

Ghiduri de Consultanță Rapidă pentru Gestionarea Copiilor cu 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, Liqun 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: chenyaolong@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.

Introducere

Răspândirea rapidă a COVID-19 la nivel mondial a adus mari provocări pentru sistemele de securitate și sănătate publică locale și globale. Pe 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat că focarul de coronavirus a devenit o pandemie(1-6).

COVID-19, și patogenul său SARS-CoV-2, reprezintă o boală infecțioasă nouă și, prin urmare, toate populațiile sunt sensibile la infecție. Numărul său de reproducere de bază R_0 a fost estimat la 3,3 (interval de la 1,4 la 6,5), care este similar cu SARS și mult mai mare decât MERS (Orientul Mijlociu Respirator Syndrome) sau gripa (7-10). Până la 15 aprilie, aproximativ două milioane de cazuri confirmate au fost raportate în peste 200 de țări din întreaga lume. Numărul exact de pacienți cu vârsta sub 18 ani rămâne necunoscut, dar procentul dintre toate cazurile este estimat a fi mai mic de 2% (11,12).

Dovada indică faptul că grupul familial este principala sursă de infecție cu COVID-19 pentru copii (13). Spre deosebire de adulți, majoritatea copiilor infectați sunt asimptomatici sau au doar manifestări clinice ușoare.

Ghidurile existente de practică clinică COVID-19 pentru politicile de sănătate publică s-au concentrat în principal pe prevenirea, diagnosticul și tratamentul la adulți, cu puțină atenție acordată copiilor. Puține dintre acestea se bazează pe dovezi din analize sistematice (14). Pe baza considerentelor de mai sus, un grup de lucru internațional multidisciplinar a elaborat această orientare rapidă de consiliere pentru gestionarea copiilor cu COVID-19 folosind metodele și procesele propuse de OMS și grupul de lucru GRADE (15-17). Vă prezentăm următorul articol în conformitate cu lista de verificare a dreptului RIGHT.

Metodă

Domeniul de aplicare și definițiile

Acest ghid se concentrează pe gestionarea copiilor mai mici de 18 ani infectați cu SARS-CoV-2 (18), incluzând screeningul, diagnosticul, tratamentul și educația pacientului. Utilizatorii țintă ai ghidului includ pediatrii, farmaciștii clinici, medicii generali, asistenții medicali, factorii de decizie, ministerele naționale de sănătate, grupurile de advocacy pentru drepturile copilului și alți lucrători de sănătate din spitale generale și de copii, clinici primare și comunități din întreaga lume, precum și familii implicate. În prevenirea și controlul COVID-19 la copii. Definițiile de bază despre terminologia și caracteristicile epidemice ale COVID-19 sunt prezentate în *apendicele 1*.

Grupul de lucru a ghidului

Ghidul a fost lansat pe 26 ianuarie 2020. Cei 67 de membri ai grupului de lucru proveneau din 11 țări și au fost împărțiți în trei grupuri: 1) Grupul de Dezvoltarea Ghidului (GDG),

care a cuprins 39 de specialiști din diferite discipline, inclusiv pediatri, boli infecțioase, medici, pulmonologi, epidemiologi, farmaciști clinici, metodologi, asistenți medicali, economiști în sănătate, medici generaliști, experți legali și cercetători de sănătate la nivel mondial; 2) Grupul de Evaluare Rapidă (RRG), care cuprinde 26 de membri ai echipei care au avut experiență în efectuarea revizuirii sistematice; și 3) Reprezentanții Pacienților (PR), doi tutori ai copiilor care au fost implicați în principal în procesul de vot pentru recomandări și feedback cu privire la textul complet al acestui ghid. Toți participanții au fost solicitați să completeze o declarație de conflict de interese.

Procesul de dezvoltare a ghidului

Înregistrarea ghidului și a protocolului. Ghidul a fost înregistrat la Platforma de Registru a Ghidurilor Internaționale de Practică (<http://www.guidelines-registry.org> numărul de înregistrare IPGRP- 2020CN008), iar protocolul ghidului a fost publicat (19). Acest ghid a fost elaborat în conformitate cu manualul OMS pentru elaborarea ghidurilor, iar redactarea și raportarea textului complet au urmat declarația DREPT (Articole de raportare pentru ghidurile de practică în asistența medicală) (16,17,20,21).

Colectarea și prioritizarea întrebărilor clinice. Membrii de bază ai GDG, inclusiv trei pediatri respiratori (EL, RLS, ZL) și un metodolog (YC) au identificat inițial 20 de întrebări clinice după discuție, care au fost trimise prin e-mail pentru a le evalua importanța. Cele mai bune zece întrebări clinice au fost selectate pentru ghid. Metoda de culegere și prioritizare a întrebărilor clinice este detaliată în protocol(19).

Sinteze de probă și evaluare. RRG a elaborat analize rapide ca suport pentru dovezi pentru fiecare recomandare. Având în vedere numărul limitat de studii publicate asupra COVID-19, pentru unele întrebări clinice, RRG a inclus, de asemenea, studii privind SARS, MERS și gripă ca dovezi indirecte. Abordarea GRADE (Evaluarea, dezvoltarea și evaluarea recomandărilor) a fost utilizată pentru a evalua și a evalua calitatea probelor și rezistența recomandărilor (Tabelul 1) (17,22). RRG a redactat, de asemenea, tabelele de evidență a deciziei (EtD) pentru anchetele Delphi.

Formularea recomandărilor. GDG și PR au participat la două runde de sondaje Delphi pe 24 și 28 februarie 2020, au discutat mesele EtD și au votat pentru recomandările preliminare. Au fost colectate 186 de sugestii de la comisari. După analizarea preferințelor și valorilor pacienților, precum și costurile, beneficiile și prejudiciile intervențiilor, s-au format în sfârșit zece recomandări. Panelistii au ajuns, de asemenea, la un consens asupra unei căi de management (Fig. 1). Vom actualiza recomandările, pe baza celor 10 întrebări clinice identificate în acest ghid, pe baza unor noi dovezi în timp real, ca ghid viu pe site-urile oficiale ale Centrului Național de Cercetări Clinice pentru Sănătatea și Tulburările Copilului (<https://www.chcmu.com/>) și Platforma de înregistrare a Ghidurilor internaționale pentru practici (<http://www.guidelines-registry.org/>).

