



VI Congresso Moçambicano de Pediatria
**Promovendo a saúde integral
da criança e adolescente:
desafios e perspectivas**
Maputo, 19 a 20 de Setembro de 2024

Impacto da passagem oral à Amoxicilina ou Co-amoxiclav e da duração da terapêutica antibiótica na eficácia, segurança e selecção da resistência antibiótica na Pneumonia severa infantil adquirida na comunidade (PAC) – ensaio clínico **PediCAP** (#30)

Apresentado em nome da equipe PediCAP por:

Faiaz Issa

MD, Pediatra
Director de Departamento de Pediatria do HGJM





VI Congresso Moçambicano de Pediatria

**Promovendo a saúde integral
da criança e adolescente:
desafios e perspectivas**

Maputo, 19 a 20 de Setembro de 2024

Conflito de interesse

Sem conflitos de interesse a declarar

Contextualização (1/2)

- A OMS recomenda **5 dias de antibióticos IV** para crianças hospitalizadas com **Pneumonia grave adquirida na comunidade (PAC)**.
- A segurança da **transição precoce para antibióticos orais**, assim como o antibiótico e a duração ideal, ainda são desconhecidos.

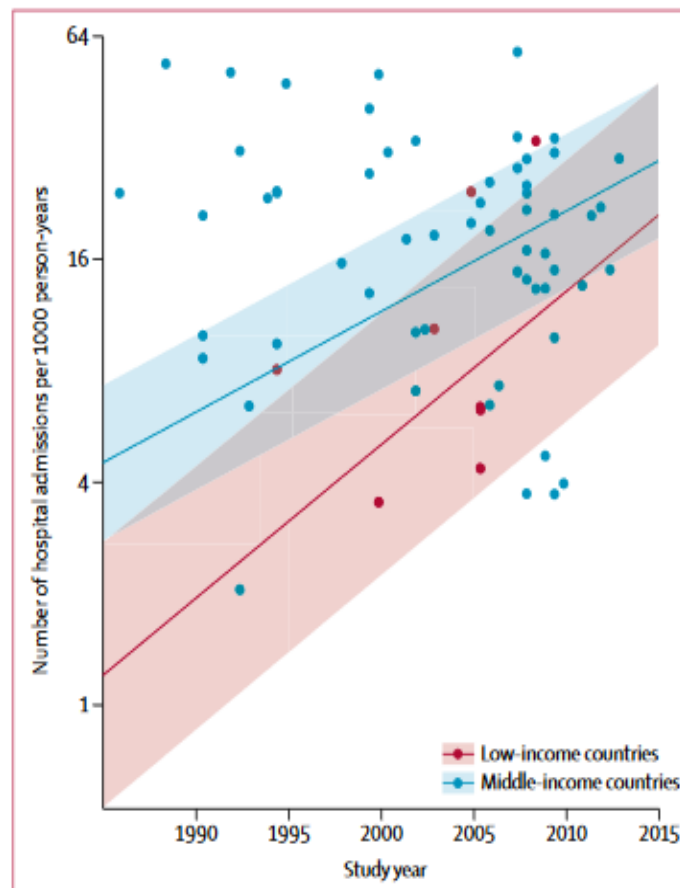


Figure 4: Change in rate of hospital admissions due to pneumonia in low-income and middle-income countries between 1990 and 2015
Shaded bands show 95% uncertainty intervals. Estimates for 2000 were based on data obtained between 1980 and 2000.

