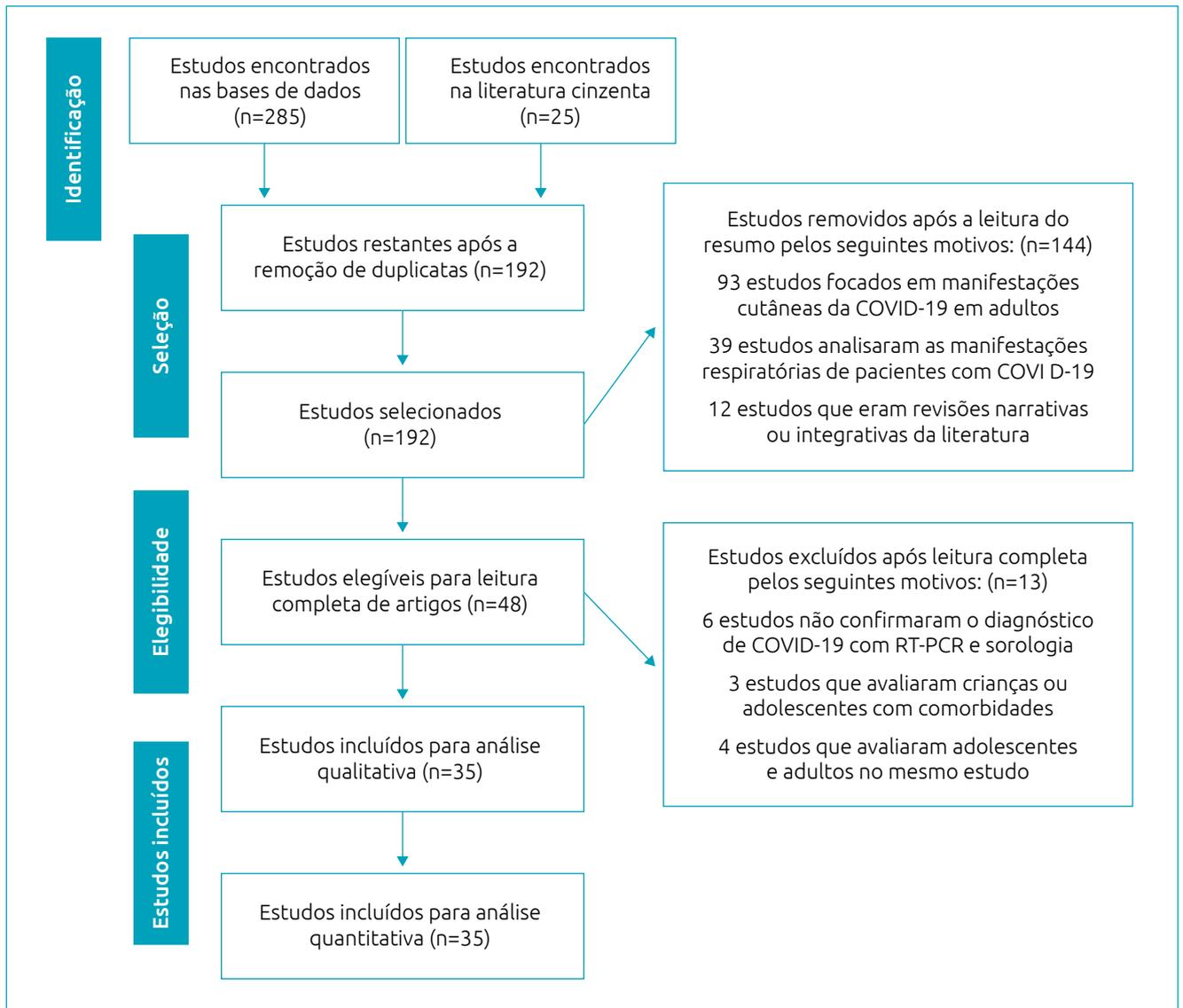


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de artigos na literatura (Fluxograma PRISMA).

por 173 pacientes da Itália, 163 da Espanha, 16 da França, 9 dos Estados Unidos, 2 do Reino Unido, 2 do Irã, 1 do Marrocos, 1 da Rússia, 1 de Israel e 1 da Turquia. Dos estudos selecionados, 19 eram relatos de casos, 8 eram séries de casos, 4 eram coortes, 3 eram transversais e 1 era caso-controle.

