

Diretrizes de Aconselhamento Rápido para o Manejo de Crianças com a COVID-19

Enmei Liu^{1,2,3#}, Rosalind L. Smyth^{4,5#}, Zhengxiu Luo^{1,2,3}, Amir Qaseem⁶, Joseph L. Mathew⁷, Quan Lu⁸, Zhou Fu^{1,2,3}, Xiaodong Zhao^{1,2,3}, Shunying Zhao⁹, Janne Estill^{10,11}, Edwin Shih-Yen Chan^{12,13}, Lei Liu^{14,15}, Yuan Qian¹⁶, Hongmei Xu^{1,2,3}, Qi Wang^{17,18}, Toshio Fukuoka^{19,20}, Xiaoping Luo²¹, Gary Wing-Kin Wong²², Junqiang Lei²³, Detty Nurdianti²⁴, Wenwei Tu²⁵, Xiaobo Zhang²⁶, Xianlan Zheng^{1,2,3}, Hyeong Sik Ahn^{27,28,29,30}, Mengshu Wang²³, Xiaoyan Dong³¹, Liquan Wu³², Myeong Soo Lee^{33,34,35,36}, Guobao Li^{14,15}, Shu Yang^{37,38}, Xixi Feng³⁹, Ruiqiu Zhao^{1,2,3}, Xiaoxia Lu⁴⁰, Zhihui He⁴¹, Shihui Liu⁴², Weiguo Li^{1,2,3}, Qi Zhou⁴³, Luo Ren^{1,2,3}, Yaolong Chen^{44,45,46,47,48,49}, Qiu Li^{1,2,3}

1. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. UCL Great Ormond St Institute of Child Health, London, UK;
5. Great Ormond Street Hospital, London, UK;
6. Clinical Policy and Center for Evidence Reviews, American College of Physicians, Philadelphia, USA;
7. Advanced Pediatrics Centre, PGIMER Chandigarh, Chandigarh, India;
8. Shanghai Children's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;
9. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China;
10. Institute of Global Health, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
11. Institute of Mathematical Statistics and Actuarial Science, University of Bern, Bern, Switzerland;
12. Centre for Quantitative Medicine, Office of Clinical Sciences, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore;
13. Singapore Clinical Research Institute, Singapore;
14. National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518020, China;
15. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China;
16. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;
17. Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada;
18. McMaster Health Forum, McMaster University, Hamilton, Canada;
19. Emergency and Critical Care Center, the Department of General Medicine, Department of Research and Medical Education, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;
20. Advisory Committee in Cochrane Japan, Tokyo, Japan;
21. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;
22. Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;
23. Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

24. Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit, Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia;
25. Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China;
26. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;
27. Department of Preventive Medicine, Korea University, Seoul, Korea;
28. Korea Cochrane Centre, Seoul, Korea;
29. Evidence Based Medicine, Seoul, Korea;
30. Korea University School of Medicine, Seoul, Korea;
31. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China;
32. Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China;
33. Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea;
34. University of Science and Technology, Daejeon, Korea;
35. London Southbank University, London, UK;
36. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
37. College of Medical Information Engineering;
38. Digital Institute of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
39. Department of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China;
40. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China;
41. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China;
42. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;
43. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
44. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
45. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China;
46. GIN Asia, Lanzhou 730000, China;
47. Chinese GRADE Centre, Lanzhou 730000, China;
48. Lanzhou University, an Affiliate of the Cochrane China Network, Lanzhou 730000, China;
49. Key Laboratory of Evidence Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

#These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Yaolong Chen. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Email: chenaolong@lzu.edu.cn; Qiu Li. the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Email: liqiu_21@126.com.

Introdução

Com a rápida disseminação da COVID-19 em todo o mundo, tem trazido grandes desafios ao sistema global de segurança pública em saúde e serviços médicos. Em 12 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma pandemia global (1-6).

A COVID-19 é uma nova doença infecciosa. O vírus patogénico SARS-CoV-2 é suscetível a todas as populações. O seu índice reprodutivo básico R_0 foi estimado em 3,3 (variando de 1,4 a 6,5), cuja infecciosidade é semelhante à da SARS, mas é superior à da MERS e à da gripe (7-10). Até a 15 de abril, cerca de 2 milhões de casos foram confirmados em todo o mundo, dos quais o valor específico de pacientes com a COVID-19 com menos de 18 anos de idade não foi desconhecido, mas estima-se que a percentagem em todos os casos seja aproximadamente de 2% (11-12).

As evidências indicam que, em comparação com a infeção pela COVID-19 em adultos, o agrupamento familiar é a principal fonte de infeção pela COVID-19 em crianças. Para além disso, a maioria das crianças infetadas é assintomática ou apresenta apenas manifestações clínicas leves, o que é muito diferente dos adultos (13).

As políticas públicas de saúde e diretrizes de prática clínica da COVID-19 existentes concentraram-se principalmente na prevenção, no diagnóstico e no tratamento em adultos, com pouca atenção às crianças. Ainda mais, poucas delas são baseadas em evidências de revisões sistemáticas (14). Com base nas considerações acima mencionadas, o grupo de trabalho deste guia elaborou as diretrizes de aconselhamento rápido para o manejo de crianças com a COVID-19, de acordo com os princípios e métodos formulados pelas Diretrizes de Aconselhamento Rápido da OMS para emergências de saúde pública e pelos princípios de GRADE, para poder ser usadas como uma referência para a maioria dos países (15-17). As Diretrizes foram escritas com referência ao *International Guideline Reporting Standard* (RIGHT).

Metodologia

Escopo e definições

As Diretrizes concentram-se no manejo de crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) infetados com SARS-CoV-2, incluindo os conteúdos relacionados com a triagem, o diagnóstico, o tratamento e a educação dos pacientes (18). Os utilizadores-alvo das Diretrizes incluem pediatras, farmacêuticos clínicos, clínicos gerais, enfermeiros e outros profissionais de prevenção e controle da COVID-19 em crianças, em hospitais gerais e infantis, bem como clínicas primárias em todo o mundo. São apresentadas as informações básicas da terminologia e das características epidémicas relacionadas com a COVID-19 no *Apêndice 1*.

Grupo de Trabalho das Diretrizes

As Diretrizes foram lançadas em 26 de janeiro de 2020. Os 67 membros do grupo de trabalho vieram de 11 países e foram divididos em 3 grupos: 1) Grupo de Elaboração das Diretrizes, composto por 39 especialistas de várias disciplinas, incluindo médicos de doenças infecciosas, pneumologistas, epidemiologistas, farmacêuticos clínicos, metodologistas, enfermeiros, economistas da saúde, clínicos gerais, especialistas jurídicos e pesquisadores da saúde global; 2) Grupo de Revisão Rápida, composto por 26 membros de metodologistas e pediatras, que se responsabilizam principalmente por recolher questões clínicas, fazer uma revisão sistemática rápida e classificar a qualidade das evidências; e 3) Grupo de Representantes de Pacientes, composto por 2 tutores de crianças, que participam principalmente do processo de votação das recomendações destas diretrizes e do *feedback* de todo o texto. Todos os membros do Grupo de Trabalho das Diretrizes foram convidados a preencher um formulário de declaração de conflito de interesses.

