

ZAJEDNIČKE UPUTE MEĐUNARODNE PEDIJATRIJSKE ASOCIJACIJE I UNICEF-A O INFEKCIJI COVID-19

Epidemiologija, klinički spektar i utjecaj infekcije COVID-19 na zdravlje djece, adolescenata i trudnica



UVOD I VREMENSKI SLIJED PANDEMIJE

Uzročnik pandemije COVID-19 je virus nazvan severa acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) koji je najprije izazvao lokalnu epidemiju koja se u roku od nekoliko mjeseci proširila i izazvala pandemiju.

Do 29. lipnja 2020. u 216 zemalja, područja ili teritorija svijeta zabilježeno je i potvrđeno više od 10 milijuna inficiranih COVID-19 pacijenata od kojih je 499.000 umrlo (1).

Od svih potvrđenih slučajeva, u Amerikama (50,0%) i u Europi (27,0%) je zabilježen najveći udio prijavljenih slučajeva. Nakon ovih regija slijedi Istočno Sredozemlje (10,0%), Jugoistočna Azija (8,0%), Afrika (3,0%) i Zapadni Pacifik (2,0%) (2).

Gotovo 75% svih prijavljenih slučajeva dolazi iz deset zemalja: Sjedinjenih Američkih Država (2.496.628), Brazila (1.313.667), Ruske Federacije (641.156), Indije (548.318), Ujedinjenog Kraljevstva (311.155), Perua (275.989), Čilea (271.982), Španjolske (248.770), Italije (240.310) i Irana (Islamske Republike) (222.669).

U mnogim zemljama svih regija svijeta broj oboljelih je u stalnom porastu (3).

ZAHVALE

Ove upute dio su zajedničkog projekta Međunarodne pedijatrijske Asocijacija (IPA) i UNICEF-a uz potporu UNICEF-a za IPA-i.

UPRAVNI ODBOR:

Jonathan Klein, Zulfiqar Bhutta, Gagan Gupta, Stefan Peterson.

Zahvaljujemo Rajiv Bahlu, Anshu Banerjee i Wilson Were na njihovom doprinosu.

PRIMARNI AUTORI:

Omar Irfan1, Kun Tang1,2, Maja Arii4, Zulfiqar A Bhutta1,3

SURADNICI:

UNICEF: Gagan Gupta, Carlos Colorado, Stefan Peterson, Luwei Pearson, Robin Nandy, Anne Detjen, Tedbabe Hailegebriel, Fouzia Shafique

1. Centar za globalno zdravlje djeteta, Bolnica za bolesnu djecu, Toronto, Kanada

2. Vanke škola javnog zdravstva, Sveučilište Tsinghua, Peking, Kina

3. Institut za globalno zdravlje i razvoj, Aga Khan Sveučilište, Južna i Srednja Azija, Istočna Afrika i Velika Britanija

4. UNICEF

Napomena: Preporuke u ovim uputama se temelje na najboljim raspoloživim dokazima do 29. lipnja 2020. i s vremenom podliježu reviziji/promjeni.

Adresa za kontakt: Zulfiqar A Bhutta
zulfiqar.bhutta@sickkids.ca

Neslužbeni prijevod za Ured UNICEF-a za Hrvatsku: prof. dr. sc. Milan Stanojević

Što je poznato o infekciji COVID-19 u djece i adolescenata: dosadašnja iskustva



Prema dosadašnjim izvješćima iz različitih zemalja, djeca i adolescenti čine vrlo mali udio (1-5%) ukupno prijavljenih slučajeva COVID-19 (4-7), s trendom porasta s dobi u dobnoj skupini od 0 do 19 godina. Učestalost može biti malo viša u zemljama u kojima djeca i adolescenti imaju veći udio u populaciji. Na primjer, u Pakistanu 7% svih potvrđenih slučajeva su djeca dobi od 10 do 19 godina (8). Potrebno je naglasiti da je žurno potrebno sustavno prikupljanje i prijavljivanje podataka o infekcijama kod djece i trudnica kako bi se bolje razumio utjecaj infekcije COVID-19 u tim skupinama uključujući i nerazvijene i srednje razvijene zemlje, u kojima postoji problem odgovarajućeg kapaciteta testiranja uz malen broj objavljenih izvješća. U ovome radu će se sumarno prikazati dostupni podatci o sveukupnom broju COVID-19 oboljele djece, adolescenata i trudnica uključujući epidemiologiju, klinički tijek i ishod, uzimajući u obzir preliminarne rezultate sistematskih pregleda koji su u tijeku uključujući i prikaz serije od 61 slučaja (9).



Prema dosadašnjim dokazima, većina infekcija u djece rezultat je izloženosti u kućanstvu. U Sjedinjenim Državama Centar za kontrolu bolesti u svome Tjednom izvještaju o mortalitetu i morbiditetu prikazuje 184 djece s poznatim informacijama o izloženosti od kojih je njih 91% bilo izloženo u domaćinstvu ili zajednici, a 9% je bilo izloženo tijekom putovanja (5).

U drugoj seriji slučajeva od 171 djeteta u Kini kod 76,6% se je radilo o kontaktu s članom obitelji koji je imao dokazanu COVID-19 infekciju (10).

Postoje podaci o ulozi djece u prijenosu COVID-19 infekcije, što ima znakovit utjecaj na donošenje javnozdravstvenih odluka uključujući i sigurno ponovno otvaranje škola. U nedavno objavljenom izvješću iz Švicarske u kojem se opisuje traganje za kontaktima u 40 djece hospitalizirane zbog COVID-19 infekcije u dobi od <16 godina, nađeno je da je samo kod 8% ispitivanih ukućana dijete bilo sumnjivo kao izvor zaraze (11). Drugo istraživanje iz Australije od ožujka do sredine travnja 2020. otkrilo je mnogo nižu učestalost zaraze u školama s 18 pojedinaca (9 učenika i 9 članova osoblja) iz 15 škola kao potvrđene COVID-19 infekcije: samo dvije sekundarne infekcije otkrivene su kod 735 kontakata s učenicima (jedan potencijalno od osoblja, a drugi potencijalno od dva suučenika), a nisu nađeni zaraženi kod 128 kontakata s osobljem (12). U istraživanju iz Francuske nisu nađeni sekundarno zaraženi COVID-om-19 kod 112 školskih kontakata koji su bili izloženi simptomatskom devetogodišnjaku koji je imao koinfekciju COVID-19, influencom A i picornavirusom (13). Prema tome svi ovi dokazi ukazuju na to da djeca ne spadaju među glavne prijenosnike COVID-19 infekcije. Međutim razlozi za to kao i razlozi zbog kojih djeca drugačije obolijevaju od odraslih s patofiziološke točke gledišta za sada nisu posve jasni. S postupnim popuštanjem restriktivnih mjera i uz ponovno otvaranje škola, potrebna su dodatna istraživanja za bolje razumijevanje utjecaja COVID-19 infekcije na djecu. Rizici prijenosa zaraze sada se smatraju manjima od rizika prijenosa kod odraslih (14).