Esta revisão sistemática analisou variáveis correspondentes à “local da lesão”, “tempo médio até a manifestação da lesão”, “duração média da lesão”, “idade média dos pacientes” e “sexo dos pacientes” de cada manifestação cutânea pediátrica COVID-19. As variáveis “idade média dos pacientes”, “tempo médio até a manifestação da lesão” e “duração média da lesão” foram calculadas a partir da média ponderada considerando o número de pacientes em cada estudo como peso para cálculo. A análise estatística desconsiderou artigos que não mencionaram esses eventos.

Lesões do tipo fricção foram descritas em 18 (51,4%) artigos, totalizando 249 (67,5%) pacientes. Todos os estudos que consideraram lesões do tipo Chilblain descreveram envolvimento de extremidades. Quanto ao tempo de aparecimento e duração dos sintomas dermatológicos, oito e seis artigos abordaram esses temas, respectivamente (Tabela 1)

Lesões tipo eritema multiforme foram citadas em 15 (42,9%) artigos, totalizando 117 (31,7%) pacientes. Dos estudos que consideraram lesões do tipo eritema multiforme, 13 identificaram sua localização; 9 apontaram para generalizado, enquanto 4 apontaram para envolvimento de extremidades. Quanto ao tempo de aparecimento e duração das manifestações cutâneas, 11 e 8 artigos abordaram esses temas, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 Publicações sobre as manifestações cutâneas da COVID-19 em pediatria.

| Manifestações cutâneas | Referências | País | Número de pacientes e sexo | Idade média dos pacientes (anos) | Local da lesão | Tempo médio até a manifestação da lesão (dias) | Duração da lesão (dias) |
|-------------------------------|-------------|----------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|
| Lesão tipo Chilblain | 8–14 | Itália | 33 Mulheres 55 Homens | 11.7 | 88 Extremidades | 13.9 | 8.1 |
| | 15–22 | Espanha | 58 Mulheres 95 Homens | 13.4 | 153 Extremidades | 7 | 18 |
| | 23 | Estados Unidos | 1 Mulher 5 Homens | 15 | 6 Extremidades | 7 | Não mencionado |
| | 24 | Israel | 1 Homem | 16 | 1 Extremidade | Não mencionado | Não mencionado |
| | 25 | Marrocos | 1 Homem | 17 | 1 Extremidade | 4 | Não mencionado |
| Lesão tipo eritema multiforme | 26–28 | Itália | 38 Mulheres 45 Homens | 14 | 63 Extremidades 1 Generalizada | 9.9 | Não mencionado |
| | 22, 29–31 | Espanha | 5 Mulheres 5 Homens | 9.6 | 2 Extremidades 8 Generalizada | 9 | 10.4 |
| | 32, 33 | Estados Unidos | 2 Homens 1 Mulher | 2.3 | 3 Extremidades | 9 | Não mencionado |
| | 34 | França | 8 Mulheres 8 Homens | 10 | Não mencionado | Não mencionado | Não mencionado |
| | 35 | Turquia | 1 Mulher | 3 | 1 Generalizada | 5 | Não mencionado |
| | 36, 37 | Reino Unido | 2 Homens | 12.5 | 2 Generalizada | 21.5 | 13 |
| | 38 | Irã | 1 Homem | 1 | 1 Generalizada | 2 | 11 |
| | 39 | Rússia | 1 Mulher | 12 | 1 Generalizada | 3 | 3 |
| Lesão tipo varicela | 40, 41 | Itália | 1 Mulher 1 Homem | 8 | 2 Generalizada | 4 | 7 |
| | 42 | Irã | 1 Mulher | 9 | 1 Generalizada | 30 | 7 |

Garcia-Lara et al. relataram no mesmo estudo a presença de 25 casos de lesões do tipo Chilblain e 2 casos de lesões do tipo eritema multiforme.²² Assim, para organização das tabelas, os autores colocaram as informações das lesões do tipo Chilblain e eritema multiforme em linhas diferentes, cada uma correspondendo às características específicas de manifestações cutâneas.