Processo de Elaboração das Diretrizes

Registro e protocolo das Diretrizes: Estas Diretrizes foram registradas em *International Practice Guidelines Registry Platform* (<http://www.guidelines-registry.org>) (registro nº IPGRP- 2020CN008), e o protocolo das Diretrizes já foi publicado (19). As Diretrizes foram elaboradas de acordo com o “Manual da OMS para a Elaboração de Diretrizes” que foi publicado em 2014, e a redação de todo o texto seguiu *Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare* (RIGHT) (16,17,20,21).

Recolha e priorização das questões clínicas: Os membros principais da elaboração das Diretrizes (3 pediatras de fisioterapia respiratória e 1 metodologista) identificaram inicialmente 20 questões clínicas após a discussão, as quais foram organizadas num questionário de importância de questões clínicas e enviadas por e-mail aos especialistas para avaliar a sua importância. No final, foram selecionadas 10 principais questões clínicas a ser resolvidas nas Diretrizes. O método de recolha e priorização de questões clínicas é apresentado detalhadamente no protocolo (19).

Sínteses e avaliação de evidências: Com base nas questões clínicas selecionadas, o Grupo de Revisão Rápida elaborou revisões rápidas como suporte de evidências para cada recomendação. Visto que o número de estudos publicados relacionados com a COVID-19 foi limitado, para algumas questões clínicas, a Revisão Rápida também incluiu estudos sobre a SARS, o MERS e a influenza como evidência indireta. A abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi usada para avaliar e classificar a qualidade da evidência e as recomendações (Tabela 1) (17,22), formando as tabelas de *Evidence-to-Decision* (EtD).

Formulação de recomendações: O Grupo de Elaboração das Diretrizes e o Grupo de Representantes de Pacientes participaram em duas rondas de pesquisas Delphi respetivamente em 24 e 28 de fevereiro de 2020, discutiram as tabelas EtD e votaram nas recomendações preliminares. Nas duas rondas Delphi, no total, foram recolhidas

186 recomendações de *feedback*. Depois de considerar as preferências e os valores dos pacientes, os custos, benefícios e malefícios das intervenções, no final foram formuladas 10 recomendações. Com base em novas evidências em tempo real, serão atualizadas as recomendações nos sites oficiais do Centro Nacional de Pesquisa Clínica para Saúde e Doenças Infantis (<https://www.chcmu.com/>) e de *International Practice Guidelines Registry Platform* (<http://www.guidelines-registry.org/>).

Tabela 1 Classificação da qualidade de evidência e força de recomendação

Classificação da qualidade de evidência		Descrição
Evidência de alta qualidade	de alta	Estar muito confiantes de que o valor de estimativa está próximo ao valor verdadeiro
Evidência de qualidade moderada	de	Estar moderadamente confiantes no valor de estimativa: é possível que o valor de estimativa fique próximo ao valor verdadeiro, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente
Evidência de baixa qualidade	de baixa	Ter confiança limitada no valor de estimativa: talvez o valor de estimativa seja muito diferente do valor verdadeiro
Evidência de qualidade muito baixa	de	Ter muito pouca confiança no valor de estimativa: o valor de estimativa será substancialmente diferente do valor verdadeiro
Classificação da força de recomendação		Descrição
Forte		As vantagens da intervenção superam significativamente as desvantagens ou as desvantagens da intervenção superam significativamente as vantagens
Fraca		As vantagens da intervenção podem superar as desvantagens ou as desvantagens da intervenção podem superar as vantagens ou a relação entre as vantagens e as desvantagens não fica bem clara, ou independentemente da qualidade de evidência, mostra que as vantagens e as desvantagens são do mesmo nível.

Recomendações

Questão clínica 1: Quais são os sintomas da COVID-19 em crianças? Quais crianças precisam da avaliação adicional?

Recomendação 1: Os sintomas mais comuns da COVID-19 em crianças são febre e/ou tosse, com vômitos e diarreia ocorrendo com menos frequência. Os tutores das crianças devem prestar atenção ao monitoramento dos sintomas de crianças que tiveram contacto com casos de COVID-19. (recomendação fraca, evidência de qualidade moderada).

Fundamentação lógica

O conhecimento dos principais sintomas da COVID-19 em crianças ajuda os tutores e os médicos clínicos a detetar os casos suspeitos a tempo. Comparadas aos adultos, as crianças infetadas com SARS-CoV-2 têm maior probabilidade de apresentar apenas sintomas leves, e entre elas, cerca de 1/5 é assintomática. Menos de metade das crianças apresenta sintomas de febre ou tosse, e 1/3 tem febre e tosse ao mesmo tempo. Apenas uma pequena quantidade de casos apresenta sintomas de vômito e diarreia.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 49 estudos (25 relatórios de casos, 23 séries de casos e 1 estudo de grupo), com um total de 1667 crianças. Os resultados mostraram que 83% (intervalo de confiança de 95% [CI]: 78% a 88%) das crianças eram casos de agregação familiar, dos quais: 48% (95%CI: 39% a 56%) das crianças apresentaram febre, 39% (95%CI: 30% a 48%) tosse, 30% (95%CI: 18% a 42%) tinham sintomas de febre e tosse ao mesmo tempo, e 19% (95%CI: 14% a 23%) eram assintomáticos. Apenas 3% (95%CI: 2% a 4%) das crianças apresentaram sintomas graves. 7% (95%CI: 5% a 9%) e 6% (95%CI: 4% a 9%) das crianças apresentaram sintomas gastrointestinais como diarreia, náusea ou vômito (23).

Questão clínica 2: Como devem ser controladas as crianças que tiveram contacto com casos de COVID-19?

Recomendação 2: Para as crianças que tiveram contacto com casos de COVID-19, se não apresentarem nenhum sintoma de COVID-19, devem ficar em casa para observação durante 14 dias. Durante esse período, as crianças devem continuar os seus estudos e os tutores devem prestar atenção ao bem-estar psicológico das crianças. Caso apresentem alguns sintomas, os tutores devem primeiro consultar o sistema de saúde e/ou os médicos de família (dependendo das políticas de saúde do país) por telefone ou pela Internet. (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

As gotículas respiratórias e o contacto direto são as principais vias de transmissão do SARS-CoV-2. O risco de infeção hospitalar pelo SARS-CoV-2 é alto (24). Como o prognóstico da COVID-19 é favorável para as crianças e há poucas mortes, os tutores devem dizer às crianças que a epidemia está a acontecer e o porquê de estarem em

quarentena, explicando por quanto tempo continuarão a ficar em quarentena e fornecendo atividades significativas para elas enquanto estiverem nesta situação (25). Pela via telefônica ou consulta em on-line, os médicos de família ou os médicos clínicos podem sugerir a necessidade de diagnóstico e tratamento adicionais com base nos sintomas das crianças. Uma série de casos sugere que o período de incubação da COVID-19 para crianças pode ser maior do que o para os adultos (14).