Klinička slika i težina bolesti

Majke i novorođenčad

Obrasci kliničke slike infekcije COVID-19 u trudnoći bili su uglavnom slični kao u općoj populaciji (15). Dostupni podaci sugeriraju da trudnice imaju isti rizik dobivanja od COVID-19 infekcije kao i svi odrasli u općoj populaciji koji nisu trudni.

Trudnice mogu imati popratne bolesti (npr. dijabetes, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, pretilost, itd.) čime se povećava rizik pojave teže COVID-19 bolesti u trudnica, što je usporedivo s događanjima u općoj populaciji. Sustavni pregled u koji su uključena 33 istraživanja kojima je obuhvaćeno 385 trudnica s infekcijom COVID-19, čija je klinička slika i težina COVID-19 infekcije tijekom trudnoće bila nalik onoj u odraslih izvan trudnoće uz 96,0% oboljelih s blagom bolešću, 4,0% sa srednje teškom i manje od 1,0% s izrazito teškom bolešću (16). Takvo stajalište podupire nedavno objavljeno preliminarno istraživanje kojim je obuhvaćeno 49 radova s 828 trudnica (17) u kojem je lakša infekcija nađena kod 92,0% trudnica, od kojih više od pola (53,0%) nije imalo simptome bolesti. Među onim trudnicama koje su imale simptome, vrućica (57,0%) i suhi kašalj (49,0%) su bili najčešći simptomi. I u dva velika istraživanja iz Kine kojima je obuhvaćeno 116 (18) i 118 (19) trudnica vrućica i kašalj su bili najčešći simptomi bolesti. U tome istraživanju je bio sličan postotak teške infekcije (6,9% i 9%) kao i prijevremenih poroda (21,0% i 21,2%). Učestalost spontanih pobačaja ne čini se povećana na osnovu do sada poznatih podataka, iako su podaci o infekcijama u prvom tromjesečju ograničeni. Postojeći dokazi ne ukazuju na povećani rizik pojave komplikacija u novorođenčadi majki koje su oboljele od COVID-19 infekcije.

Vertikalni prijenos (intrauterino, tijekom poroda, majčinim mlijekom) infekcije COVID-19 i obolijevanje novorođenčadi su izuzetno rijetki. U nedavno objavljenom sustavnom pregledu kojim je obuhvaćeno 49 istraživanja sa 666 novorođenčadi i 655 žena, zaključeno je da je infekcija COVID-19 u novorođenčadi rijetka, vrlo rijetko sa simptomima bolesti, a učestalost bolesti nije veća ako je dijete rođeno vaginalno, ako je dojeno i ako je dozvoljen kontakt s majkom (18).



U drugom sustavnom pregledu prikazano je 155 novorođenčadi u čijih je majki laboratorijski ili klinički potvrđena infekcija COVID-19 u koje su u obrascima grla tražene nukleinske kiseline, svi osim troje su bili negativni na COVID-19 (20).

U većini do sada istraživanih posteljica nisu nađeni dokazi postojanja infekcije, iako je u nekoliko uzoraka bila nađena virusna RNA. Prema iskustvima iz SAD izvješteno je o 11 posteljica ili obrisaka plodovih ovoja testiranih odmah nakon poroda, od kojih je u tri uzorka nađen SARS-CoV-2 virus, a niti u jednog novorođenčeta nisu se razvili simptomi bolesti niti su laboratorijski testovi bili pozitivni (21).

U izvještaju iz Italije opisane su dvije majke, njihova novorođenčad i posteljice sve PCR pozitivne na SARS-CoV-2, a oboje novorođenčadi nije imalo simptoma bolesti (22). U nedavnom istraživanju u kojem je prikazano 11 COVID-19 pozitivne novorođenčadi, od kojih su se simptomi u šestoro pojavili unutar prva tri dana života, dok se u preostalih bolest razvila između 5 i 28 dana života uz vrućicu kao najvažniji simptom (23).

Sva novorođenčad se je oporavila bez posljedica.

Prijenos COVID-19 majčinim mlijekom nije do sada objavljen. U 22 slučaja u majčinom mlijeku su tražene nukleinske kiseline kao i u 6 slučajeva u vaginalnom iscjetku – svi uzorci su bili negativni, iako je nedavno izvješćeno o tome da je RNA SARS-CoV-2 otkriven 4 dana uzastopce u uzorcima mlijeka COVID-19 pozitivne majke koja je imala simptome bolesti, a testirana je odmah nakon poroda (24). Za sada nije poznato je li novorođenčad COVID-19 pozitivnih majki zaštićena od infekcije majčinim antitijelima koja se nalaze u majčinom mlijeku ili onima koja prolaze preko posteljice tijekom trudnoće.

Koristi od dojenja su dobro poznate, majčino mlijeko štiti od mnogih bolesti i predstavlja najbolji izvor hrane za većinu dojenčadi. Izvještaji o COVID-19 bolesnoj novorođenčadi su još uvijek vrlo rijetki.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i UNICEF preporučuju da bi majke koje su sumnjive ili imaju dokazanu COVID-19 infekciju trebalo ohrabrivati da započnu i nastave dojiti uz odgovarajuće mjere prevencije i kontrole infekcije (PKI) (25).

Skrb za trudnice i za novorođenčad

SZO i UNICEF naglašavaju važnost pristupa kvalificiranoj skrbi usmjerenoj prema ženi, koja uključuje primaljsku, porodničarsku i novorođenačku skrb, uključujući i skrb za mentalno zdravlje i psihosocijalnu potporu trudnicama sa sumnjivom, vjerojatnom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom (25). Trudnice sa sumnjom na COVID-19 infekciju ili s blagom infekcijom možda neće zahtijevati bolničku skrb, osim ako ne postoji bojazan brzog pogoršanja ili nemogućnosti brzog povratka u bolnicu (25).