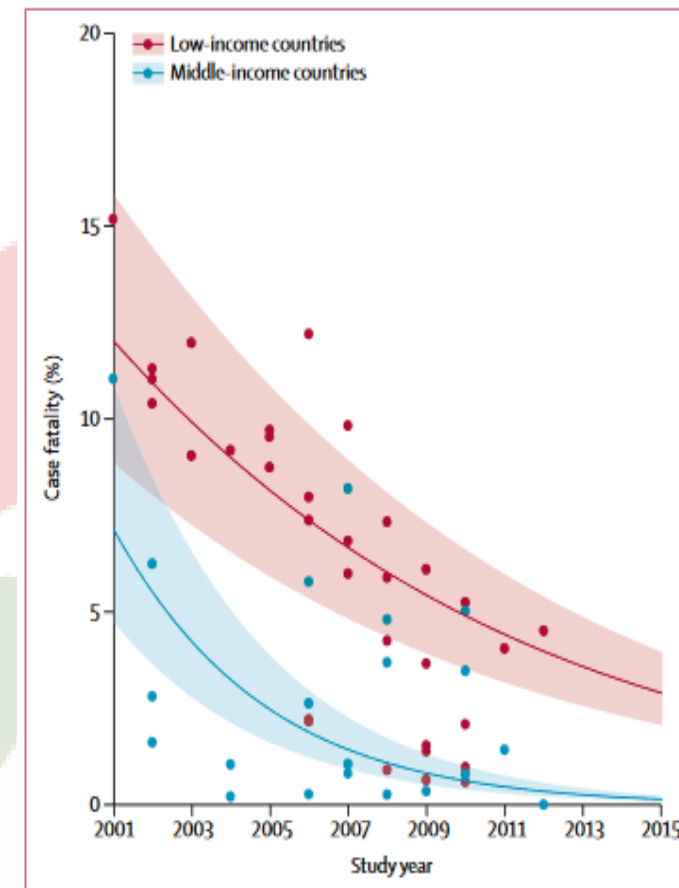


Figure 5: In-hospital case fatality rate for young children admitted to hospital with pneumonia in low-income and middle-income countries between 2001 and 2015
Shaded bands show 95% uncertainty intervals.

Contextualização (2/2)

- **Tratamento mais curto com transição precoce para antibiótico oral** para crianças inicialmente admitidas para tratamento de Pneumonia grave na África Subsaariana **poderia reduzir:**
 - Exposição hospitalar e risco associado de infecção hospitalar
 - Aquisição de bactérias resistentes típicas de ambiente hospitalar
 - Custos para o sistema de saúde, famílias e sociedade

Objectivos

- **Optimizar o tratamento da PAC** em crianças na África Subsaariana.
 - Avaliar a **eficácia e segurança da transição de antibióticos IV para antibióticos orais** (Amoxicilina ou Amoxicilina-Clavulanato 7:1) em comprimidos dispersíveis.
 - **Comparar as diferentes formulações e durações de tratamento oral** (entre 4 a 8 dias) e o regime padrão de 5 dias de antibiótico IV, analisando os desfechos clínicos de **readmissão hospitalar** ou **morte no período de 28 dias após o início do tratamento**.