Lesões tipo varicela foram descritas em 3 (8,6%) estudos, totalizando 3 (0,8%) pacientes. Todos os estudos que consideraram lesões tipo varicela descreveram que elas tinham envolvimento generalizado. Quanto ao tempo de aparecimento e duração das manifestações cutâneas, os três artigos abordaram os dois tópicos (Tabela 1).

As biópsias foram realizadas em 11 artigos — 9 sobre lesões semelhantes a Chilblain e 2 sobre lesões semelhantes a eritema

multiforme. Nenhum estudo realizou biópsias em lesões semelhantes à varicela. Os achados histológicos nas biópsias de manifestações cutâneas da COVID-19 em pediatria estão descritos na Tabela 2.

A ferramenta de avaliação da qualidade do estudo do NIH⁴³ classificou 22 (63%) estudos como de boa qualidade, 10 (29%) estudos com uma classificação razoável e 3 (8%) estudos com uma classificação de baixa qualidade. A classificação desses estudos é atribuída principalmente a descrições inadequadas de casos. Dois autores avaliaram independentemente a qualidade dos artigos selecionados. Uma discussão com um terceiro autor resolveu divergências entre esses autores. A Tabela 3 ilustra a classificação da qualidade de cada desenho de estudo incluído na revisão sistemática com base no NIH Study Quality Assessment Tool.⁴³

Tabela 2 Achados histológicos nas biópsias de manifestações cutâneas da COVID-19 em pediatria.

| Manifestações cutâneas | Referências | Achados histológicos em biópsia |
|-------------------------------|--------------------------|---|
| Lesão tipo Chilblain | 9 | Edema papilar da derme, infiltrado linfocítico perivascular e periecrino. |
| | 14 | Infiltrados linfocíticos perivasculares e periadnexais densos que se estendem até a região subcutânea. |
| | 17 | Necrose epidérmica parcial e infiltrado linfocítico perivascular na derme. Capilares na derme papilar com microtrombos e extravasamento de eritrócitos. |
| | 18 | Edema moderado na derme papilar, infiltrado perivascular, infiltrado de vasculite linfocítica. Periecrino e infiltrado perivascular. |
| | 19 | Alterações vacuolares na camada basal, espongiose, edema dérmico, inflamação perivascular. |
| | 20 | Degeneração vacuolar da camada basal com queratinócitos necróticos esparsos e infiltrado linfocítico perivascular, sem evidência de trombose. |
| | 21 | Infiltrado de linfócitos perivascular e periadnexal, edema papilar dérmico, degeneração vacuolar da camada basal e exocitose linfocítica para a epiderme e através da siringe. |
| | 23 | Infiltrado linfocítico perivascular e vasculite superficial e linfocítica, sem evidências de trombose. |
| | 24 | Necrose epidérmica e dérmica extensa com trombos nos vasos. Infiltração neutrofílica e detritos nucleares ao redor dos vasos. |
| | 8, 10–13, 15, 16, 22, 25 | Não realizada |
| Lesão tipo eritema multiforme | 27 | Edema papilar da derme e extravasamento de eritrócitos. Infiltrado linfocítico perivascular. |
| | 30 | Espongiose e exocitose de linfócitos. Infiltrado linfocítico perivascular sem eosinófilos ou queratinócitos necróticos. Ectasia vascular e vasculite linfocítica. Necrose fibrinóide e trombose estavam ausentes. |
| | 22, 26, 28, 29, 31–39 | Não realizada |
| Lesão tipo varicela | 40–42 | Não realizada |

Tabela 3 A NIH *Study Quality Assessment Tool* de cada desenho de estudo incluído na revisão sistemática.

| Desenho do estudo | Referências | Classificação de qualidade |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Relatos de caso | 8, 9, 14, 25, 29, 31, 33, 36–40, 42 | Bom |
| | 17, 24, 26, 32, 35 | Regular |
| | 15 | Ruim |
| Série de casos | 19, 23, 30, 41 | Bom |
| | 16, 18, 20 | Regular |
| | 10 | Ruim |
| Coortes | 21, 22, 28 | Bom |
| | 34 | Ruim |
| Transversal | 11, 12 | Bom |
| | 13 | Regular |
| Controle de caso | 27 | Regular |