- **Indukcija poroda i carski rez su potrebni samo ako su medicinski opravdani**
- **Majke ne bi trebalo odvajati od njihove novorođenčadi osim ako majka nije suviše bolesna da skrbi za svoje dijete**
- **Majke sa sumnjivom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom treba poticati da započnu i nastave s dojenjem uz oprez. To uključuje uporabu medicinske maske, pranje ruku vodom i sapunom ili sredstvom na bazi alkohola, te dezinfekciju površina s kojima je majka bila u doticaju.**

Djeca i adolescenti



U istraživanjima se stalno naglašava da je rizik razvoja teških simptoma ili teške bolesti u djece mnogo manji nego u odraslih. U prikazu serije od 728 djece s laboratorijski dokazanom COVID-19 infekcijom u Kini, oko 55% je imalo blagu bolest ili je bilo bez simptoma, 40% je imalo umjerene simptome (to znači klinički ili radiološki dokaz upale pluća bez hipoksemije), 5% je imalo teške simptome (to znači dispneju, središnju cijanozu, hipoksemiju), a <1% je imalo vrlo tešku bolest (to znači akutni respiratorni distres sindrom, respiratornu insuficijenciju, šok) (4).

Do 16. lipnja 2020. godine objavljeno je 61 istraživanje sa serijom slučajeva u kojima je opisan klinički tijek 784 pedijatrijskih bolesnika (9), u kojem se uspoređuju prijašnje kohorte s ažuriranim podacima prikazanim u Tablici 1. Postotak (12,1% do 21,0%) pacijenata bez simptoma prikazan u prethodnim istraživanjima nađen je i u ovom ažuriranom preliminarnom prikazu u Tablici 1.

Za procjenu infektivnosti u djece, laboratorijski tim u Njemačkoj analizirao je virusna opterećenja opažena tijekom rutinskog testiranja kod djece i kod odraslih. Analizom varijance virusnog opterećenja u bolesnika nije utvrđena znakovita razlika između bilo kojeg para dobnih kategorija (26). Međutim, virusno opterećenje nije jedini čimbenik koji određuje zaraznost. Podjednako virusno opterećenje ne znači podjednaku vjerojatnost njegova prijenosa. Ostali ograničeni dokazi sugeriraju da iako zaražena djeca mogu širiti virus SARS-CoV-2, prijenos s djece je rijedak, možda zbog virusne interferencije i/ili blažih simptoma bolesti (27). Pojava limfocitopenije i povišeni upali laboratorijski biljezi bili su manje uobičajeni u djece u usporedbi s odraslima (7). U sustavnom pregledu kojim je obuhvaćeno 38 istraživanja (29) izvješćuje se o patološkim promjenama na kompjutoriziranoj tomografiji prsišta kod 63,0% pedijatrijskih slučajeva s dokazanom infekcijom.

Najčešće su bile opisane sljedeće promjene: sjene poput mliječnog stakla, mrljaste sjene i infiltrati (10). Analizom 61 odraslog i pedijatrijskih bolesnika u Kini nađeni su slični laboratorijski markeri u dvije dobne skupine.

Međutim, pedijatrijski bolesnici imali su nižu stopu pozitivnih nalaza CT prsnog koša s manjom učestalošću lobarnih promjena na plućima. Bronhijalne promjene bile su češće u pedijatrijskoj skupini bolesnika. Promjene na CT nisu se razlikovale između dviju skupina oboljelih, osim suženja stijenke bronha koja je bila češća u djece (30).

Tablica 1: Sumarni prikaz kliničkih simptoma iz 4 prethodne kohorte (4, 5, 10, 28) sa sadašnjom preliminarnom analizom 61 serije slučajeva.

Osobine	Lu, 2020 (N=171)	Dong 2020 (N=731)	CDC MMWR (N=2572)	Parri 2020 (N=100)	Druge manje serije slučajeva (N=781)
Medijana dobi (raspon) - godine	6,7 (1 dan – 15 godina)	7 (2-13 godina)	11 (0-17 godina)	3,3 (0-17,5 godina)	NR (30 sati-17 godina) Prosjek 7,1 godina
Simptomi Broj slučajeva/ukupan broj (%)					
Asimptomatski Broj/ukupan broj (%)	27/171 (15,7)	94/173 (12,8)	NR	21/100 (21,0)	95/784 (12,1)
Vrućica	71/171 (41,5)	NR	163/291 (56,0)	54/100 (54,0)	473/784 (60,3)
Kašalj	83/171 (48,5)	NR	158/291 (54,3)	44/100 (44,0)	276/784 (35,2)
Dispneja/Tahipneja	49/171 (28,7)	NR	39/291 (13,4)	11/100 (11,0)	75/784 (9,6)
Umor/letargija/smanjen apetit	13/171 (7,6)	NR	NR	32/100 (32,0)	36/784 (4,6)
Rinoreja	NR	NR	21/291 (7,2)	22/100 (22,0)	76/784 (9,7)
Gastrointestinalni simptomi	15/171 (8,8)	NR	37/291 (12,7)	19/100 (19,0)	178/784 (22,7)
Glavobolja	NR	NR	81/291 (27,8)	4/100 (4,0)	36/784 (4,6)
Grlobolja	NR	NR	71/ 291 (24,4)	4/100 (4,0)	76/784 (9,7)
Hipoksija <92%	4/171 (2,3)	112/2143 (5,2) sumnjivih	NR	1/100 (1,0)	Nije analizirano

*NR= nije navedeno

Nema čvrstih dokaza o povezanosti postojećih popratnih bolesti s teškom bolešću u djece.