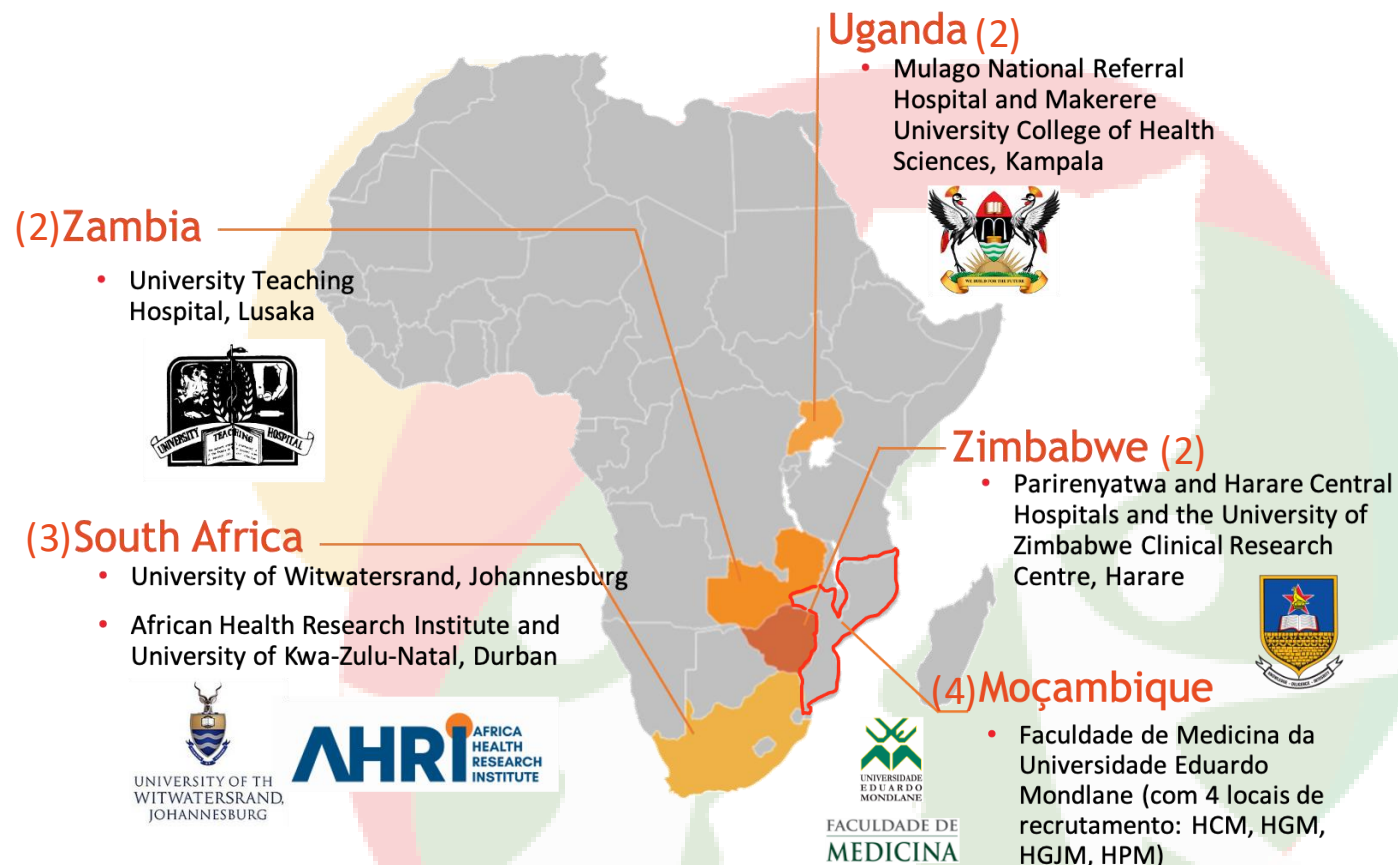
Metodologia

Estudo aprovado pela CNBS com ref: 31/CNBS/2022 e ANARME com ref: 3949/380/380/ANARME

- Ensaio clínico aberto, de grupo paralelo, factorial 2x5 + 1 (apenas IV), randomizado.
- **Crianças com PAC grave** foram recrutadas em **13 hospitais** distritais e terciários Africanos
- Participantes receberam **formulações dispersíveis** de Amoxicilina 250mg e Co-amoxiclav 200/28.5mg (7:1)
- Recrutamento: Dez 2020 - Ago 2023
- Tomadas precauções contra COVID-19



VI Congresso Moçambicano de Pediatria
Promovendo a saúde integral da criança e adolescente: desafios e perspectivas
Maputo, 19 a 20 de Setembro de 2024