Resumo de evidências

O número reprodutivo básico R_0 da COVID-19 (intervalo de 1,4 a 6,5) é aproximadamente semelhante ao da SARS (intervalo de 1,5 a 5), enquanto que é superior ao do MERS (intervalo de 0,3 a 0,8) e influenza (intervalo 2 a 3) (26-29). Até ao momento, a maioria das crianças com infecção pela SARS-CoV-2 foi assintomática ou apresentou apenas sintomas leves (23). Em adultos com COVID-19, o período de incubação é geralmente de 2 a 14 dias (30-33). A rápida revisão da infecção hospitalar por coronavírus incluiu 40 estudos (relatórios de casos e séries de casos) com 22519 pacientes. No entanto, nenhum dos estudos forneceu evidências diretas de crianças com COVID-19. Mostrou-se que, entre os casos confirmados de COVID-19, SARS e MERS, as proporções de infecções nosocomiais precoces foram respetivamente de 44% (95% CI: 0,36 a 0,51), 36% (95% CI: 0,23 a 0,49) e 56% (95% CI: 0,08 a 1,00) (34). A rápida revisão dos estudos de modelagem mostrou que, em comparação com as situações sem medidas de quarentena, a quarentena de pessoas expostas a casos confirmados ou suspeitos reduziria entre 44% a 81% dos casos incidentes e entre 31% e 63% das mortes (35). A outra rápida revisão para a aplicação da telemedicina durante a pandemia do coronavírus incluiu 9 estudos transversais com 100659 consultas. Mostrou-se que, durante a epidemia de COVID-19, as pessoas estavam mais preocupadas com sintomas (64,2%), a situação epidémica e as medidas de saúde pública (14,5%) e os problemas psicológicos (10,3%). Durante a epidemia de SARS, as proporções de pessoas que pediram consulta para sintomas, prevenção e tratamento e problemas psicológicos foram respetivamente de 35,0%, 22,0% e 23,0%. A telemedicina pode ajudar a fazer a triagem dos casos suspeitos e dar recomendações. No entanto, deve-se observar que a telemedicina tem limitações de acompanhar o tratamento dos pacientes e também pode ter algumas dificuldades na identificação de todos os casos suspeitos (36).

Questão clínica 3: Tomografia computadorizada (CT) deverá ser usada para diagnósticos e monitoramento de crianças com COVID-19?

Recomendação 3: Tomografia computadorizada não deve ser usada rotineiramente nos diagnósticos de COVID-19 em crianças, no entanto, talvez seja ajudável no monitoramento de crianças que desenvolvam sintomas respiratórios graves (recomendação forte, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

Exame radiológico é amplamente utilizado nos diagnósticos de COVID-19 em adultos, e é recomendado nas orientações COVID-19 (37-39). Estudos mostraram que os sintomas de COVID-19 em crianças eram geralmente leves, portanto, e que os resultados de tomografia computadorizada não eram associados com mudanças específicas. Embora os benefícios da utilização de tomografia computadorizada como ferramenta diagnóstica sejam incertos, há provas de alta qualidade que tomografias

computadorizadas têm efeitos nocivos em crianças (40). Depois de equilibrar as vantagens e desvantagens de uma tomografia computadorizada, sugerimos que não se use rotineiramente em crianças suspeitas de COVID-19. Se houver mais prova da função da tomografia computadorizada nos casos graves, a tomografia computadorizada podia ser útil para o monitoramento da gravidade da doença.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 104 estudos com 5694 casos (83 séries de casos e 21 relatos de casos). Todos os estudos usaram tomografia computadorizada como ferramenta de diagnóstico para pacientes com COVID-19. Sete dos estudos incluídos focaram-se em crianças com COVID-19. Utilizando os resultados da Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) como referência, as meta-análises mostraram que a sensibilidade geral das tomografias computadorizadas no tórax de todos os casos era de 99% (95%CI: 97% a 100%). No entanto, a sensibilidade geral das tomografias computadorizadas no tórax de crianças era apenas de 66% (95%CI: 11% a 100%). A manifestação de imagem mais comum dos pacientes com COVID-19 é Infiltrações de Vidro Fosco (GGO), que foram encontradas em 75% (95% CI: 68% a 82%) dos pacientes. A probabilidade de envolvimento bilateral era 84% (95% CI: 81% a 88%). A função da tomografia computadorizada nos diagnósticos de crianças com COVID-19 será, portanto, provavelmente limitada (41).

Questão clínica 4: Medicamentos antivirais como ribavirina, interferon, remdesivir (GS-5734), lopinavir/ritonavir ou oseltamivir deverão ser usados para tratar crianças com COVID-19?

Recomendação 4: Medicamentos antivirais para tratar crianças com COVID-19 deverão usados apenas no contexto de ensaios clínicos (recomendação forte, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

A maioria das doenças virais são doenças autolimitadas que não requerem terapia antiviral específica. Várias orientações recomendam medicamentos antivirais como lopinavir/ritonavir (LPV/r), interferon (IFN), arbidol e hydroxychloroquine para tratar COVID-19 (38,42,43). Na China, quase todas as crianças com COVID-19 receberam terapia antiviral (44). No entanto, não há evidência da eficácia da terapia antiviral em crianças com COVID-19. Estudos publicados mostraram que lopinavir/ritonavir e arbidol não eram eficazes contra COVID-19, e que a eficiência de Remdesivir era ainda controversa (45-46).

Resumo da evidência

A nossa Revisão Rápida incluiu 23 estudos com 6008 casos (6 estudos controlados randomizados e 17 estudos em grupo). Nenhum dos estudos incluiu evidências diretas em crianças com COVID-19. Em adultos com COVID-19, o uso de lopinavir/ritonavir não têm efeito em reduzir mortalidade (risco relativo [RR]= 0.77, 95% intervalo de confiança [CI]: 0.45, 1.30) e em aumentar a taxa de repuração dos ácidos nucleicos virais (RR=0.98, 95 CI%: 0.82 to 1.18). Arbidol não tem benefício na na probabilidade de teste dos ácidos nucleicos virais (RR=1.27, 95% CI: 0.93 to 1.73). Hidroxicloroquina é eficaz na promoção da remissão de alterações radiográficas (RR=1.47, 95% CI: 1.02 to 2.11) e na redução da duração de febre (diferença de média ponderada [WMD]=-0.90

dias, 95 CI% -1.48 to -0.31), mas não foi associada com a probabilidade de resultado negativo dos ácidos nucleicos virais (RR=0.93, 95% CI: 0.73 to 1.18). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa da incidência de reações adversas entre o grupo de intervenção (pacientes que receberam tratamento dos medicamentos antivirais referidos acima) e o grupo de controlo (47).