Tabelul 1 Gradul calității probelor și puterea recomandărilor

Calitatea dovezilor	Descriere
Calitatea înaltă a dovezilor	Suntem foarte încrezători că adevăratul efect este aproape de cel al estimării efectului
Calitatea moderată a dovezilor	Suntem încrezători moderat în estimarea efectului: efectul adevărat este probabil să fie aproape de estimarea efectului, dar există posibilitatea ca acesta să fie substanțial diferit
Calitatea scăzută a dovezilor	Încrederea noastră în estimarea efectului este limitată: efectul adevărat poate diferi substanțial de estimarea efectului
Calitate foarte scăzută a dovezilor	Avem foarte puțină încredere în estimarea efectului: efectul adevărat este probabil diferit substanțial de estimarea efectului
Puterea recomandării	Descriere
Puternic	Avantajele intervenției depășesc semnificativ dezavantajele sau dezavantajele intervenției depășesc în mod semnificativ avantajele
Slab	Avantajele intervenției pot depăși dezavantajele sau dezavantajele intervenției pot depăși avantajele sau relația dintre avantaje și dezavantaje nu este clară

Recomandări

Întrebarea clinică 1: Care sunt simptomele copiilor cu COVID-19 și care au nevoie de evaluări suplimentare?

Recomandarea 1: Cele mai frecvente simptome ale COVID-19 la copii sunt febra și / sau tuse, cu vărsături și diaree care apar mai rar. Copiii care au luat contact cu pacienții cu COVID-19 trebuie monitorizați de către tutorii lor pentru a prezenta simptome (recomandare slabă, calitatea moderată a dovezilor).

Argumentare

Cunoașterea principalelor simptome ale COVID-19 la copii ajută tutorii și clinicienii să detecteze prompt cazurile suspectate. Copiii infectați cu SARS-CoV-2 au mai multe șanse să aibă doar simptome ușoare în comparație cu adulții, iar aproximativ o cincime dintre copii sunt asimptomatici. Mai puțin de jumătate dintre copii sunt prezenți cu febră sau tuse, iar o treime are atât febră, cât și tuse. Doar o mică minoritate de cazuri prezintă vărsături și diaree.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a cuprins 49 de studii (25 de rapoarte, 23 de cazuri și un studiu de cohortă) cu 1667 de copii. Rezultatele au arătat că 83% (95% interval de încredere [CI]: 78% - 88%) din cazuri au apărut în grupuri familiale, iar 48% (IC 95%: 39% - 56%) dintre copii au avut febră, 39 Tuse% (IC 95%: 30% până la 48%), 30% (IC 95%: 18% până la 42%) atât febră, cât și tuse, și 19% (IC 95%: 14% - 23%) au fost asimptomatice. Doar 3% (IC 95%: 2% până la 4%) dintre copii au prezentat simptome severe. Șapte procente (IC 95%: 5% până la 9%) dintre copii au avut diaree și 6% (IC 95%: 4% până la 9%) dintre copii au avut greață sau vărsături (23).

Întrebarea clinică 2: Cum trebuie gestionați copiii care au avut contact cu pacienții cu COVID-19?

Recomandarea 2: Copiii care au avut contact cu pacienții cu COVID-19 ar trebui să stea acasă pentru observație timp de 14 zile dacă nu apar simptome. În acest timp, activitatea școlară ar trebui să continue și trebuie acordată atenție bunăstării psihologice a copiilor. Dacă există simptome, tutorii ar trebui să consulte mai întâi sistemul de asistență medicală și / sau medicii de familie (în funcție de aranjamentele specifice fiecărei țări) prin apel telefonic sau prin internet (recomandare slabă, calitate scăzută a probelor).

Argumentare

Picăturile respiratorii și contactul sunt principalele căi de transmitere a SARS-CoV-2. Riscul de infecție nosocomială cu SARS-CoV-2 este mare (24). Prognosticul COVID-19 este favorabil pentru copii, iar decesele au fost rareori raportate la copii. Gardienii ar trebui să le spună copiilor ce se întâmplă și de ce, explicând cât timp va continua, oferind activități semnificative pentru ei în timp ce sunt în carantină (25). Prin consultare

telefonică sau online, medicii de familie sau clinicienii pot oferi sfaturi despre investigații suplimentare, în funcție de starea clinică a copilului. O serie de cazuri a sugerat că incubatia pentru copii este probabil mai lungă decât adulții (14).

Rezumatul probelor

Conform unei recenzii, numărul de reproducere de bază R_0 al COVID-19 (intervalul 1,4 până la 6,5) este aproximativ similar cu cel al SARS (intervalul 1,5 până la 5) și mai mare decât al MERS (intervalul 0,3 până la 0,8) și al gripei (interval 2 până la 3) (26-29). Majoritatea copiilor cu infecție cu SARS-CoV-2 au fost până acum asimptomatici sau au prezentat doar simptome ușoare (23). La adulții cu COVID-19, perioada de incubatie este de obicei de 2 până la 14 zile (30-33). O revizuire rapidă a infecției cu coronavirus nosocomial a inclus 40 de studii (rapoarte de caz și serii de cazuri) cu 22.519 pacienți, dar niciunul dintre studii nu a furnizat dovezi directe de la copiii cu COVID-19. Dintre pacienții confirmați, proporțiile de infecții nosocomiale cu focare precoce de COVID-19, SARS și MERS au fost 44% (95% CI: 0,35 până la 0,53), 36% (IC 95%: 0,23 până la 0,49) și 56% (95 % CI: respectiv 0,08 până la 1,04) (34). Revizuirea noastră rapidă a studiilor de modelare a arătat că au prezis că carantina persoanelor expuse cazurilor confirmate sau suspectate va reduce între 44% la 81% din cazurile incidente și între 31% și 63% din decese, comparativ cu nicio astfel de măsuri (35). O revizuire rapidă a aplicării telemedicinei în timpul epidemiilor de coronavirus a cuprins nouă studii în secțiune transversală, cu 100659 de consultări. Oamenii au fost cei mai preocupați de simptome (64,2%), situație epidemică și măsuri de sănătate publică (14,5%) și probleme psihologice (10,3%) în timpul epidemiei COVID-19. În timpul epidemiei SARS, proporțiile de persoane care solicită consultarea pentru simptome, prevenție și terapie și probleme psihologice au fost de 35,0%, 22,0% și, respectiv, 23,0%. Telemedicina poate fi de ajutor în depistarea pacienților suspectați și în furnizarea de consultanță, dar ar trebui luate în considerare posibilitățile limitate de a urmări persoanele care apelează linii de apel și dificultăți în identificarea tuturor cazurilor suspecte (36).