Lesões semelhantes à frieira foram a manifestação cutânea mais comum em crianças e adolescentes com COVID-19 (67,5% dos pacientes). As lesões tipo eritema multiforme afetaram 31,7% dos pacientes e as lesões tipo varicela, 0,8% dos casos. As principais particularidades de cada manifestação cutânea de COVID-19 estão resumidas na Tabela 4. A prevalência descrita por esta revisão na Tabela 4 foi estimada entre pacientes pediátricos que apresentavam manifestações cutâneas e não na população pediátrica que apresentava COVID-19.

DISCUSSÃO

As manifestações dermatológicas podem fazer parte do espectro clínico da COVID-19.⁴⁴ Sua presença em pacientes pediátricos pode indicar doença ativa associada à alta transmissibilidade do vírus.⁴⁵ A incidência dessas lesões cutâneas na população pediátrica não está bem caracterizada.⁴⁶ Embora alguns estudos

Tabela 4 Principais particularidades das manifestações cutâneas da COVID-19 em pediatria.

| Manifestações cutâneas da COVID-19 | Porcentagem de casos reportados | Local da lesão | Tempo médio até a manifestação da lesão (dias) | Duração média da lesão (dias) | Idade média dos pacientes (anos) | Sexo do paciente |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Lesão tipo Chilblain | 67,5% | 100% Extremidades | 7,6 (IC 95% 7,4–7,8) | 17,5 (IC 95% 16,5–18,5) | 13 (IC 95% 12,9–13,1) | 37% Mulheres 63% Homens |
| Lesão tipo eritema multiforme | 31,7% | 83% Extremidades 17% Generalizadas | 9,5 (IC 95% 9–10) | 10,3 (IC 95% 9,1–11,5) | 12,5 (IC 95% 12,3–12,7) | 44% Mulheres 56% Homens |
| Lesão tipo varicela | 0,8% | 100% Generalizadas | 12,3 (IC 95% 4–20,6) | 7 | 8,5 (IC 95% 8–9) | 67% Mulheres 33% Homens |

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

apontem para uma maior incidência de lesões urticariformes e exantema maculopapular em crianças infectadas pelo novo coronavírus,⁴⁷ esta revisão identificou que as lesões do tipo Chilblain são a manifestação cutânea mais comum associada ao COVID-19 em crianças e adolescentes.

Lesões semelhantes à frieira, também conhecidas como dedos do pé da COVID, são uma dermatose bem descrita, caracterizada por eritema e edema localizados nas áreas acrais, ocorrendo mais comumente nos dedos dos pés e mãos.⁸⁻²⁵ A segunda manifestação cutânea mais comum relacionada à COVID-19 eram lesões semelhantes a eritemas multiformes. O eritema multiforme é uma manifestação aguda, autolimitada, considerada uma reação de hipersensibilidade do tipo IV. As lesões geralmente começam nas extremidades e evoluem para lesões em alvo ou íris patognômicas, em um período de 72 horas.^{22,26-39}

Outra manifestação apresentada na literatura são as lesões tipo varicela, descritas como erupção cutânea papulovesicular generalizada. Essas lesões eram inicialmente pápulas eritematosas, com tendência à vesiculação superficial levando à formação de crostas.⁴⁰⁻⁴²

O vírus SARS-CoV-2 acessa o tecido epitelial com base no mecanismo de ligação das proteínas Spike virais à enzima conversora de angiotensina 2, que é amplamente expressa nas células do endotélio vascular. A passagem do vírus da corrente sanguínea para o tecido epitelial produz um processo inflamatório, aumentando a diapedese de neutrófilos e linfócitos para o tecido conjuntivo subjacente.^{44,45}