Questão clínica 5: Antibióticos deverão ser usados no tratamento em crianças com COVID-19?

Recomendação 5: Antibióticos não deverão ser usados no tratamento em crianças com COVID-19 se não houver evidência de infecção bacteriana (recomendação forte, evidência de qualidade moderada).

Fundamentação lógica

Antibióticos normalmente não são recomendados para infeções virais excluindo pacientes com infeção bacteriana concomitante ou secundária. Orientações para COVID-19 consistentemente não recomendam o uso de antibióticos, especialmente de antibióticos de largo espectro. 1,0% a 27,3% dos casos de COVID-19 registaram infeções bacterianas secundárias, como *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, enquanto a proporção para casos que receberam antibióticos são de 13,0% a 100,0%. O uso precoce em pacientes de SARS provavelmente causou disbakterioza.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 6 estudos com 626 casos (5 séries de casos randomizados e 1 estudo de grupo) na eficácia de antibióticos em pacientes de COVID-19; e 33 estudos reportaram a situação de infeção bacteriana e o uso de antibióticos em 3203 pacientes de COVID-19. Em 349 pacientes adultos graves de MERS, em comparação com o grupo de controlo, a terapia de macrolídeos não foi associada com a taxa de mortalidade de 90 dias (OR=0.84, 95%CI 0.47~1.51) e com a taxa de depuração de MERS-CoV RNA (HR=0.88, 95%CI 0.47~1.64). Em 14 casos de SARS com infeções secundárias, os antibióticos são eficazes no alívio dos sintomas (50.0%) e na redução do número total de leucócitos (61.5%), o que suporta a eficiência do antibiótico quando houver infeções bacterianas confirmadas. Dados sobre crianças com COVID-19 indicam que, no caso de falta de evidências etiológicas, a proporção do uso de antibióticos é de 19,4% a 100%, e que os tipos mais comuns são meropenem e linezolida. Estudos sobre 29 casos adultos de COVID-19 indicam que a proporção do uso de antibióticos é de 13,2% a 100%, e que os tipos mais comuns são quinolonas, cefalosporins e macrolides. No entanto, apenas 1,0% a 27,3% dos casos de COVID-19 tiveram infeções bacterianas secundárias, cujos patógenos mais comuns são Bactérias gram-negativas, como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (48).

Questão clínica 6: Corticosteroides sistémicos deverão ser usados em casos graves de crianças com COVID-19?

Recomendação 6: Corticosteroides sistémicos deverão ser usados rotineiramente em casos graves de crianças com COVID-19 (recomendação forte, evidência de baixa qualidade). Apenas terapias de corticosteroides sistémicos com dose baixa e

de curta duração podem ser usadas casos graves de crianças com COVID-19 no contexto de ensaios clínicos (recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa).

Fundamentação lógica

Corticosteroides sistêmicos são medicamentos anti-inflamatórios muito eficientes, mas o seu uso em infecções virais respiratórias graves continua controversa. Evidências mostram que corticosteroides sistêmicos podem não ter nenhum benefício contra casos graves de COVID-19, SARS e MERS, e que efeitos secundários graves como necrose da cabeça femoral podem ocorrer após administrações de doses elevadas.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 23 estudos com 13.815 casos (um RCT e 22 estudos de grupo). Não houve evidências diretas provenientes de crianças com COVID-19. Em casos adultos de COVID-19, o uso de corticosteroides sistêmicos não reduziu a taxa de mortalidade (RR=2.00, 95%CI: 0.69 to 5.75), nem reduziu a duração de inflamação pulmonar (WMD=-1 dia, 95%CI: -2.91 to 0.91). Em pacientes de SARS, corticosteroides não reduziu a taxa de mortalidade (RR=1.52, 95%CI: 0.89~2.60), a duração de febre (WMD=0.82 dias, 95%CI: -2.88~4.52), ou a duração da absorção de inflamação pulmonar (WMD=0.95 dias, 95%CI: -7.57~9.48). O uso da terapia de corticosteroides sistêmicos prolongou a duração do internamento hospitalar de pacientes com COVID-19 (WMD=2.43 dias, 95%CI: 1.42~3.43), com SARS (WMD=6.83 dias, 95%CI: 1.48~12.17) e com MERS (WMD=6.30 dias, 95%CI: 2.36~10.24). A utilização prolongada de corticosteroides em doses elevadas aumentou o risco de efeitos indesejáveis em pacientes de SARS como coinfeção (RR=3.52, 95%CI: 2.33~5.32) (49).

Questão clínica 7: Imunoglobulina intravenosa (IVIG) deverá ser usada em casos graves de crianças com COVID-19?

Recomendação 7: Imunoglobulina intravenosa deverá ser usada rotineiramente em casos graves de crianças com COVID-19 (recomendação forte, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

IVIG é um tratamento alterativo para crianças com agammaglobulinemia, também é um tratamento eficiente para doença de Kawasaki. Algumas orientações recomendam IVIG para pacientes graves com COVID-19 (50-52). Um terço de pacientes graves com COVID-19 receberam IVIG na China (53). Ao contrário **ao** sangue no período de recuperação dos pacientes com COVID-19, IVIG não contem anticorpo neutralizador SARS-CoV-2 (54). Evidências mostram que o uso de IVIG no tratamento de pacientes graves com SARS não teve benefícios significantes. IVIG pode aumentar o risco de doenças transmitidas de transfusão, assim como causar atraso em vacinação de crianças. (55, 56). Além disso, o custo de IVIG é alto.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 6 estudos com 198 casos (um RCT, 4 séries de casos e 1 relatório de casos). Não houve evidências diretas provenientes de terapia de IVIG em crianças com COVID-19. IVIG não contribui para aumentar a taxa de sobrevivência de

pacientes ($P=0.051$) de COVID-19 com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Em comparação com o grupo de controle, não há diferença significativa entre a taxa de mortalidade de pacientes graves de SARS que receberam IVIG (18.1% vs. 23.8%) e a taxa de coinfeção nosocomial (65.2% vs. 52.4%), não há diferença significativa na taxa de coinfeção nosocomial entre a Lesão pulmonar aguda (LPA) (50.0% vs. 38.5%) e SDRA (81.8% vs. 75.0%) (57).

Questão clínica 8: Qual é o tratamento de apoio apropriado em casos graves de crianças com COVID-19?