Întrebarea clinică 3: Trebuie utilizată scanarea tomografiei computerizate (CT) pentru diagnosticul și monitorizarea copiilor cu COVID-19?

Recomandarea 3: Scanarea CT nu trebuie utilizată în mod obișnuit în diagnosticul de COVID-19 la copii, deși poate fi utilă în monitorizarea copiilor care dezvoltă simptome respiratorii severe (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentare

Examenul radiologic este utilizat pe scară largă în diagnosticul de COVID-19 la adulți și este recomandat în ghidurile COVID-19 (37-39). Studiile au arătat că, cu simptomele COVID-19 la copii, sunt de obicei ușoare și, prin urmare, nu sunt asociate cu nicio modificare specifică la scanarea CT. Deși beneficiile scanării CT ca instrument de diagnostic la copiii cu COVID-19 sunt incerte, există dovezi de înaltă calitate că CT are efecte dăunătoare asupra copiilor (40). După echilibrarea avantajelor și dezavantajelor unei scanări CT, vă sugerăm să nu o utilizați în mod obișnuit la copiii suspectați de COVID-19. Dacă apar mai multe dovezi privind rolul CT pentru copiii cu simptome severe, scanarea CT poate fi utilă pentru monitorizarea gravității bolii.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a inclus 104 studii (83 de cazuri și 21 de rapoarte de caz) cu 5694 de cazuri. Toate studiile au utilizat scanarea CT ca instrument de diagnostic pentru pacienții cu COVID-19. Șapte dintre studiile incluse s-au concentrat pe copiii cu COVID-19. Utilizând ca referință rezultatele reacției în polimerază în transcripție inversă (RT-PCR), metaanaliza a arătat că sensibilitatea comună a scanării CT toracice la toți pacienții, indiferent de vârstă, a fost de 99% (IC 95%: 97% până la 100%). Cu toate acestea, la copii sensibilitatea CT a fost de doar 66% (IC 95%: 11% până la 100%). Cea mai frecventă manifestare imagistică a fost opacitățile din sticlă măcinată (GGO), care a fost găsită la 75% (IC 95%: 68% - 82%) dintre pacienți. Probabilitatea comună de implicare bilaterală a fost de 84% (IC 95%: 81% - 88%). Rolul scanării CT toracice în diagnosticul copiilor cu COVID-19 este, prin urmare, probabil să fie limitat (41).

Întrebarea clinică 4: Trebuie utilizate medicamente antivirale, cum ar fi ribavirina, interferon, remdesivir (GS-5734), lopinavir / ritonavir sau oseltamivir pentru a trata copiii cu COVID-19?

Recomandarea 4: Medicamentele antivirale pentru tratarea COVID-19 la copii trebuie utilizate numai în contextul studiilor clinice (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentare

Majoritatea bolilor virale sunt boli autolimitate care nu necesită terapie antivirală specifică. Mai multe recomandări recomandă medicamente antivirale, cum ar fi lopinavir / ritonavir (LPV / r), interferon (IFN), arbidol și hidroxiclorochină pentru a trata COVID-19 (38,42,43). În China, aproape toți copiii cu COVID-19 au primit terapie antivirală (44). Cu toate acestea, nu există dovezi privind eficacitatea terapiei antivirale la copiii cu COVID-19. Studiile publicate au arătat că LPV / r și nu sunt eficiente împotriva COVID-19, iar eficacitatea Remdesivir este încă controversată (45-46).

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a inclus 23 de studii (șase studii randomizate controlate și 17 studii de cohortă) cu 6008 pacienți. Niciunul dintre studii nu a inclus dovezi directe la copii cu COVID-19. La adulții cu COVID-19, utilizarea lopinavir / ritonavir nu a avut efect asupra mortalității (risc relativ [RR] = 0,77, IC 95%: 0,45 până la 1,30) și probabilitatea testului PCR negativ (RR = 0,98, 95 CI%: 0,82 până la 1,18). Arbidol nu a avut niciun beneficiu asupra probabilității testului PCR negativ (RR = 1,27, IC 95%: 0,93 la 1,73). Hidroxiclorochina a fost eficientă pentru promovarea remisiunii anomaliilor radiografice (RR = 1,47, IC 95%: 1,02 la 2,11) și scăderea duratei febrei (diferența medie ponderată [WMD] = - 0,90 zile, 95 CI% -1,48 la -0,31), dar nu a fost asociat cu probabilitatea rezultatului negativ al PCR (RR = 0,93, IC 95%: 0,73 la 1,18). De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în incidența reacțiilor adverse între pacienții care primesc medicamentele antivirale de mai sus și grupurile de control respective (47).

Întrebarea clinică 5: Trebuie utilizate antibiotice pentru tratarea copiilor cu COVID-19?

Recomandarea 5: Antibioticele nu trebuie utilizate la copiii cu COVID-19 dacă nu există dovezi de coinfecție bacteriană (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor).