U prikazu serije slučajeva, hospitalizacije i primjena intenzivne skrbi bili su češći u djece s popratnim bolestima i u dojenčadi <1 godine, iako hospitalizacija dojenčadi ne mora nužno odražavati težinu bolesti. Najčešće spominjane popratne bolesti uključuju kroničnu plućnu bolest (uključujući astmu),

kardiovaskularne bolesti, imunosupresiju (5). U nedavno objavljenom istraživanju kojim je obuhvaćeno 48 djece s COVID-19 infekcijom koja su primljena u pedijatrijsku jedinicu intenzivnog liječenja u Sjevernoj Americi, 83% je imalo neke prethodne bolesti, a polovica te djece su bila djeca s posebnim zdravstvenim potrebama (npr. dugotrajna ovisnost o tehnološkoj potpori povezana s razvojnim poremećajima i/ili genetski poremećaji), nakon čega slijede imunosupresija ili maligne bolesti i pretilost (31).

Podaci o smrtnosti djece zbog infekcije COVID-19 su oskudni. U preliminarnoj analizi 784 djece, stopa smrtnost iznosila je 0,9 (9), što je više od prethodno objavljene od 0,1% u dvama kineskim i američkim kohortama (4, 5).

U najnovijim istraživanjima sve više zabrinjava zabrinutost zbog opasnosti od multisistemskog upalnog sindroma koji je opisan u Sjevernoj Americi i u Europi, a sada se opisuje i u Jugoistočnoj Aziji (vidjeti kasnije).



Liječenje COVID-19 u djece

Slično kao i kod odraslih, liječenje djece oboljele od COVID-19 infekcije temelji se na kvalitetnoj potpornoj skrbi i praćenju tijeka bolesti uz utvrđivanje pogoršanja, te prevencija, otkrivanje i liječenje komplikacija uključujući prevenciju i kontrolu infekcija (25). Svi odjeli na kojima se liječe djeca oboljela od COVID-19 infekcije trebali bi biti opremljeni pulsним oksimetrima, funkcionalnim sustavima za isporuku kisika uz jednokratne sustave za njegovu isporuku pacijentima (nazalne nastavke i kanile, Venturi maske, te maske sa spremnicima za kisik), opremu za opskrbu dišnih putova (koja uključuje i veličine za djecu), te kad god je moguće, obučene multidisciplinarne timove uz odgovarajući omjer osoblja prema pacijentima. SZO i UNICEF preporučuju da hospitalizirana djeca budu zajedno sa svojim skrbnicima kada god je to moguće.

U nastavku su preporuke za skrb djece s infekcijom COVID-19 (25):

- U svim sumnjivim slučajevima preporučuje se uzimanje uzoraka iz gornjih dišnih putova (nazofaringealni i orofaringealni uzorci) za testiranje lančanom reakcijom reverzne transkripcije polimerazom (RT-PCR).
- Preporučuje se u sumnjivim slučajevima provesti diferencijalnu dijagnostiku koja će uključiti odgovarajuće etiološke uzročnike specifične za određeno područje (npr. malarija, dengue i drugi arbovirusi, itd.) u kombinaciji s kliničkom slikom uz odgovarajuće pretrage.



Za lake i umjereno teške COVID-19 infekcije u djece:

- Potrebno je procijeniti od slučaja do slučaja kako bi se pacijent trijažirao za ambulantnu ili za bolničku skrb. Procjena bi trebala uključivati kliničku sliku, potrebu potpornog liječenja uključujući i liječenje kisikom, postojanje rizičnih činitelja za tešku bolest, prilike kod kuće i mogućnost da dijete dobije dobru skrb kod kuće, te postojanje osjetljivih članova obitelji u kućanstvu.
- One koji skrbe za djecu s lakom do umjerenom bolešću treba upozoriti na praćenje simptoma kliničkog pogoršanja koje iziskuje žurnu ponovnu evaluaciju. Prije svega valja upozoriti na otežano uz ubrzano i plitko disanje (za dojenčad sipnja uz nemogućnost dojenja), plave usnice ili lice, bol ili pritisak u prsima, pojavu smetenosti, nemogućnost buđenja ili nedostatak interakcije tijekom budnosti, nemogućnost pijenja ili zadržavanja tekućine.
- Antibiotike treba primijeniti kada postoji klinička sumnja na bakterijsku infekciju ili u djece dobi od <5 godina s upalom pluća.

Za teške COVID-19 infekcije u djece:

- Za svako dijete sa životno ugrožavajućim simptomima (opstrukcija ili odsutnost disanja, težak respiratorni distres, centralna cijanoza, šok, koma ili konvulzije) treba primijeniti terapiju za uspostavu dišnog puta i liječenje kisikom. U pacijenata sa saturacijom kisika <90% treba bez odlaganja primijeniti kisik.
- Bolesnike treba pomno nadgledati kako bi se na vrijeme uočilo pogoršanje bolesti poput respiratorne insuficijencije, šoka koji brzo napreduju, te je u tom slučaju potrebno odmah primijeniti odgovarajuće potporno liječenje.
- U pacijenata s COVID-19 infekcijom koji imaju hipoperfuziju tkiva i ne odgovaraju na primjenu tekućine, potrebna je oprezna primjena tekućine uz praćenje znakova preopterećenja volumenom, kada je potrebno na odgovarajući način prilagoditi primjenu tekućine.
- U bolesnika s progresivnom akutnom kipoksemičnom respiratornom insuficijencijom tijekom koje pacijent ne odgovara na standardnu primjenu kisika, potrebno se pripremiti za napredno liječenje kisikom/respiratorom.

Za životno ugrožavajuću bolest COVID-19: septički šok ili akutni respiratorni distres sindrom (ARDS):

- Kao reanimacijski postupak u djece sa septičkim šokom preporučuje se primjena otopina kristaloida (10 do 20 ml/kg) kao bolus tijekom prvih 30 do 60 minuta. Primjena vazopresora se preporučuje ako nije bilo odgovora nakon primjene dviju bolus doza kristaloida. Adrenalin se smatra prvom linijom liječenja u slučaju indikacije za potpurnu primjenu vazopresora (32).
- U pacijenata s ARDS-om u kojih je potrebna respiratorna potpora, preporučuje se da endotrahealnu intubaciju učini obučeni i iskusni zdravstveni djelatnik uz primjenu zaštitnih mjera kod kapljičnih infekcija.
- Tijekom mehaničke ventilacije treba primjenjivati niže respiracijske volumene (4-8 ml/kg procijenjene tjelesne mase [PTM]) uz niže inspiratorne tlakove (vršni tlak < 30 cmH₂O).