Recomendação 8: As formas de tratamento de apoio são sugeridas para casos graves de crianças com COVID-19: garantia de número suficiente de profissionais de saúde (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade); monitoramento e registo sistemático de sinais vitais (recomendação fraca, baixa qualidade de provas); uso de tratamento de apoio para sintomas respiratórios e cardiovasculares conforme necessidades clínicas (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade); oferecer intervenções psicológicas a crianças e seus familiares quando for necessário (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

Tratamento de apoio é uma maneira importante e eficiente na geração de doenças respiratórias em crianças. A maioria dos pacientes críticos são tratados na unidade de terapia intensiva (UTI), portanto, o pessoal adequado é crucial. O monitoramento de sinais vitais é também muito importante, que garante intervenção a tempo no caso de insuficiência respiratória. Para pacientes críticos, a redução de mortalidade ainda é principal prioridade. Por isso, em pacientes que não respondem adequadamente à oxigênio terapia suplementar, o apoio respiratório deverá ser fornecido imediatamente. O suporte à circulação e o equilíbrio de fluidos são também muito importantes. Devido ao impacto dessas intervenções e ao ambiente de tratamento, é importante fornecer atividades de aprendizagem (como por exemplo, ler para as crianças) e intervenção psicológica. É também importante proporcionar apoio psicológico aos pais, portanto, o pessoal médico devia comunicar com eles regularmente (58-59).

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 18 análises sistemáticas e meta análises sobre COVID-19, SARS, MERS e influenza. O resultado mostra que a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) reduziu a taxa de mortalidade de pacientes de H1N1 (Influenzavirus A subtipo H1N1) por 25%-72% em comparação com o grupo de controle, mas não há diferença estatisticamente significativa na redução da taxa de mortalidade de pacientes de SDRA. Além disso, a reavaliação da análise sistemática indica que o aumento do pessoal de enfermagem registado estava associado à redução de taxa de mortalidade na UTI (OR=0.91, 95% CI, 0.86-0.96), em pacientes cirúrgicos (OR=0.84, 95%CI, 0.80-0.89) e em pacientes médicos (OR=0.94, 95% CI, 0.94-0.95). Em comparação com o tratamento normal, o monitoramento de sinais vitais intermitentes pode reduzir moderadamente o risco de mortalidade (OR=0.78, 95% CI, 0.61-0.99). Além disso, a reavaliação da análise sistemática indica que o impacto psicológico da quarentena é mais amplo, substancial e pode ser duradouro. Os funcionários não deverão isolar as pessoas por mais tempo do que o necessário, deverão

proporcionar a motivação clara de quarentena e informações sobre a planificação de quarentena, e garantir o fornecimento de suprimentos suficientes (60).

Questão clínica 9: As mães com COVID-19 deverão continuar a amamentar os seus bebés?

Recomendação 9: As mães que amamentam infetadas com SARS-CoV-2 devem continuar a amamentar se o seu próprio estado físico o permitir (recomendação forte, evidência de baixa qualidade). As mães deverão tomar as devidas precauções adequadas quando entrarem em contacto com os seus bebés (recomendação forte, evidência de baixa qualidade). Se a mãe está em quarentena sem alojamento, poderá alimentar o bebé com leite de compra (recomendação forte, evidência de baixa qualidade).

Fundamentação lógica

O leite materno é considerado a melhor fonte de nutrição para os bebés como recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), e tem inúmeros benefícios (61). Algumas orientações recomendam que as mães infetadas por SARS-CoV-2 suspendam a amamentação, enquanto outras recomendam que continuem (62-67). As principais vias de transmissão de SARS-CoV-2 são gotículas e contactos. Estudos mostram que crianças com COVID-19 tendem a ter assintomáticos e infeções leves, não existe estudo que indique a possibilidade de transmissão de SARS-CoV-2 através da amamentação. Por isso, as vantagens da amamentação podem ultrapassar o risco de infeção. As mães com COVID-19 poderão tomar as devidas precauções adequadas para reduzir o risco de transmissão na amamentação e contacto com o bebé, como lavar as mãos e usar máscaras.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida incluiu 6 estudos (5 relatório de casos e 1 série de casos) com 58 mães que amamentavam. Os testes de ácido nucleico viral de 13 amostras de leite materno de mães com COVID-19 apresentaram sinais negativos, não houve evidência direta que SARS-CoV-2 podia ser transmitido por leite materno. Um relatório de casos incluiu 42 mães infetadas por influenza que tomavam precauções (higiene das mãos e uso de máscaras) antes da amamentação, durante o acompanhamento de um mês, não houve nenhum bebé infetado por influenza (67). Uma análise sistemática mostra que o uso de máscara e higiene das mãos (uso de máscara: OR=0,32, 95% CI: 0,26~0,39 e higiene das mãos: OR=0,54, 95% CI: 0,44~0,67) podem reduzir o risco de transmissão de vírus respiratório via gotículas e contactos (68).

Questão Clínica 10: Quais são as sugestões da aquisição de informações relativas à infeção por SARS-CoV-2 para os pais?

Recomendação 10: Os pais devem obter informações em páginas oficiais das autoridades, tais como OMS e Centro Nacional de Controle e Prevenção de Doenças, ou outras páginas recomendadas pelas autoridades (recomendação forte, evidência de baixa qualidade)

Fundamentação lógica

A pandemia de COVID-19 ou outras doenças infecciosas emergentes causam certamente pânico em massa por causa da natureza evolutiva e das incertezas inerentes. Como as informações de epidemia e de educação de saúde nas redes sociais são muito diversas e mesmo opostas, segundo investigações, dados nas páginas oficiais ou publicados pelas autoridades são mais confiáveis. A página oficial da OMS e da maioria dos Centros Nacionais de Controle e Prevenção de Doenças atualizam informações de epidemia e medidas de prevenção com rapidez. O responsável deve oferecer ao filho mais informações baseadas em evidências da COVID-19 e ajudá-lo a praticar medidas de prevenção e comportamentos de higiene. As informações oficiais referidas são referências importantes para planejar atividades como viagem familiar ou estudo no estrangeiro.