Argumentarea

Antibioticele nu sunt, în general, recomandate pentru infecțiile virale, cu excepția pacienților cu infecții bacteriene simultane sau secundare. Liniile directe pentru COVID-19 recomandă în mod constant împotriva utilizării antibioticelor, în special a antibioticelor cu spectru larg. Printre cazurile de COVID-19, 1,0% până la 27,3% au infecții bacteriene secundare, cum ar fi *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, în timp ce proporția pacienților care au primit antibiotice a variat între 13% și 100%. Utilizarea precoce profilactică a agenților antibiotici la pacienții cu SARS a fost probabil să provoace disbacterioză.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a cuprins șase studii (cinci serii de cazuri, un studiu de cohortă) cu 626 de pacienți privind eficacitatea antibioticelor pentru pacienții infectați cu coronavirus și 33 de studii asupra situației actuale de utilizare a antibioticelor și a coinfecțiilor bacteriene la 3203 pacienți cu COVID-19. Nu au existat dovezi directe de la copiii cu COVID-19. La 349 de adulți bolnavi de critică cu MERS, terapia cu macrolide nu a fost asociată în mod independent cu o diferență semnificativă a mortalității de 90 de zile (rata ajustată a probelor [OR] = 0,84, IC 95% 0,47, 1,51) și eliminarea de ARN MERS-CoV (raport ajustat de risc [HR] = 0,88, IC 95% 0,47 până la 1,64) comparativ cu grupul de control. La 14 pacienți cu SARS cu infecție secundară, antibioticele sunt eficiente pentru ameliorarea simptomelor (50,0%) și reducerea numărului total de leucocite (61,5%), sprijinind utilizarea antibioticelor atunci când există o coinfecție bacteriană confirmată. Studiile efectuate asupra copiilor cu COVID-19 au indicat că proporția consumului de antibiotice a variat între 19,4% și 100%, în ciuda lipsei de dovezi etiologice, cele mai frecvente tipuri fiind meropenem și linezolid. Mai mult, 29 de studii efectuate pe adulți cu COVID-19 au arătat că 13,2% până la 100% din toți pacienții au primit antibiotice și cele mai frecvente tipuri au fost chinolone, cefalosporine și macrolide. Cu toate acestea, doar 1,0% până la 27,3% dintre pacienți au avut coinfecții bacteriene; cei mai frecvenți agenți patogeni au fost bacilii Gram-negativi precum *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (48).

Întrebarea clinică 6: Trebuie să fie folosiți corticosteroizi sistemici pentru tratarea copiilor cu COVID-19 severă?

Recomandarea 6: Glucocorticoizii sistemici nu trebuie folosiți de rutină la copiii cu COVID-19 (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor). Doar terapia sistemică cu glucocorticoizi cu doze mici și cu durată scurtă poate fi utilizată pentru copiii cu COVID-19 severă în contextul studiilor clinice (recomandare slabă, calitate foarte scăzută a dovezilor).

Argumentarea

Glucocorticoizii sistemici sunt medicamente anti-inflamatoare extrem de eficiente, însă utilizarea lor în infecții virale respiratorii severe rămâne controversată. Dovada a arătat că glucocorticoizii sistemici nu pot avea niciun beneficiu împotriva cazurilor severe de COVID-19, SARS și MERS, iar reacțiile adverse severe, cum ar fi necroza capului femural, pot apărea după administrarea de doze mari.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a cuprins 23 de studii (un RCT, 22 de studii de cohortă) cu 13.815 pacienți. Nu au existat dovezi directe de la copiii cu COVID-19. La adulții cu COVID-19, utilizarea glucocorticoizilor sistemici nu a redus mortalitatea (RR = 2,00, IC 95%: 0,69 până la 5,75) sau durata inflamației pulmonare (WMD = -1 zi, IC 95% : -2,91 la 0,91). La pacienții cu SARS, glucocorticoizii nu au redus mortalitatea (RR = 1,52, IC 95%: 0,89 la 2,60), durata febrei (WMD = 0,82 zile, IC 95%: -2,88 la 4,52) sau durata absorbției inflamației pulmonare (WMD = 0,95 zile, IC 95%: -7,57 până la 9,48). Utilizarea terapiei cu glucocorticoizi sistemici a prelungit durata șederii la spital la pacienții cu COVID-19 (WMD = 2,43 zile, IC 95%: 1,42 până la 3,43), SARS (WMD = 6,83 zile, IC 95%: 1,48 până la 12,17) și MERS (WMD = 6,30 zile, IC 95%: 2,36 până la 10,24). Utilizarea pe termen lung a glucocorticoizilor cu doze mari a crescut riscul de reacții adverse la pacienții cu SARS, cum ar fi coinfecții (RR = 3,52, IC 95%: 2,33 la 5,32) (49).

Întrebarea clinică 7: Trebuie utilizată imunoglobulina intravenoasă (IGIV) pentru a trata copiii cu COVID-19 severă?

Recomandarea 7: Imunoglobulina intravenoasă (IGIV) nu trebuie utilizată pentru a trata copiii cu COVID-19 severă (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentarea

IGIV este un tratament alternativ pentru copiii cu agammaglobulinemie și un tratament eficient pentru boala Kawasaki. Mai multe recomandări chineze recomandă IGIV pentru pacienții cu COVID-19 severă (50-52). O treime din pacienții cu COVID-19 severă au primit IGIV în China (53). Spre deosebire de plasma convalescentă de la pacienții cu COVID-19, IGIV nu conține anticorp neutralizant de SARS-CoV-2 (54). Dovezile arată că utilizarea de IGIV pentru tratarea pacienților cu SARS severă nu are beneficii semnificative. Cu toate acestea, IGIV poate crește riscul de boli transmise prin transfuzie și duce la întârzierea vaccinării (55,56). În plus, costul de IGIV este mare.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a cuprins șase studii (un ECR, patru serii de cazuri și un raport de caz) cu 198 de pacienți. Nu au existat dovezi directe de la copiii cu COVID-19. Supraviețuirea pacienților adulți cu COVID-19 cu ARDS nu a fost îmbunătățită prin utilizarea de IGIV ($P = 0.051$). La adulții cu SARS severă, IGIV nu a redus mortalitatea (18,1% față de 23,8%) sau riscul de coinfecții nosocomiale (65,2% față de 52,4%) comparativ cu grupul de control și nu a existat nicio diferență semnificativă în incidența infecției nosocomiale între pacienți cu ALI (50,0% față de 38,5%) și cei cu ARDS (81,8% față de 75,0%) (57).