González et al. propuseram dois mecanismos fisiopatológicos distintos para explicar o aparecimento de diferentes manifestações cutâneas da COVID-19. As manifestações do tipo exantema multiforme e varicela foram associadas ao efeito citopático direto do vírus nas células da pele, levando à degeneração

vacuolar e induzindo a apoptose dos queratinócitos. Por outro lado, lesões semelhantes a Chilblain foram associadas a eventos semelhantes à síndrome de ativação de macrófagos, como liberação de ativador de plasminogênio por macrófagos e outros achados como anticorpos antifosfolípidos.⁴⁸

Lesões semelhantes a frieira, eritema multiforme e varicela apareceram em um tempo médio de 7,6, 9,5 e 12 dias após a infecção viral, respectivamente. Considerando que o período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 1 a 14 dias, a presença dessas manifestações cutâneas deve levantar a suspeita para a possibilidade de contaminação do paciente.^{49,50}

A duração média das manifestações cutâneas foi de 17,5 dias para lesões do tipo Chilblain, 10,3 dias para lesões do tipo eritema multiforme e 7 dias para lesões do tipo varicela. O aparecimento e o tempo de duração das lesões não predizem a gravidade da infecção.⁴⁵⁻⁵¹

A análise histopatológica das lesões não foi realizada na maioria dos estudos. Nos casos de tipo Chilblain ou tipo eritema multiforme ao exame histopatológico, infiltrado linfocítico perivascular e perieccrino superficial, vasculite linfocítica e, às vezes, necrose epidérmica com extravasamento de eritrócitos foram observados.^{52,53} Não houve consenso quanto à indicação de biópsias na prática clínica pediátrica da COVID-19. Muitas publicações eram de não dermatologistas e as descrições histopatológicas, quando disponíveis, não eram tão detalhadas. Os dermatologistas podem postular que as lesões semelhantes a Chilblain *versus* eritema multiforme teriam diferentes características histopatológicas, patogênese, configurações clínicas e talvez até implicações prognósticas. Não há relato na literatura de análise histopatológica de lesões do tipo varicela.

Os autores enfatizam a importância de uma avaliação pediátrica cuidadosa das manifestações cutâneas como um possível primeiro sinal da COVID-19. A população pediátrica pode

apresentar resposta hiperinflamatória devido à infecção por SARS-CoV-2 e o diagnóstico precoce pode prevenir possíveis complicações como a doença de Kawasaki, a púrpura trombocitopênica imune/idiopática, a linfo-histiocitose hemofagocítica e a síndrome inflamatória multissistêmica.⁵³⁻⁵⁵

Dentre as limitações desta revisão, todos os dados apresentados foram obtidos de artigos publicados na literatura; portanto, não representam todos os casos pediátricos de COVID-19 com manifestações cutâneas. Além disso, os autores apontam a possibilidade de que apenas os casos mais relevantes tenham sido relatados nas publicações disponíveis, o que subestima as manifestações cutâneas leves. Outra limitação encontrada durante a revisão foi que nem todos os artigos selecionados debateram todas as informações em estudo. Assim, esses três itens podem ter se comportado como fatores de confusão que afetam os achados desta revisão.

A COVID-19 não tem manifestação dermatológica específica. As lesões semelhantes a Chilblain foram as mais comuns em pacientes pediátricos. Como nas lesões do tipo Chilblain, as lesões do tipo eritema multiforme foram descritas nesta população como uma manifestação aguda e autolimitada. Lesões semelhantes à varicela raramente foram relatadas na literatura; no entanto, sua presença deve levantar suspeita de infecção por SARS-CoV-2 no cenário atual.

Os sintomas cutâneos relacionados à COVID-19 permanecem relativamente desconhecidos por muitos profissionais de saúde devido à escassez de revisões da literatura, principalmente em relação a crianças e adolescentes. Esta revisão consolida

os dados disponíveis e resume as informações das manifestações cutâneas pediátricas da COVID-19, contribuindo para o desenvolvimento de novas diretrizes pelas sociedades pediátricas. O aumento da conscientização e identificação dessas lesões pode ser essencial para um diagnóstico mais precoce e, conseqüentemente, a possibilidade de adoção de cuidados imediatos, bem como de interrupção das novas cadeias de transmissão do coronavírus no atual contexto pandêmico. Novos estudos são importantes para melhor caracterizar sua prevalência e relação com a gravidade da doença.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores

Desenho do estudo: Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LR, Silva NKB. *Coleta de dados:* Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LR, Silva NKB. *Análise dos dados:* Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LR, Silva NKB. *Redação do manuscrito:* Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LR, Silva NKB. *Revisão do manuscrito:* Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, Bueno GS, Previdi JVC, Silva LR, Silva NKB, Cerci FB, Jorizzo JL. *Supervisão do estudo:* Cerci FB, Jorizzo JL.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2020 [cited on 2021 Apr 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89:733-7. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>
- Criado PR, Abdalla BM, Assis IC, Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res.* 2020;69:745-56. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01370-w>
- Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res.* 2020;159:104951. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104951>
- Zhou MY, Xie XL, Peng YG, Wu MJ, Deng XZ, Wu Y, et al. From SARS to COVID-19: what we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;96:710-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.090>
- Safadi MA, Silva CA. O espectro desafiador e imprevisível da covid-19 em crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:2020192. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2020192>
- Gonçalves LF, Gonzales AI, Patatt FS, Paiva KM, Haas P. Kawasaki and COVID-19 disease in children: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66:136-42. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.136>
- Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2020;30:71-4. <https://doi.org/10.26326/2281-9649.30.2.2102>
- Locatelli AG, Test E, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L, et al. Histologic features of long-lasting chilblain-like lesions in a paediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:365-8. <https://doi.org/10.1111/jdv.16617>

10. Neri I, Patrizi A, Gabrielli L, Viridi A, Veronesi G, Corsini I, et al. Acral skin eruption observed during SARS-CoV-2 pandemic: possible keratolysis exfoliativa with red palms and soles. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:783-5. <https://doi.org/10.1111/jdv.16881>
11. Diociaiuti A, Giancristoforo S, Terrieri S, Corbeddu M, Concato C, Degli Atti M, et al. Are SARS-CoV-2 IgA antibodies in paediatric patients with chilblain-like lesions indicative of COVID-19 asymptomatic or paucisymptomatic infection? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e10-3. <https://doi.org/10.1111/jdv.16934>
12. Gallizzi R, Suter D, Spagnolo A, Bagnato AM, Cannavò SP, Grasso L, et al. Management of pernio-like cutaneous manifestations in children during the outbreak of COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33:14312. <https://doi.org/10.1111/dth.14312>
13. Mastrodonardo M, Romita P, Bonifazi E, Giuffrida R, Lotti T, Foti C, et al. The management of the outbreak of acral skin manifestations in asymptomatic children during COVID-19 era. *Dermatol Ther.* 2020;33:13617. <https://doi.org/10.1111/dth.13617>
14. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:437-40. <https://doi.org/10.1111/pde.14210>
15. Serrano JM, Monferrer JC, García-Gil MF. Acro-ischemic skin lesions during COVID-19 epidemic. *Semergen.* 2020;46:103-5. <https://doi.org/10.1016/j.semgerg.2020.05.003>
16. Rosés-Gibert P, Castillo J, Aguirre A, Gomar FJ, González L, Arcaya Z, et al. Acral lesions in a pediatric population during the COVID-19 pandemic: a case series of 36 patients from a single hospital in Spain. *World J Pediatr.* 2020;16:629-32. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00390-0>
17. García-Gil MF, García M, Serrano J, Prieto-Torres L, Ara-Martín M. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e443-5. <https://doi.org/10.1111/jdv.16644>
18. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, Abril-Pérez C, Sabalza-Baztán O, Pardo-Granell S, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020;156:992-7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340>
19. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:729-37. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
20. López-Robles J, Hera I, Pardo-Sánchez J, Ruiz-Martínez J, Cutillas-Marco E. Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:891-2. <https://doi.org/10.1111/ced.14275>
21. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:406-11. <https://doi.org/10.1111/pde.14215>
22. Garcia-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther.* 2020;33:13516. <https://doi.org/10.1111/dth.13516>
23. Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:419-23. <https://doi.org/10.1111/pde.14227>
24. Schnapp A, Abulhija H, Maly A, Armoni-Weiss G, Levin Y, Faitatzidou SM, et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:665-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.16749>
25. Rafai M, Elbenaye J, Sabry S, Janah H. Delayed hypersensitivity as a pathophysiological mechanism in cutaneous lesions due to SARS-CoV-2. *Pan Afr Med J.* 2020;35:115. <https://doi.org/10.11604/pamj.suppl.2020.35.2.24980>
26. Maniaci A, Iannella G, Vicini C, Pavone P, Nunnari G, Falsaperla R, et al. A Case of COVID-19 with late-onset rash and transient loss of taste and smell in a 15-year-old boy. *Am J Case Rep.* 2020;21:925813. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925813>
27. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Atti M, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2620-9. <https://doi.org/10.1111/jdv.16682>
28. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:291-3. <https://doi.org/10.1111/jdv.16526>
29. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr (Barc).* 2020;92:377-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>
30. Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:442-6. <https://doi.org/10.1111/pde.14246>
31. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:374-5. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.002>
32. Patek P, Corcoran J, Adams L, Khandhar P. SARS-CoV-2 infection in a 2-week-old male with neutropenia. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59:918-20. <https://doi.org/10.1177/0009922820920014>
33. Wolfe DM, Nassar GN, Divya K, Krilov LR, Noor A. Young children presenting with fever and rash in the midst of SARS-CoV-2 outbreak in New York. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59:1112-8. <https://doi.org/10.1177/0009922820941631>
34. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>