Ostali postupci tijekom liječenja COVID-19

- U nedavnim istraživanjima je dokazano da deksametazon, često primjenjivani kortikosteroid, povoljno djeluje u pacijenata s teškom COVID-19 infekcijom. Prema nedavno objavljenim istraživanjima o kojima je obaviještena i SZO, u odraslih pacijenata koji se liječe samo kisikom, pokazalo se da se tim liječenjem smanjuje smrtnost za oko jednu petinu, dok je u onih pacijenata koji se liječe respiratorom smrtnost smanjena za jednu trećinu. Deksametazon se nije pokazao korisnim u pacijenata s umjerenom COVID-19 bolešću u kojih nije bila potrebna respiratorna potpora (33, 34). Za primjenu deksametazona u teško bolesne djece s COVID-19 potrebni su dodatni dokazi.
- U preliminarnoj analizi bolnički liječenih pedijatrijskih bolesnika njih 531, najčešće su primjenjivani antivirusni lijekovi (37,7%), interferon-A (36,5%) i antibiotici (20,1%) uz potpurnu terapiju u svih pacijenata bez obzira na težinu bolesti (9). Za sada nema dovoljno dokaza za preporuku bilo kakvog specifičnog liječenja u odraslih ili djece. SZO preporučuje da se lijekovi koji se još ispituju uključujući i antivirusne lijekove, imunomodulatore i ostale dodatne lijekove ne primjenjuju osim u kliničkim istraživanjima u kontekstu COVID-19 infekcije.

Multisistemski upalni sindrom (MIS-C) u djece i adolescenata u kontekstu COVID-19 infekcije

Kratka povijest

Dana 6. svibnja 2020. godine Riphagen i sur. u Ujedinjenom kraljevstvu (UK) su prikazali 8 djece koja su imala sliku multisistemskog upalnog sindroma koja se preklapa sa znacima atipične Kawasakijske bolesti (KD) i toksičnog šoknog sindroma (TSS) (35).

Prema Europskom središtu za kontrolu bolesti (ECDC) do 15. svibnja 2020. godine prijavljeno je 230 slučajeva sumnjivih na MIS-C povezanog s COVID-19 infekcijom (36). U Sjedinjenim Američkim Državama nakon što je prijavljeno 15 prvih pacijenata s MIS-C povezanog s COVID-19 u New Yorku, Državni odjel za zdravstvo New Yorka pronašao je još 102 pacijenta sa sličnom kliničkom slikom do 12. svibnja 2020. godine, od kojih su mnogi imali RT-PCR ili serološki dokaz sadašnje ili nedavne infekcije uzrokovane severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (37).

U srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama objavljena su dva slučaja MIS-C u Indiji (38, 39) kao i neobjavljeni podaci iz Pakistana (Karachi, Lahore), Brazila, Ekvadora i Meksika. Iako je stvarna učestalost MIS-C nepoznata, iz dosadašnjih izvještaja sugerira se da se čini da je to stanje rijetko. Uglavnom se pojavljuje u bolesnika koji imaju hiperinflamatorno stanje, a u kliničkoj slici često se preklapa s ostalim pedijatrijskim upalnim stanjima poput Kawasakijske bolesti (KD), sindroma toksičnog šoka (TSS), sepse i sindroma aktivacije makrofaga. Međutim razlika u kliničkim (dobne skupine, etnička pripadnost) i laboratorijskim nalazima MIS-C u uspoređi s drugim multisistemskim inflamatornim stanjima poput KD, može sugerirati drugačiji patofiziološki mehanizam. Patofiziologija MIS-C nije još posve razjašnjena i predstavlja jedno od prioritarnih područja istraživanja.

Whittaker i sur. proučavali su kliničke i laboratorijske osobine 58 djece koja su objavljena u radovima iz UK, SAD i njihovu podudarnost sa SZO definicijom pedijatrijskog inflamatornog multisistemskog sindrom prolazno povezanog s SARS-CoV-2 infekcijom (PIMS-TS), te su našli široki spektar simptoma uključujući vrućicu, gastrointestinalne simptome i osip, uz tešku bolest koja je uključivala oštećenje miokarda, šok i razvoj aneurizme koronarnih arterija. U usporedbi s KD, KD šoknim sindromom i TSS, u seriji slučajeva s PIMS-TS ima nekih razlika uključujući stariju dob i veću razinu markera upale (40). Pluća u većini slučajeva do sada nisu bila značajnije zahvaćena, a respiratorni simptomi ako su bili prisutni većinom su bili rezultat teškog šoka.

Općenito, težina MIS-C povezanog s COVID-19 infekcijom se može klasificirati na osnovu kliničkih simptoma, vitalnih znakova (tahipneja, hipertermija ili hipotermija), poremećaja oksigenacije, pojave hipotenzije, poremećenog mentalnog statusa, bradikardije ili tahikardije, produženog vremena kapilarnog punjenja ili slaboga pulsa, marmorizirane ili hladne kože, petehija ili osipa koji svrbi, diureze i laboratorijskih znakova (npr. visoke vrijednosti laktata) (37, 41 –43).

Pacijenti u kojih je postavljena dijagnoza MIS-C povezana s COVID-19 infekcijom često zahtijevaju intenzivnu skrb i agresivno liječenje, no većina ih ima povoljan ishod i vrlo nisku smrtnost. Međutim dugoročni ishod pacijenata s MIS-C kao što su posljedice nakon aneurizme koronarnih arterija za sada su nepoznate.

SZO definicija slučajeva MIS-C

Za sada nema međunarodno usuglašene definicije slučajeva MIS-C zbog ograničenih podataka. SZO je razvila preliminarnu definiciju slučajeva (42) kao i formular za „multisistemski inflamatorni sindrom u djece i adolescenata prolazno povezanog s COVID-19“.

SZO definicijom su obuhvaćena djeca od 0 do 19 godina koja imaju kliničke znakove perzistentne vrućice uz kliničku zahvaćenost dva ili više sustava (mukokutani, cirkulatorni, kardijalni, hematološki, gastrointestinalni), povišene biljege upale, bez očitog mikrobnog uzroka upale, uz dokaz o postojanju COVID-19 infekcije (RT-PCR, antigenski testovi ili pozitivni serološki testovi), ili vjerojatan kontakt s oboljelim od COVID-19. Čak ako nisu ispunjeni svi kriteriji, u svim sumnjivim slučajevima potrebno ih je prijaviti na standardiziranom formularu SZO za prijavu PIMS-TS (44).