Întrebarea clinică 8: Care este îngrijirea adecvată de susținere pentru copiii cu COVID-19 severă?

Recomandarea 8: Sunt sugerate următoarele forme de îngrijire pentru copiii cu COVID-19 severă: asigurarea unui număr suficient de personal adecvat de îngrijire a sănătății (recomandare slabă, calitate scăzută a dovezilor); monitorizarea și înregistrarea sistematică ale semnelor vitale (recomandare slabă, calitate scăzută a dovezilor); utilizarea de îngrijire de susținere a simptomelor respiratorii și cardiovasculare în funcție de nevoile clinice (recomandare slabă, calitate scăzută a dovezilor); și furnizarea de intervenții psihologice copiilor și familiilor lor atunci când este nevoie (recomandare slabă, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentarea

Tratamentele de susținere sunt o parte importantă și eficientă a managementului copiilor cu boli respiratorii. Majoritatea bolnavilor critici sunt tratați în unitatea de terapie intensivă, iar personalul adecvat este crucial. Monitorizarea semnelor vitale este foarte importantă pentru a permite intervenția în timp util în caz de insuficiența respiratoare. Pentru bolnavii critici, reducerea mortalității este încă prioritatea. Prin urmare, la pacienții care nu răspund în mod adecvat la oxigenoterapia suplimentară, trebuie să se acorde asistență respiratoare promptă. De asemenea, este important să se sprijine circulația și echilibrul de fluide. Datorită impactului acestor intervenții și mediului în care sunt livrate, este important să oferim activități de învățare adecvate (de exemplu, citirea pentru copil) și suport psihologic. De asemenea, este important să se sprijine părinții, astfel încât asistenți medicali ar trebui să comunice în mod regulat cu acești părinți (58-59).

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră a inclus 18 recenzii sistematice și meta-analize cu COVID-19, SARS, MERS și gripă. Rezultatele au arătat că oxigenarea cu membrană extracorporeală (OMEC) a redus mortalitatea la pacienții cu virus H1N1 (gripă A subtipul H1N1) cu 25% -72% în comparație cu grupul de control, dar nu a existat nicio diferență semnificativă statistică în reducerea mortalității la pacienții cu ARDS. În plus, revizuirea umbrelă a arătat că personalul de asistenți medicali înregistrați a fost asociat cu mortalitate mai mică în unități de terapie intensivă (OR = 0,91, IC 95%, 0,86-0,96), la pacienții chirurgicali (OR = 0,84, IC 95%, 0,80-0,89) și la pacienți medicali (OR = 0,94, IC 95%, 0,94-0,95). Monitorizarea îmbunătățită a semnelor vitale intermitente a fost asociată cu reducerea modestă a riscului de deces în comparație cu îngrijirea obișnuită (OR = 0,78, IC 95%, 0,61-0,99). În plus, analiza umbrelor a arătat că impactul psihologic al carantinei este larg, substanțial și poate fi de lungă durată. Funcționarii ar trebui să pună în carantină persoanele nu mai mult decât

este necesar, să furnizeze o justificare clară pentru carantina și informații despre protocoale și să asigure furnizarea de resurse suficiente (60).

Întrebarea clinică 9: Mamele cu COVID-19 trebuie să-și alăpteze bebelușii?

Recomandarea 9: Mamele care alăptează infectate cu SARS-CoV-2 ar trebui să continue alăptarea dacă propria lor sănătate permite (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor). Mamele ar trebui să ia măsurile de precauție adecvate atunci când intră în contact cu bebelușii lor (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor). În cazul în care mama este pusă în carantină, fără bebeluș, bebelușul ei poate fi hrănit cu lapte exprimat (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentarea

Laptele matern este cea mai bună sursă de nutriție pentru sugaci, iar numeroase studii au demonstrat că alăptarea are multiple beneficii. Alăptarea este recomandată de OMS și alte autorități internaționale (61). Unele recomandări recomandă mamelor infectate cu SARS-CoV-2 să suspende alăptarea, în timp ce altele sugerează continuarea (62-67). Principalele căi de transmisie de SARS-CoV-2 sunt prin picături și contact. Studiile existente au arătat că copiii cu COVID-19 tind să aibă infecții asimptomatice sau ușoare. Nu există dovezi care să indice că SARS-CoV-2 poate fi transmis prin laptele matern. Considerăm că avantajele alăptării depășesc riscurile legate de posibila infecție din partea mamei. Mamele infectate trebuie să ia măsurile de precauție corespunzătoare, cum ar fi spălarea mâinilor înainte de a-și mânui copilul și a purta o mască de față în timp ce sunt în contact strâns cu bebelușul, pentru a evita transmiterea pe alte căi în timpul alăptării.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră rapidă a cuprins șase studii (cinci rapoarte de caz, o serie de cazuri) cu 58 de mame care alăptează. Datele privind treisprezece probe de lapte matern sunt de la mame cu COVID-19. Testele cu acid nucleic viral au fost negative. Nu a existat nicio dovadă directă care să indice că SARS-CoV-2 ar putea fi transmis prin laptele matern. 42 de mame postpartum infectate cu gripă luând măsuri de precauție (igiena mâinilor și poartă măști) înainte de alăptare. Pe parcursul unei luni de urmărire, niciun nou-născut nu a fost infectat cu gripa (67). O revizuire sistematică a arătat purtarea măștilor și igiena mâinilor (purtarea măștilor: OR = 0,32, IC 95%: 0,26 până la 0,39 și spălarea frecventă a mâinilor: OR = 0,54, IC 95%: 0,44 până la 0,67) poate reduce riscul de transmitere a virusului respirator prin picături și contact (68).