Resumo de evidências

A nossa Revisão Rápida contém 24 artigos de pesquisa de educação de saúde, entre os quais há 6 artigos de inquérito anónimo em online sobre a COVID-19, com 15 869 participantes, e 18 artigos sobre SARS e MERS, com 20 000 participantes (69). Não há evidência direta da educação de saúde dos pais depois do surto de COVID-19. Muitos estudos mostram que as pessoas não sabem como enfrentar a doença infecciosa emergente. Algumas pesquisas revelam que as pessoas têm bom conhecimento, atitude e prática perante a COVID-19, mas ainda é necessário o reforço da educação de saúde. Um estudo revelou que os riscos emergentes à saúde são super-relatados nos meios de comunicação de massa em comparação com ameaças mais familiares à saúde pública. De acordo com um estudo, em comparação com ameaças comuns à saúde, os riscos emergentes à saúde são reportadas excessivamente nos meios de comunicação. Dois estudos mostram que informações de saúde em páginas da Internet sem fins lucrativos, governamentais e académicas são mais precisas do que em páginas comerciais e de propriedade privada. Cinco estudos mostram que viajantes religiosos não tinham conhecimentos sobre MERS durante surto, por isso, é necessário realizar pesquisas e educação em saúde. De acordo com três estudos da China, a intervenção em educação de saúde aumenta a conscientização sobre como prevenir a SARS ou MERS, melhorando o comportamento de saúde.

Apresenta-se na Figura 1 o percurso de triagem e manejo de crianças sob alto risco de COVID-19.

Discussão

Resumo

A obra destina-se a todas as crianças com menos de dezoito anos e destaca diferenças da COVID-19 entre adulto e criança nos termos de diagnóstico, avaliação, tratamento e manejo, satisfazendo necessidades de crianças de idades diferentes: 1) para diagnóstico e avaliação de criança com COVID-19, como os sintomas clínicos de criança não têm características próprias e são mais leves que os de adulto, sugere-se que faça

principalmente isolamento em casa e observação. A tomografia computadorizada não deve ser usada rotineiramente como teste para diagnóstico; 2) para tratamento, como faltam evidências clínicas diretas de eficácia de medicamentos antivirais, agentes antimicrobianos, corticosteroides ou IVIG no tratamento de crianças com COVID-19 e evidências clínicas indiretas na SARS e no MERS, tendo em conta fatores como possíveis efeitos colaterais e disponibilidade de recursos e preferência de pacientes, não há formas recomendadas; 3) para a amamentação, recomendamos a continuação da amamentação para bebês; 4) para manejo, isolamento domiciliar e afastamento social são essenciais para prevenção e controle da doença. A redução de consultas médicas e deslocamentos desnecessários reduzem o risco de infecção. É recomendada a consulta médica por telefone ou Internet, contribuindo para a utilização razoável dos recursos médicos e a redução do risco de infecção em hospital; 5) para educação de pacientes, os pais devem obter informações fidedignas sobre saúde por vias oficiais e comunicá-las aos filhos.

Divulgação e Implementação

1) As Diretrizes serão publicadas em vários idiomas, incluindo inglês, chinês, coreano, japonês, etc.; 2) as Diretrizes serão divulgadas através do Centro de Diretrizes para Implementação de Diretrizes e Traduções de Conhecimentos da OMS e da Rede Internacional de Diretrizes; 3) O Grupo de trabalho estabelecerá um acesso na plataforma do Centro Nacional de Pesquisa Clínica para Saúde e Distúrbios da Criança, com o intuito de guardar e compartilhar todos os materiais relativos às Diretrizes, fazer feedback dos utilizadores e atualizar as Diretrizes; 4) com base nas Diretrizes, serão feitas as Diretrizes ou folheto online que se compreende com facilidade, assim, pacientes e cuidadores compreenderão melhor conselhos sobre manejo de crianças com COVID-19; 5) tendo em conta diferenças em políticas e sistemas de saúde, recursos de saúde existentes e viabilidade e equidades nos países, ajudaremos países e regiões a adaptar as Diretrizes de acordo ao seu contexto local.

Vantagens e limitações

As Diretrizes têm as seguintes vantagens. 1) É a primeira obra de manejo de crianças com COVID-19 com base no Manual da OMS para o Desenvolvimento de Diretrizes e nas Diretrizes de Aconselhamento Rápido; 2) As recomendações das Diretrizes são suportadas pela revisão rápida independente e baseada numa avaliação sistemática das Diretrizes de COVID-19 já publicada; 3) os primeiros artigos relativos a COVID-19 foram publicados em inglês e em chinês, por isso, evidências das Diretrizes são amplas e fundamentais.

As Diretrizes ainda têm limitações: 1) o número de casos confirmados de crianças com COVID-19 é limitado, provas sólidas não estão disponíveis. Com evidências recém-publicadas, as conclusões serão alteradas. 2) a maioria das evidências vêm de adultos com COVID-19 ou suposições baseadas em infecção de outros vírus. Há diferenças psíquicas, física e social entre adulto e criança, por esta razão, a quarentena

rigorosa pode trazer efeitos diferentes para a criança. São recomendados e salientados serviços de saúde padronizados. Deve evitar serviços de saúde excessivos.

Pesquisas Futuras

OMS, UNICED e *Lancet* estão a promover as pesquisas futuras focadas em crianças, especialmente na área de saúde mental de criança na pandemia de COVID-19. Com base nas ideias e evidências das Diretrizes, a nosso ver, haverá seguintes pesquisas futuras:

- Em comparação com o adulto, como é contagiosa a criança infetada (derramamento de carga, carga viral, anticorpo sérico)?
- Em que situação criança que teve contacto com paciente com COVID-19 deve ser testada para SARS-CoV-2 PCR?
- Qual é o nível de segurança e eficácia de medicamentos antivirais para tratamento de crianças com COVID-19?
- Qual é o nível de segurança e eficácia de glucocorticoides sistémicos (baixa dose e curta duração) para o tratamento de crianças com COVID-19?
- Se a quarentena afeta o estado psicológico de crianças com COVID-19?
- As escolas devem ser fechadas? Qual é a influência do encerramento de escolas para alunos e para controle de doença?

Acknowledgments

We thank Dr. Sarah Louise Barber, Dr. Yu-Lung Lau, Prof. Youning Liu, and Prof. Jürgen Schwarze for doing external review. We thank Dr. Wilson Were and Mansuk Daniel Han for reviewing the key terms, clinical questions and recommendations. We thank Dr. Yao Zhao, Jihong Dai, Jian Luo, Qubei Li, Donghong Peng, Chang Shu and Daiyin Tian for providing human resources. We thank Dr. Feng Xiao for giving advice on the pathway and terminology. We thank the members of the Rapid Review group for their work (Zijun Wang, Yuyi Tang, Meng Lv, Yinmei Yang, Xufei Luo, Liping Huang, Qianling Shi, Jing Liao, Yangqin Xun, Nan Yang, Qinyuan Li, Yelei Gao, Jingyi Zhang, Rui Liu, Shuya Lu, Muna Baskota, Qingxia Shi, Chenglin Wang, Jianjian Wang, Xia Wang, Xingmei Wang, Xiaoqing Wang, Shuangyuan Yang, Siyi Che, Xin Long, Xin Chen, Wei Li, Hui Zhai).