Smjernice liječenja

Trenutno nema protokola ili smjernica za specifično liječenje ovoga stanja. U laboratorijskoj obradi preporuča se u tim slučajevima učiniti biljege upale, kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom, koagulacijske testove uključujući D-dimere, feritin, citokine, testove renalne i jetrene funkcije, i markere oštećenja srca (troponin, BNP/NT-proBNP) u slučaju indikacije, te serijsku ehokardiografiju (35, 36, 39). Ako se sumnja na MIS-C ili je dijagnoza postavljena, potrebno je rano formirati multidisciplinarni tim stručnjaka koji uključuje pedijatrijskog infektologa, imunologa/reumatologa, a tim pedijatrijske jedinice intenzivnog liječenja je adužen za koordinaciju skrbi i za liječenje. U većini slučajeva s MIS-C pacijenti su liječeni u skladu sa standardnim protokolom za Kawasakijevu bolest uključujući primjenu intravenskih imunoglobulina (IVIG) sa ili bez aspirina. Od ostalih lijekova spominju se kortikosteroidi, imunomodulatorni lijekovi uključujući Infliximab (Anti TNF), Tocilizumab (IL-6 antagonist) i Anakinra (IL-1R antagonist). Izbor ovih lijekova ovisan je o odabiru liječnika odgovornog za liječenje i njihovoj dostupnosti (35, 36, 38, 40). Važno je za liječnike i istraživače da doprinesu boljem razumijevanju epidemiologije i patofiziologije ove bolesti, uključivo i preko prijavljivanja slučajeva uporabom formulara SZO, nakon čega bi rezultati mogli pomoći u liječenju i javnozdravstvenom odgovoru uz potencijalno znakovite implikacije na šire mogućnosti liječenja COVID-19 i buduće strategije cijepljenja protiv COVID-19 u odraslih i u djece.

Globalna platforma kliničkih podataka o COVID-19

SZO je uspostavio platformu za standardiziranu, anonimnu prijavu kliničkih podataka. Sudionici mogu unijeti podatke u web-platformu SZO COVID-19 platforma kliničkih podataka, u kojoj su sadržane sve varijable koje se odnose na COVID-19, a nalaze su u obrascu za prijavu slučajeva (case report form CRF).

Uporabom platforme SZO olakšano je sakupljanje, tabeliranje i analiza podataka iz različitih izvora globalno i ta platforma predstavlja sigurnu, ograničeno dostupnu, lozinkom zaštićenu, elektroničku bazu podataka koja se nalazi na sigurnom serveru SZO. SZO će omogućiti odgovarajuće tehničke i organizacijske i sigurnosne mjere zaštite povjerljivosti i sprečavanja neovlaštenog pristupa anonimnim COVID-19 podacima.

Kako biste postali suradnikom molim da pošaljete poruku na elektroničku poštu COVID_ClinPlatform@who.int uz zahtjev za akreditirani pristup i prijavu.

Sumarni prikaz inidirektnih učinaka infekcije COVID-19 na djecu i adolescente

Pandemija COVID-19 i mjere za njezinu kontrolu imale su znakovit indirektan utjecaj na djecu širom svijeta (45)

- Oko 86 milijuna djece mogu postati ekstremno siromašna zbog ovogodišnje pandemije, što bi bilo povećanje prema 386 milijuna djece koja su već od 2019. godine ekstremno siromašna (46).
- U 188 zemalja nametnuto je zatvaranje škola, što je utjecalo na 1,5 milijardu djece i mladeži (47). Platformama nacionalnih programa učenja na daljinu koje su uvedene u više od dvije trećine zemalja, obuhvaćeno je manje od pola učeničke populacije u nisko razvijenim zemljama.
- Uz to, više od 368,5 milijuna djece u 143 zemlje koji su ovisili o obrocima u školama kao dnevnom izvoru prehrane, sada moraju pronaći alternativne izvore prehrane (48). Prema sadašnjim istraživanjima modela načina prijenosa COVID-19, prijenos u školama je minimalan, a djeca se ne smatraju glavnim izvorom prijenosa bolesti (49).
- Postojeći odnos između ekonomije i smrtnosti može rezultirati u stotinama tisuća dodatnih smrti djece u 2020. godini, uz ekonomske poteškoće koje su obitelji doživjele kao rezultat globalne ekonomske krize.
- U nedavnom istraživanju u 118 slabije i srednje razvijenih zemalja, postavljena su tri hipotetska scenarija u kojima bi se dostupnost osnovnih intervencija za zaštitu zdravlja majki i djece smanjila za 9,8% do 51,9%, što bi dovelo do povećanja prevalencije neuhranjenosti za 10% do 50%, što bi odražavalo realno stanje u svijetu. Analize su pokazale da bi se dodatno smrtnost djece do pet godina povećala na mjesečnoj razini za 9,8% do 44,7%, dok bi mjesečni porast majčinskih smrti iznosio od 8,3% do 38,6%. Analize su pokazale da će poremećaji dostupnosti zdravstvene zaštite i smanjenje dostupnosti hrane uzrokovati značajan porast smrtnosti djece i majki (50).
- U podacima skupljenim u travnju 2020. SZO, UNICEF, Gavi i Sabin Instituta za cijepljenje, nađeno je značajno smanjenje učestalosti rutinskih cijepljenja u najmanje 68 zemalja, što će zahvatiti oko 80 milijuna djece dobi ispod jedene godine koja žive u tim zemljama (51), što će dovesti do povećanja rizika obolijevanja od bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem. Što je veći poremećaj cijepljenja to će biti veći rizik pojave epidemije. Prema ranijim procjenama UNICEF-a oko 117 milijuna djece diljem svijeta je pod povećanim rizikom necijepljena protiv ospica (52). U nekim zemljama postoje različiti podaci o prekidi cijepljenja tijekom pandemije, dok se u drugima s cijepljenjem nastavilo bez prekida. Prekidi cijepljenja uzrokovani su nedostatkom kapaciteta i okretanjem pozornosti i resursa na hitan odgovor na COVID. S druge strane čak kad su postojale usluge cijepljenja, ljudi nisu mogli doputovati (zbog poremećaja u transportu i zatvaranja) ili pak nisu željeli putovati (zbog straha da će biti izloženi COVID-19 zaraženim osobama). Osim toga zdravstveni su djelatnici zabrinuti za svoje vlastito zdravlje, naročito u svjetlu nedostatka osobne zaštitne opreme.
- Zatvaranje je također rezultiralo s povećanim rizikom za djecu koja su vidjela i doživjela nasilje i zlostavljanje. Povećava se rizik za sigurnost i blagostanje djece uključujući konflikte kao i za onu djecu koja žive u lošim higijenskim uvjetima i prenapučenim zajednicama poput izbjegličkih logora i neformalnih naselja.