Întrebarea clinică 10: Cum trebuie sfătuiți părinții să obțină informații despre infecția cu SARS-CoV-2?

Recomandarea 10: Părinții ar trebui să obțină informații de pe site-urile web oficiale ale autorităților precum OMS și Centrele naționale de control și prevenire a bolilor (CDC) sau de la alte surse avizate de aceste autorități, mai degrabă decât de la o căutare generală pe internet sau de pe media socială (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor).

Argumentarea

Izbucnire de COVID-19 și alte boli infecțioase emergente pot fi asociate cu o teamă considerabilă în comunitate, din cauza naturii lor în evoluție și a incertitudinilor inerente. Media socială este plină de informații diverse și conflictuale despre epidemie și educația pentru sănătate, dar sondajele au arătat că datele postate de autoritățile guvernamentale sunt mai fiabile. Site-urile oficiale ale OMS și majoritatea CDC-ilor naționale actualizează prompt informațiile despre epidemie și măsuri preventive. Paznicii trebuie să-și educe copiii cu privire la importanța informațiilor bazate pe dovezi despre COVID-19 și să-i ajute să practice măsuri preventive și comportamente de igienă. Cele mai recente informații de sănătate publică de pe aceste site-uri web oficiale sunt o resursă esențială pentru planificarea activităților precum călătorie familială sau studii în străinătate.

Rezumatul probelor

Revizuirea noastră sistematică rapidă a inclus un total de 24 de sondaje de educație pentru sănătate, dintre care șase sondaje, cu 15.869 de participanți, sunt anonime de mostră pe internet referitoare la COVID-19, celelalte 18 sondaje privitoare la epidemii SARS și MERS sunt legate de peste 20.000 de participanți (69). Nu au existat dovezi directe în educația pentru sănătate pentru părinți după izbucnirea de COVID-19. Multe studii au dezvăluit că publicul nu știa cum să facă față bolilor infecțioase emergente. Unele sondaje au arătat că oamenii au o atitudine bună de cunoaștere și practică a lui COVID-19, dar este necesar să se continue consolidarea educației rezidenților despre sănătate. Un studiu a arătat că frica și stigmatizarea potențialilor pacienți infectați cu SARS au apărut la începutul epidemiei, deoarece mass-media globală a raportat multe povești dramatice din Asia pe televiziune și internet. Un studiu a dezvăluit că riscurile emergente pentru sănătate sunt supra-raportate de mass-media în comparație cu amenințările mai familiare sănătății publice. Două studii au arătat că informațiile din domeniul sănătății de pe site-urile non-profit, guvernamentale și academice sunt mai exacte decât cele de pe site-urile comerciale și medii private. Cinci studii au demonstrat că călătorii religioși nu aveau cunoștințe despre MERS în timpul epidemiei și că sunt necesare studii de sănătate și educație pentru sănătate. Trei studii realizate din China au arătat că, după o intervenție în educația pentru sănătate, s-a sporit conștientizarea prevenirii de SARS sau MERS, iar comportamentul sănătății a fost îmbunătățit.

Screeningul și managementul copiilor cu risc mare de căi COVID-19 sunt prezentate în figura 1.

Discuția

Rezumatul

Acest ghid acoperă COVID-19 la copiii cu vârsta sub 18 ani și reflectă diferențele dintre copii și adulți în ceea ce privește diagnosticul, evaluarea și managementul, precum și nevoile copiilor de vârste diferite. Pentru evaluarea și diagnosticul copiilor cu COVID-19, credem că observarea la domiciliu este o opțiune importantă și adecvată, deoarece majoritatea copiilor infectați cu SARS-CoV-2 sunt adesea asimptomatici și prezintă simptome mai ușoare decât adulții. Scanarea CT nu trebuie utilizată de rutină ca probă

imagistică pentru diagnostic. În ceea ce privește farmacoterapia, nu există dovezi clinice directe privind eficacitatea medicamentelor antivirale, agenți antimicrobieni, corticosteroizi sau IGIV în tratamentul copiilor cu COVID-19. Având în vedere efectele secundare potențiale, disponibilitatea resurselor și preferințele pacienților legate de aceste intervenții, niciunul dintre aceste medicamente nu a fost recomandat, cu excepția contextului unui studiu clinic. Mamele care alăptează trebuie să alăpteze în continuare, dacă starea lor o permite, dar cu protecție adecvată. În primul rând, copiii trebuie examinați și familiile lor trebuie consultați prin telemedicină prin telefon sau internet, ceea ce poate promova utilizarea rațională a resurselor medicale și reduce riscul de infecție nosocomială. Părinții și tutorii ar trebui să obțină în mod regulat informații fiabile despre sănătate de pe canalele oficiale și să le comunice copiilor lor.

Diseminarea și implementarea

1) Acest ghid va fi publicat în mai multe limbi, inclusiv engleză, chineză, japoneză, rusă, germană, franceză, italiană, vietnameză, thailandeză, spaniolă, arabă, portugheză, poloneză, cehă, română, birmană, maghiară, ebraică, hindi, turcă și malaeză. Participanții grupului de lucru al ghidului vor promova mai întâi ghidul în propriile țări, acoperind o populație de 3,65 miliarde. 2) Acest ghid va fi promovat prin intermediul Centrului de Colaborare al OMS pentru punerea în aplicare a Ghidului și traducerea cunoștințelor și rețelele internaționale de ghiduri. 3) Grupul de lucru al ghidului va împărtăși toate relevantele materialele legate de ghidul, precum și va colecta feedback de la utilizatorii finali și va actualiza ghidurile de pe site-ul web al Platformei de registru ale ghidurilor internaționale de practică și al Centrului național de cercetare clinică pentru sănătatea copilului și tulburările. 4) Vom dezvolta, de asemenea, un ghid sau o broșură online publică și ușoară de înțeles pentru pacienți, bazat pe acest ghid, astfel încât copiii și îngrijitorii acestora să înțeleagă mai bine sfaturile privind gestionarea lui COVID-19 la copii. 5) Având în vedere diferențele dintre politicile și sistemele de sănătate, resurse, fezabilitate și echitate între țări, vom ajuta țările și regiunile să adapteze liniile directoare în contextul lor local.