35. Yozgat CY, Uzuner S, Duramaz B, Yozgat Y, Erenberk U, Iscan A, et al. Dermatological manifestation of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in a 3-year-old girl. *Dermatol Ther.* 2020;33:13770. <https://doi.org/10.1111/dth.13770>
36. Ng SM. Prolonged dermatological manifestation 4 weeks following recovery of COVID-19 in a child. *BMJ Case Rep.* 2020;13:237056. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237056>
37. Klimach A, Evans J, Stevens J, Creasey N. Rash as a presenting complaint in a child with COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:966-7. <https://doi.org/10.1111/pde.14257>
38. Navaeifar MR, Ghazaghi M, Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Abutalebi M, Varandi M, et al. Fever with rash is one of the first presentations of COVID-19 in children: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:335-40. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S262935>
39. Olisova OY, Anpilogova EM, Shnakhova LM. Cutaneous manifestations in COVID-19: a skin rash in a child. *Dermatol Ther.* 2020;33:13712. <https://doi.org/10.1111/dth.13712>
40. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: a diagnostic clue? *Pediatr Dermatol.* 2020;37:435-6. <https://doi.org/10.1111/pde.14201>
41. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:280-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
42. Aghazadeh N, Homayouni M, Sartori-Valinotti JC. Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int J Dermatol.* 2020;59:1153-4. <https://doi.org/10.1111/ijd.15047>
43. National Heart, Lung and Blood Institute [homepage on the Internet]. The National Institutes of Health Study quality assessment tools. Bethesda: NHLBI; 2021 [cited on 2021 Apr 7]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools/>
44. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:212-3. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
45. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): a virus that does not discriminate. *Clin Dermatol.* 2021;39:323-8. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.10.020>
46. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1081-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
47. Haddad GR, Martin PG, Martin JG. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children: literature review. *Resid Pediatr.* 2020;10:1-8. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n2-324>
48. González FG, Correa CC, Contreras EP. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: clinical characteristics and possible pathophysiologic mechanisms. *Actas Dermosiliogr (Engl Ed).* 2021;112:314-23. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.013>
49. Shinkai K, Bruckner AL. Dermatology and COVID-19. *JAMA.* 2020;324:1133-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15276>
50. Rabha AC, Oliveira Jr FI, Oliveira TA, Cesar RG, Fongaro G, Mariano RF, et al. Clinical manifestations of children and adolescents with Covid-19: report of the first 115 cases from Sabará hospital infantil. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:2020305. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020305>
51. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020;156:998-1003. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368>
52. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021;74:76-83. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>
53. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2021;41:7-18. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04636-y>
54. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324:259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
55. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>