Zaključci i poziv na akciju

Djeca imaju manji rizik lošeg ishoda zbog COVID-19 infekcije u usporedbi s odraslima, dok je u djece povećan rizik da postanu žrtve zbog kolateralnih učinaka pandemije i mjera njezine kontrole.

Jako je važno da se odluke o prevenciji i kontroli pandemije stalno preispituju glede njihovih rizika i koristi, kako bi se smanjilo širenje infekcije COVID-19, te kako bi se smanjili kolateralni utjecaji poput sekundarnog pobola i pomora. Međunarodno pedijatrijska asocijacija (53) je izdala preporuke za zaštitu zdravlja djece i zdravstvenu zaštitu tijekom krize, dajući upute pedijatrima i pedijatrijskim društvima kako bi se zadovoljile zdravstvene potrebe djece uz naglasak na pravičnoj dostupnosti tijekom krize školama i dječjim vrtićima koji se zatvaraju uz preporuke o fizičkoj distanci.

Međunarodna pedijatrijska asocijacija i UNICEF pozivaju pedijatre i liječnike koji skrbe za zdravlje djece i adolescenata u kontekstu COVID-19 na akciju, kako slijedi:

- Zdravstveni djelatnici bi se trebali zalagati za neodvajanje majki od njihove dojenčadi osim ako majka nije suviše bolesna, te poticati majke na započinjanje i nastavak dojenja bez obzira na COVID-19 status. Odluku o carskom rezu treba donijeti na osnovu medicinskog stanja majke a ne njezina COVID-19 statusa (25).
- Liječnici bi trebali poticati obitelji na povećanje respiratorne higijene i higijene ruku, fizičko distanciranje, uz rano traženje medicinskog savjeta zbog pojave COVID-19 simptoma uz preventivne mjere kontrole infekcija u skladu s preporukama SZO koje treba striktno poštovati u svim zdravstvenim ustanovama.
- Zdravstvene djelatnike se potiče na sakupljanje podataka o COVID-19 infekciji u djece i trudnica kako sa svrhom poboljšanja javnozdravstvenog i kliničkog odgovora na infekciju, uključujući i MIS-C preko platforme SZO koja omogućuje analizu sakupljenih podataka u svrhu premošćivanja nepoznanica o navedenom stanju.
- Liječnici koji rade u školskom zdravstvenom sustavu se ohrabruju na suradnju s lokalnim tijelima javnog zdravstva i školstva u planiranju ponovnog otvaranja škola u skladu s lokalnom dinamikom prijenosa infekcije i drugim činiteljima kojima se omogućuje odgovarajuća respiratorna higijena i prilagođeno fizičko distanciranje u školama kao preduvjet za ponovno otvaranje škola. SZO i međuglavinjsko rukovođenje u ponovnom otvaranju škola uz privremene smjernice Međuresornog odbora za prevenciju i kontrolu COVID-19 u školama, dostupne su i mogu pomoći u ponovnom otvaranju škola i sigurnosti postupanja u školama (54 -56).
- Zdravstveni bi djelatnici trebali raditi s javnozdravstvenim tijelima u pronalaženju načina za održanje prehrane djece koja ovise o školskim obrocima uz organizaciju online tečajeva za zaštitu mentalnog zdravlja prvenstveno za smanjenje stresa u obiteljima u kojima je došlo do poremećaja svakodnevne obiteljske rutine.
- Jako je važno pronaći pristup djeci u ranjivim i osjetljivim područjima nisko i srednje razvijenih zemalja u svrhu prevencije COVID-19. Važno je naglasiti donošenje informiranih javnozdravstvenih odluka koje se temelje na riziku, uz poznavanje lokalnih prilika i naročiti naglasak na angažmanu lokalne zajednice.
- Dati praktičnu potporu roditeljima i skrbnicima kako bi shvatili važnost osjetljive i poticajne skrbi uz promociju mentalnog zdravlja i blagostanja djece.
- Pedijatrijska društva bi trebala zagovarati i raditi s javnozdravstvenim tijelima kako bi se smanjila nedostupnost rutinske zdravstvene zaštite i cijepljenja zbog zatvaranja i straha od infekcije u zdravstvenim ustanovama. Oni bi također trebali naglasiti važnost nastavka cijepljenja kao prioritetne mjere, uz nadoknadu zaostalog cijepljenja nakon ukidanja ograničenja kada god to bude moguće, uz potporu odgovarajućih komunikacijskih kampanja.
- Pedijatrijska društva bi trebala raditi zajedno s javnozdravstvenim tijelima u dijeljenju odgovarajućih informacija zdravstvenim djelatnicima i javnosti o strategijama prevencije i liječenja, naglašavajući njihov kolateralni utjecaj na zdravlje i blagostanje djece, uz upute roditeljima, upućujući ih na poveznice s provjerenim izvorima kako bi se izbjegli bilo kakvi nesporazumi i gradilo povjerenje u zdravstveni sustav.
- Zdravstveni djelatnici koji rade s djecom trebali bi surađivati sa SZO, UNICEF-om, Nacionalnim tehničkim grupama za cijepljenje (National Immunization Technical Advisory -NITAGS) i vladama u praćenju zakašnjelih i prekinutih cijepljenja, bilo kojem prekidu u rutinskim uslugama zdravstvenoga sustava, bilo kojoj nedostupnosti specijalnih potreba djece s razvojnim poremećajima tijekom pandemije COVID-19 uz prijedlog planova za postizanje ciljeva, ovisno o njihovoj lokalnoj i nacionalnoj situaciji.
- Zdravstveni djelatnici se potiču na suradnju s javnozdravstvenim vlastima kako bi po potrebi razvili politike i programe razvoja digitalnih platformi u svrhu unapređenja i razvoja nekih kliničkih aktivnosti primjenom telemedicinskih usluga.