Avantajele și limitările

Avantajele de ghidul: 1) Acest ghid este primul ghid internațional rapid de consiliere pentru gestionarea copiilor cu COVID-19 bazat pe abordarea OMS. 2) Recomandările noastre sunt susținute de recenzii rapide și ghidul nostru se bazează pe o revizuire sistematică a orientărilor existente privind COVID-19 (15). 3) Majoritatea primelor articole despre COVID-19 au fost publicate în limba engleză și limba chineză, deci acest ghid este mai cuprinzător în ceea ce privește includerea probelor

Limitările de ghidul: 1) Numărul de cazuri confirmate la copii este încă destul de mic, de aceea nu există dovezi solide. Dovezile încă evoluează și lucrurile se pot schimba. 2) Cele mai multe dovezi sunt de la adulți cu COVID-19 sau extrapolate de la alte boli la adulți. Generalizarea rezultatelor adulților și a copiilor cu privire la implicațiile mentale, fizice și sociale ale carantinei stricte poate fi discutabilă. Cu toate acestea, multe dintre recomandările noastre sugerează restricționarea intervențiilor pentru a evita supradiagnosticul și tratamentul, iar calitatea dovezilor care susțin nocivitatea acestor intervenții este moderată sau chiar ridicată.

Direcții viitoare de cercetare

OMS, Fondul Internațional de Urgență pentru Copii al Națiunilor Unite și Lancet au cerut recent cercetărilor viitoare să se concentreze asupra copiilor, în special asupra sănătății mintale ale copiilor în perioada prevenirii și controlului pandemiei COVID-19 (70,71). Pe baza recomandărilor și a dovezilor din acest ghid, am identificat următoarele direcții pentru a ghida cercetările viitoare:

- Cât de contagioși sunt copiii infectați cu SARS-CoV-2 în comparație cu adulții (vărsare virală, sarcină virală, anticorp seric)? □
- În ce condiție ar trebui să fie testați copiii care au avut contact cu pacienții cu COVID-19 pentru SARS-CoV-2 PCR? □
- Care este eficacitatea și siguranța medicamentelor antivirale pentru tratamentul copiilor cu COVID-19? □
- Care este eficacitatea și siguranța glucocorticoizilor sistemici (doză mică și durată scurtă) pentru tratamentul copiilor cu COVID-19? □
- Cum afectează carantina asupra stării psihologice a copiilor cu COVID-19?
- Ar trebui ca oficialii de sănătate publică să închidă școlile și care este influența închiderii școlilor pentru copii și pentru controlul bolilor?

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

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/>.