Funding: National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) (NCRCCHD- 2020-EP-01); Special Fund for Key Research and Development Projects in Gansu Province in 2020; The fourth batch of "Special Project of Science and Technology for Emergency Response to COVID-19" of Chongqing Science and Technology Bureau; Special funding for prevention and control of emergency of COVID-19 from Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province (GSEBMKT- 2020YJ01); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (lzujbky-2020-sp14); Newton international fellowship from The Academy of Medical Science (NIF004/1012); UK National Institute of Health Research GOSH Biomedical Research Centre.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was submitted to ATM as a revised version along with the incisive peer review comments after rejection from another esteemed journal. Given the revisions and the

wide concern and pressing importance of research relating to COVID-19, the article was managed via the rapid communication pathway and underwent internal review.

Reporting Checklist: The authors have completed the RIGHT reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>). WMW reports that he is currently working for WHO and the position is responsible officer for pediatric care guidelines. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

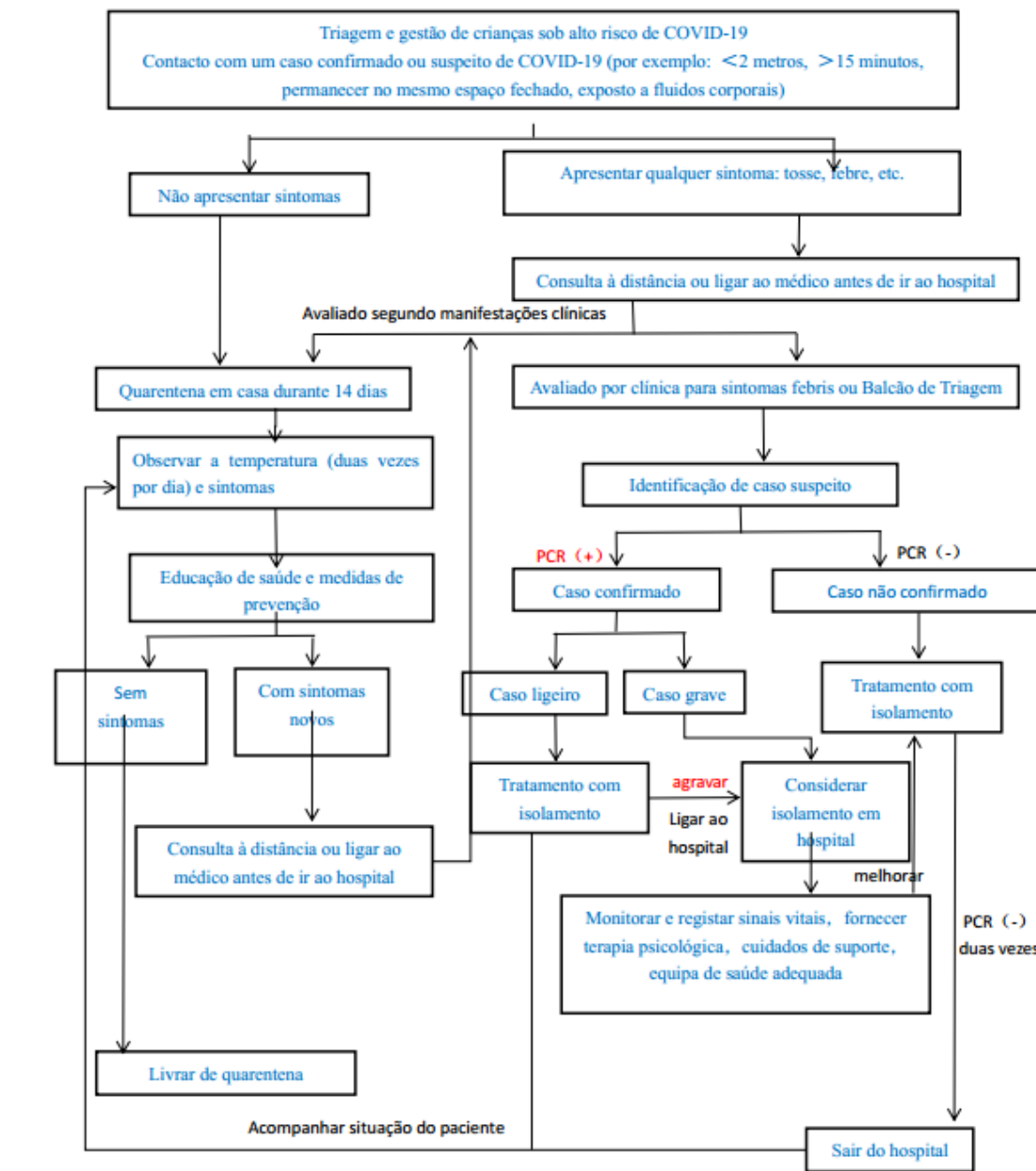


Figura 1 O percurso de triagem e manejo de crianças sob alto risco de COVID-19

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2019; 382: 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-06.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323:707-08.
4. WHO. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Feb 11, 2020.
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed March 16, 2020).
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
6. WHO. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. March 12, 2020.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 16, 2020).
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–16.
9. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
10. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904–06.
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020; 69: 422-26.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
13. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; published online Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
14. Zhao S, Cao J, Qian L, et al. A Quality Evaluation of Guidelines on Five Different Viruses Causing Public Health Emergencies of International Concern. *Ann Transl Med* 2020; 8:500.
15. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PloS Med* 2007; 4: e119.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
17. Yang K, Chen Y, Li Y, et al. can China master the guideline challenge? *Health Res Policy Sys* 2013; 11: 1.

18. The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Convention on the Rights of the Child. 1989. <https://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1007&context=child>
19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020; published online Feb 21. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
22. Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 150-8.
23. Wang Z, Zhou Q, Wang C, et al. A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020. published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
27. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270: 1979-89.
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
29. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
31. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020; 9: E538.
32. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000062.
33. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
34. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

35. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.
36. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of Telemedicine During the Coronavirus Disease Epidemics: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
37. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4.
38. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020; 23: 73-79.
39. Chinese Medical Association Radiology Branch. Radiological diagnosis of novel coronavirus pneumonia: expert recommendations from the Chinese Medical Association Radiology Branch. *Chin J Radiol*. 2020. published online Feb 8. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
40. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
41. Lv M, Wang M, Yang Nan, et al. Chest Computed Tomography for the Diagnosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
42. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
43. Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
44. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. 2020 Mar 25. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5
45. Holshue MG, Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. published online Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
47. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
48. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.

49. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
50. ZM Chen, Fu JF, Q Shu, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49: 1.
51. Pediatric Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia in paediatrics of guangdong province. *Guangdong Med*, 2020, 41 (3) : 217-21.
52. Chinese society of pediatrics. Recommendations for diagnosis and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children (1 edition) . *Chinese journal of pediatrics*. 2020, 58 : 169-174.
53. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*, 2020;doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
54. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
55. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2014; 24: 219-26.
56. Listed NA. A guide to contraindications to childhood vaccinations. *Paediatrics & Child Health* 2000; 5:13-14.
57. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
58. Chan S, Leung D, Chui H, et al. Parental response to child's isolation during the SARS outbreak. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 401-04.
59. Chan SS, Leung DY, Wong EM, et al. Balancing infection control practices and family-centred care in a cohort of paediatric suspected severe acute respiratory syndrome patients in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 20-27.
60. Luo X, Lv M, Wang X, et al. Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
61. WHO. Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breast feeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services. 2017. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/>(accessed Mar.30.2020).
62. NHC. Department of Maternal and Child Health of National Health Council, Notice on strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of COVID-19. February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cfc3888c630.shtml>(accessed Mar.30.2020).
63. NCIRD. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. March 17, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>(accessed Mar.30.2020).

64. NCIRD.Division of Viral Diseases, Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. February 18, 2020.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067978854Interim(accessed Mar.30.2020).
65. WHO.Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. March 12,2020.
[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)(accessed Mar.30.2020).
66. AAP. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. April 2,2020.
<https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers>(accessed Mar.30.2020)
67. Yang N, Che S, Zhang J, et al. Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
68. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD006207.
69. Li W, Liao J, Li Q, et al. Public Health Education for Parents During the Outbreak of COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
70. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A,et al. A future for the world's children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 395: 605-08.
71. Wang G,Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020; 395: 945-47.

Anexo 1

Definições Básicas

1、 Infecção Assintomática

A criança que está em contacto com casos confirmados ou suspeitos de COVID-19, sem apresentar sintomas clínicos, sem radiografia de tórax anormal (1,2), mas com teste positivo para SARS-CoV-2.

2、 Caso Confirmado

Caso suspeito com pelo menos uma das seguintes evidências patogénicas pode ser identificado como caso confirmado (1):

- 1)、 resultado positivo para SARS-CoV-2 pelo teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) para ácido nucleico em amostras respiratórias ou de sangue ou de fezes;
- 2)、 sequenciamento de genes virais mostrando alta homogeneidade para SARS-CoV-2 em amostras respiratórias ou de sangue ou de fezes.

3、 Contacto

Refere-se a uma pessoa envolvida em qualquer um dos seguintes casos (1):

- 1) permanecer no mesmo espaço fechado com um paciente com COVID-19 (incluindo apartamento, casa, sala de aula, reunião, etc.)
- 2) estar próximo (dentro de 1 metro) com um paciente com COVID-19 em qualquer tipo de transporte
- 3) exposição direta a fluidos corporais ou amostras, incluindo aerossóis.

Até ao momento, não há critérios específicos para crianças.

4、 Período de incubação

Período de incubação é o tempo decorrido entre a exposição à SARS-CoV-2 e ao aparecimento de sintomas. Estima-se que o período de incubação do COVID-19 varia de 1 a 14 dias, geralmente é de 3 a 7 dias (3). Até ao presente, o período de incubação mais longo observado foi de 24 dias (4).

5、 Caso ligeiro

O caso ligeiro apresenta principalmente infeção do trato respiratório superior (com febre, tosse e / ou fadiga), sem manifestação de pneumonia (2,5).

6、 Vias de transmissão

As principais vias de transmissão são por gotícula no trato respiratório e por contacto. Quando exposto a altas concentrações de aerossóis por um longo tempo num ambiente relativamente fechado, é possível a transmissão por aerossóis (7). Deve prestar atenção a possibilidade da transmissão por via fecal-oral. Ainda não é claro se pode ocorrer a transmissão por trato urinário ou a transmissão vertical, de mãe para o filho (no útero ou através de leite materno) (9).

7、 Quarentena

Crianças suspeitas ou confirmadas de COVID-19 que exige quarentena devem ficar de quarentena em casa por 14 dias. Durante o período, devem evitar ir à área pública ou participar nos eventos sociais. O educador deve informar imediatamente as instituições de saúde locais qualquer sintoma existente da criança. Sugere-se que use equipamentos de proteção individual e faça práticas de higiene apropriadas no contacto com crianças infetadas (10,11).

8. SARS-CoV-2

Trata-se de uma nova cepa de coronavírus que nunca foi identificada no ser humano. O vírus chama-se Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2(SARS-CoV-2) (12). É um vírus de RNA pertencente ao género Betacoronavírus (13), com um diâmetro de 60-140 nm. As características genéticas do SARS-CoV-2 são diferentes daquelas da SARS-CoV e da MERS-CoV (13). Segundo pesquisas atuais, a sequência genómica da SARS-CoV-2 é 88% igual a dois coronavírus SARS de morcego (morcego-SL-CoVZC45 e morcego-SL-CoVZXC21) (13). A doença causada pela SARS-CoV-2 tem um nome oficial de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (12), dado pela Organização Mundial da Saúde .

9、 Caso grave

O caso grave de COVID-19 apresenta sintomas de pneumonia grave (como taquipneia, dispneia, dificuldade respiratória, hipoxemia, redução do nível de consciência ou problemas de alimentação) ou doenças graves (como insuficiência respiratória, choque séptico ou outra disfunção de órgão que exija monitoramento e tratamento em UTI) (5,14).

10、 Caso suspeito

Criança que tem contacto com pacientes com COVID-19 e tem qualquer uma das seguintes manifestações pode ser identificada como caso suspeito:

- 1) manifestações de qualquer doença respiratória viral aguda (febre e / ou sintomas respiratórios) (1);
- 2) Outros sintomas, como sintomas gastrointestinais (vómitos e / ou diarreia) (4);
- 3) não apresenta sintomas mas tem radiografia de tórax anormal (15).

Referências

- 1 World Health Organization (WHO). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance. 2020

- [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed Feb 27, 2020)
- 2 Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32034659] doi: <https://xs.scihub.ltd/https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
 - 3 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
 - 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. [PMID: 32109013] doi:10.1056/NEJMoa2002032
 - 5 World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Mar 13, 2020)
 - 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (accessed Mar 4, 2020)
 - 7 National Health Commission of the People's Republic of China (NHC). New coronavirus pneumonia prevention and control program (7nd ed.) (in Chinese). 2020
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> (accessed Mar 3, 2020).
 - 8 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32142773] doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
 - 9 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395: 809–15. [PMID: 32151335] doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
 - 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for Preventing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Homes and Residential Communities
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> (accessed Mar 6, 2020)
 - 11 World Health Organization (WHO). Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020
[https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (accessed Feb 04, 2020)
 - 12 World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. 2020
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guida>

nce/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it (accessed Mar 15, 2020)

- 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. [PMID: 32007145] doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- 14 World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1 (accessed Mar 15, 2020)
- 15 Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23. [PMID: 31986261] doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9