Reference

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2020 [Available from: <https://covid19.who.int/>]
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report -162 2020 [cited 2020 29 June]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200629-covid-19-sitrep-161.pdf?sfvrsn=74fde64e_2
4. Dong Y MX, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*.2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
5. CC-R T. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6. Epub 2020/04/10
6. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 cases 2020 [Available from: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>]
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020 Jun;109(6):1088-95
8. World Health Organization. Key Messages and Actions for COVID-19 Prevention and Control in Schools 2020 [cited 2020 25 June]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/key-messages-and-actions-for-covid-19-preventionand-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=baf81d52_4
9. Irfan O, Tang K, Lassi Z, Bhutta Z. Systematic review of clinical characteristics, treatment modalities and outcomes of SARS-Cov-2 infection in newborns, infants, children and adolescents as per the infection severity. Systematic Review in progress. PROSPERO 2020 CRD42020183134 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020183134.2020
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-5.
11. Posfay Barbe C WN, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, L'Huillier A. . COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics*. 2020:e20201576
12. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). COVID-19 in schools – the experience in NSW. 2020. http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf
13. Danis K, Epaulard O, Bénét T, Gaymard A, Campoy S, Bothelo-Nevers E, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa424
14. Davies NG KP, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Nat Med*. 2020;10.1038/s41591-020-0962-9. doi:10.1038/s41591-020-0962-9. 2020.
15. Monteleone PA, Nakano M, Lazar V, Gomes AP, de Martin H, Bonetti TC. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020 Apr;24(2):219.
16. Elshafeey F MR, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):47-52. doi:10.1002/ijgo.13182.
17. Lassi Z, Ali A, Das J, Salam R, Irfan O, Bhutta Z. A systematic analysis of pregnant women with COVID-19: clinical presentation, and pregnancy and neonatal outcomes as per COVID-19 severity. Systematic Review in progress. PROSPERO 2020 CRD42020182048 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020182048
18. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-.e14.
19. Chen L LQ, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100. doi:10.1056/NEJMc2009226. 2020.
20. Juan J GM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;10.1002/uog.22088. doi:10.1002/uog.22088

21. Penfield C BS, Limaye M et al. . Detection of severe acute respiratory syndromecoronavirus 2 in placental and fetal membranesamples. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020 May 8;100133. doi: 10.1016/j. ajogmf.2020.100133.
22. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019 –positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020:100145.
23. Dumpa V, Kamity R, Vinci AN, Noyola E, Noor A. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) Infection: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(5):e8165. Published 2020 May 17. doi:10.7759/cureus.8165.
24. Groß R CC, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-1758. doi:10.1016/S0140-6736(20)31181-8.
25. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.
26. Jones TC MB, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A, Edelmann A, Corman VM, Drosten C. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. German Research network Zoonotic Infectious Diseases website. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>
27. Lu Y LY, Deng W, Liu M, He Y, Huang L, Lv M, Li J, Du H. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: a retrospective study of 110 children in Wuhan. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jul 1;39(7):e95-9.
28. Parri N LM, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMc2007617.doi:10.1056/NEJMc2007617.
29. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJ, Pereira RM, Brandao MB. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. *Pediatric Pulmonology*. 2020 June 3. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>.
30. Chen A, Huang J, Liao Y, Liu Z, Chen D, Yang C, et al. Differences in clinical and imaging presentation of pediatric patients with COVID-19 in comparison with adults. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200117.
31. Shekerdemian LS MN, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA Pediatr*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
32. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):10-67. Epub 2020/02/08.
33. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469.
34. WHO. News release: WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasoneuse-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>
35. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. Epub 2020/05/11.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
37. CDC U. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
38. Rauf A VA, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Indian J Pediatr*. 2020;10.1007/s12098-020-03357-1.doi:10.1007/s12098-020-03357-1
39. Balasubramanian S NT, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Indian Pediatr*. 2020;S097475591600180.

40. Whittaker E BA, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online June 08, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1036
41. CDC U. Severe outcomes among patients with COVID-19—United States, Feb 12–March 16, 2020. *MMWR*.
42. “Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific brief”. www.who.int. World Health Organization. Archived from the original on 15 May 2020.
43. Health RCoPaC. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020 [Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
44. WHO. Global COVID-19 clinical platform: case report form for suspected cases of multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children and adolescents temporally related to COVID-19. World Health Organization, 2020.
45. UN Policy Brief: The Impact of COVID-19 on children. April 15, 2020. https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-04/160420_Covid_Children_Policy_Brief.pdf.
46. UNICEF. <https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-number-children-living-household-poverty-soar-86-million-end-year.27> May 2020.
47. UNESCO. Education: From disruption to recovery <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse>.
48. Programme WF. 2020 – Global Report on Food Crises.
49. Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):397-404. doi:10.1016/S2352-4642(20)30095-X.
50. Robertson T CE, Chou VB, Stegmuller AR, Jackson BD, Tam Y, Sawadogo-Lewis T, Walker N. . Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 12.
51. WHO. News release 22 May 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef>.
52. Statement by the Measles & Rubella Initiative: American Red Cross, U.S. CDC, UNICEF, UN Foundation and WHO 13 April 2020. <https://www.unicef.org/press-releases/more-117-million-children-risk-missing-out-measles-vaccines-covid-19-surges>.
53. Klein JD, Koletzko B, El-Shabrawi MH, Hadjipanayis A, Thacker N, Bhutta Z. Promoting and supporting children’s health and healthcare during COVID-19 – International Paediatric Association Position Statement. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):620-624. doi:10.1136/archdischild-2020-319370.
54. WHO. Considerations for school-related public health measures in the context of COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-school-related-public-health-measures-in-the-context-of-covid-19>.
55. UNICEF W, IFRC. Interim Guidance for COVID-19 Prevention and Control in Schools 2020 [Available from: <https://interagencystandingcommittee.org/other/interim-guidance-covid-19-prevention-and-control-schools-jointly-developed-ifrc-unicef-and>
56. UNESCO U, the World Bank, the World Food Programme and UNHCR. Framework for Reopening Schools 2020 [Available from: <https://www.unicef.org/documents/framework-reopening-schools>.