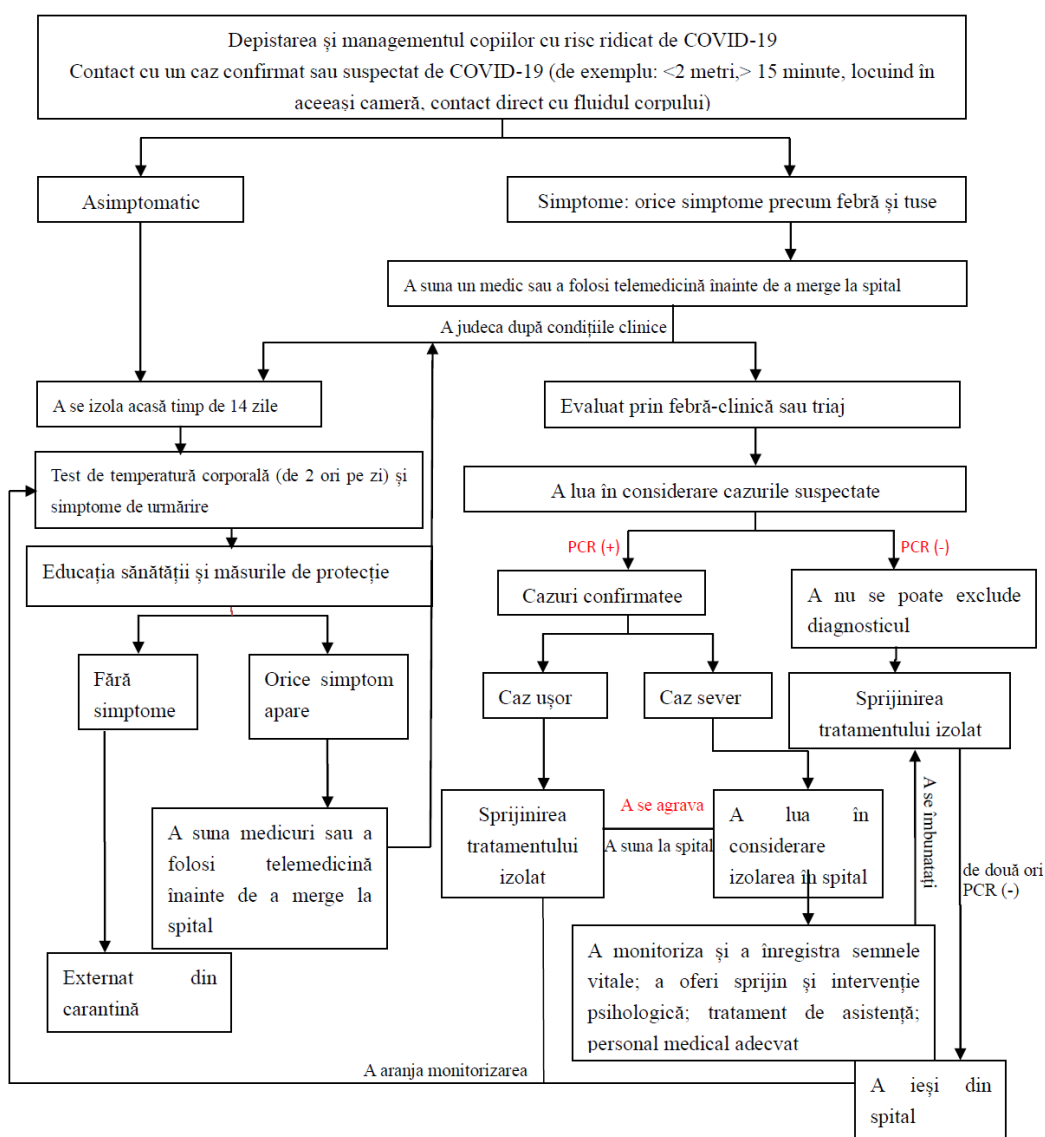


Figura 1 Depistarea și managementul copiilor cu risc ridicat de COVID-19

Referințe

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.

Apendicele 1

Definiții de Bază

1 Infecție Asimptomatică

Copiii care au fost expuși la un caz confirmat sau suspectat de COVID-19 și sunt testați pozitiv pentru SARS-CoV-2 fără manifestări de simptome clinice și constatări anormale ale imaginii toracice (1, 2).

2 Caz confirmat

Caz suspectat cu cel puțin unul dintre următoarele tipuri de dovezi patologice (1):

- 1) Rezultat pozitiv pentru SARS-CoV-2 prin testul transcriere inversă cuplată cu reacție de polimerizare în lanț (RT-PCR) pentru acid nucleic în probe respiratorii sau de sânge sau scaun.
- 2) Secvențiere de gene virale care arată o omogenitate ridicată la SARS-CoV-2 în probe respiratorii sau de sânge sau scaun.

3 Contact

Persoana care este implicată în oricare dintre următoarele (1):

- 1) Stă în același mediu apropiat al unui COVID-19 pacient (inclusiv apartamente, case, sală de clasă, adunări).
 - 2) Călătorește împreună în apropiere (1 m) cu pacient COVID-19, în orice fel de transport.
 - 3) Expunere directă la lichide sau eșantioane corporale, inclusiv aerosoli
- Până în prezent, nu există criterii separate de contact special pentru copii.

4 Perioada de Incubație

Perioada de incubație se referă la intervalul dintre expunerea la SARS-CoV-2 și debutul simptomelor. Perioada de incubație a COVID-19 este, de obicei, de la 1 la 14 zile, și de cele mai multe ori între 3 și 7 zile (3). Cea mai lungă perioadă de incubație observată a fost de 24 de zile într-un studiu (4).

5 Caz Ușor

Copiii cu o infecție SARS-CoV-2, care prezintă infecție a tractului respirator superior (cu febră, tuse și / sau oboseală), fără manifestare de pneumonie (2,5).

6 Calea de Transmisie

Principala cale de transmitere a SARS-CoV-2 este prin picături respiratorii și prin contact (6). Transmiterea poate apărea prin aerosol atunci când este expusă la concentrații mari de aerosoli într-un mediu relativ închis pentru o lungă perioadă de timp (7) și pe cale fecal-orală (8). Nu s-a stabilit încă transmiterea prin tractul urinar, sau de la mamă la sugar, fie în utero (9), perinatal, fie prin laptele matern.

7 Carantina

Dacă copiii sunt solicitați carantină, ar trebui să stea acasă și să evite să meargă într-o zonă publică sau să participe la adunări sociale timp de 14 zile după data suspectării lor epidemice de contact sau expunere la SARS-CoV-2. În plus, îngrijitorii lor trebuie să raporteze imediat orice simptom al COVID-19 furnizorilor de sănătate. În cazul în care este nevoie de contact (10,11), trebuie utilizate echipamente de protecție personală și practici de igienă adecvate.

8 Sindromul Respirator Acut Sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Un nou coronavirus (CoV) este o nouă tulpină de coronavirus care nu a fost identificată anterior la om. Virusul care a provocat focarul de boli respiratorii detectat pentru prima dată în Wuhan, China, este numit sindromul respirator sever acut Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (12). Acesta este un virus ARN învelit aparținând genului Betacoronavirus (13), cu un diametru de 60-140 nm. Caracteristicile genetice ale SARS-CoV-2 sunt diferite de cele ale coronavirusului sindromului respirator acut sever (SARS-CoV) și coronavirusului sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) (13). Se sugerează că genomul SARS-CoV-2 este 88% identic cu genomul a două coronavirusuri similare SARS (bat-SL-CoVZC45 și bat-SL-CoVZXC21) (13). Numele oficial dat de Organizația Mondială a Sănătății bolii cauzate de SARS-CoV-2 este Coronavirus Boala 2019 (COVID-19) (12).

9 Caz Sever

Copiii cu COVID-19 care îndeplinesc criteriile de pneumonie severă (cum ar fi tahipnee, dispnee, detresă respiratorie, hipoxemie, schimbarea conștiinței sau alimentație cu probleme) sau boli critice (cum ar fi insuficiență respiratorie, șoc septic sau o altă insuficiență de organ care necesită îngrijire intensivă) (5,14).

10 Caz Suspectat

Copiii care au avut contact cu pacienți cu COVID-19 și au oricare dintre următoarele condiții:

- 1) Orice afecțiuni respiratorii acute virale (febră și / sau simptome respiratorii) (1);
- 2) Alte simptome, cum ar fi simptomele gastro-intestinale (vărsături și / sau diaree) (4);
- 3) Rezultate anormale ale imaginii toracice fără niciun simptom (15).

Referințe

- 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 (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-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 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