Critérios de inclusão e exclusão

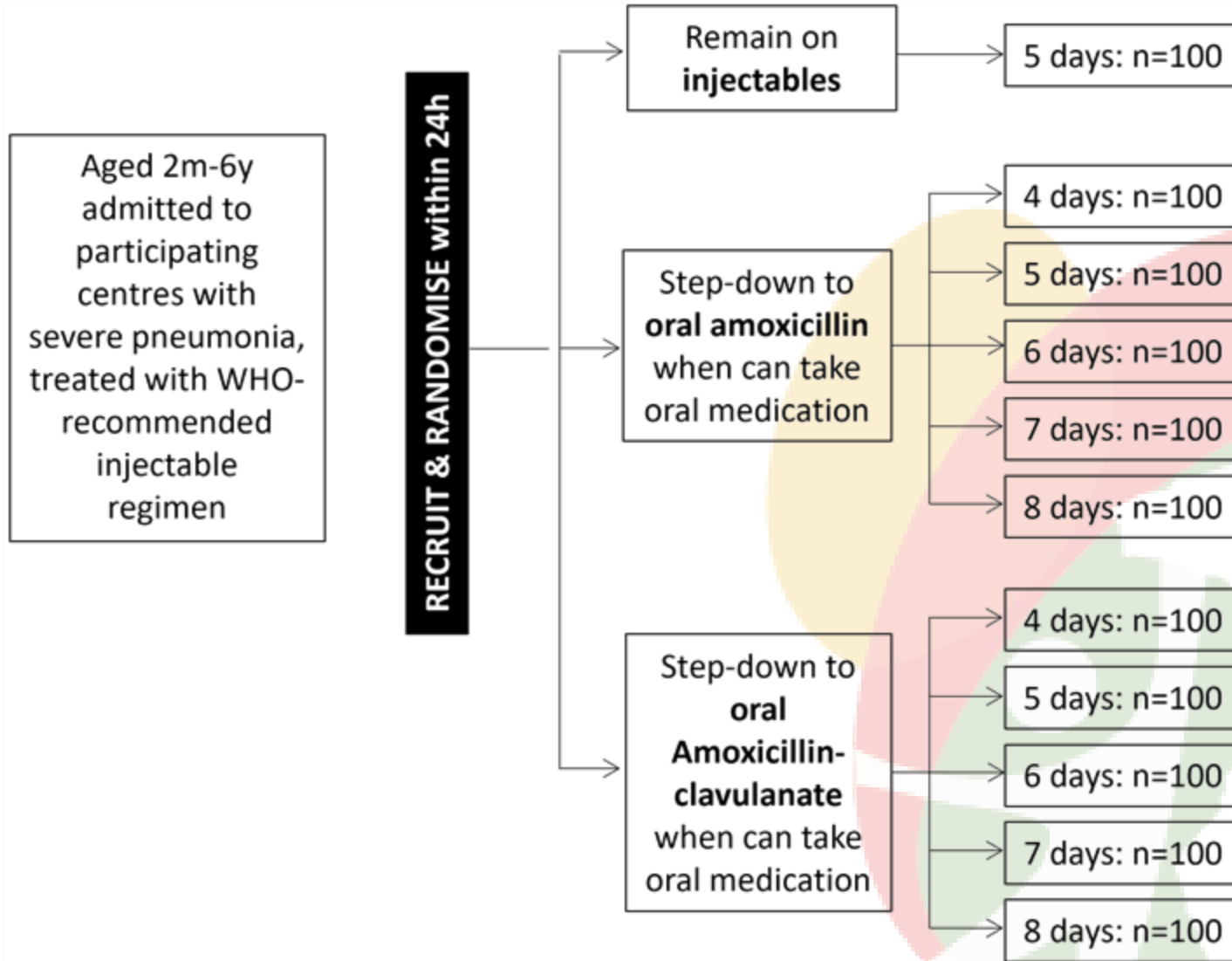
Inclusão

- Idade: 2m – 6y
- Peso: $\geq 3\text{kg}$ e $< 30\text{kg}$
- Hospitalizada com PAC grave necessitando de antibiótico IV
- Dificuldade respiratória com sinais de gravidade (ex SpO₂ $< 90\%$)
- Em tratamento com Antibiótico IV do estudo e por $< 24\text{h}$
- PCR semi-quantitativo $\geq 10\text{mg/dL}$
- Consentimento Informado Assinado

Exclusão

- PCR semi-quantitativo $< 10\text{mg/dL}$
- Pneumonia nosocomial
- Historia de admissão recente ($< 28\text{d}$)
- Necessidade presente ou antecipada de cuidados intensivos/ventilação
- Considerado um episódio reactiva das vias aéreas
- Alergia a Penicilina
- Necessidade de antibiótico além dos estudados
- Tratamento prolongado antibiótico (ex. Tb, CTZ profilático)
- Inscrição prévia no PediCAP

Esquema do ensaio





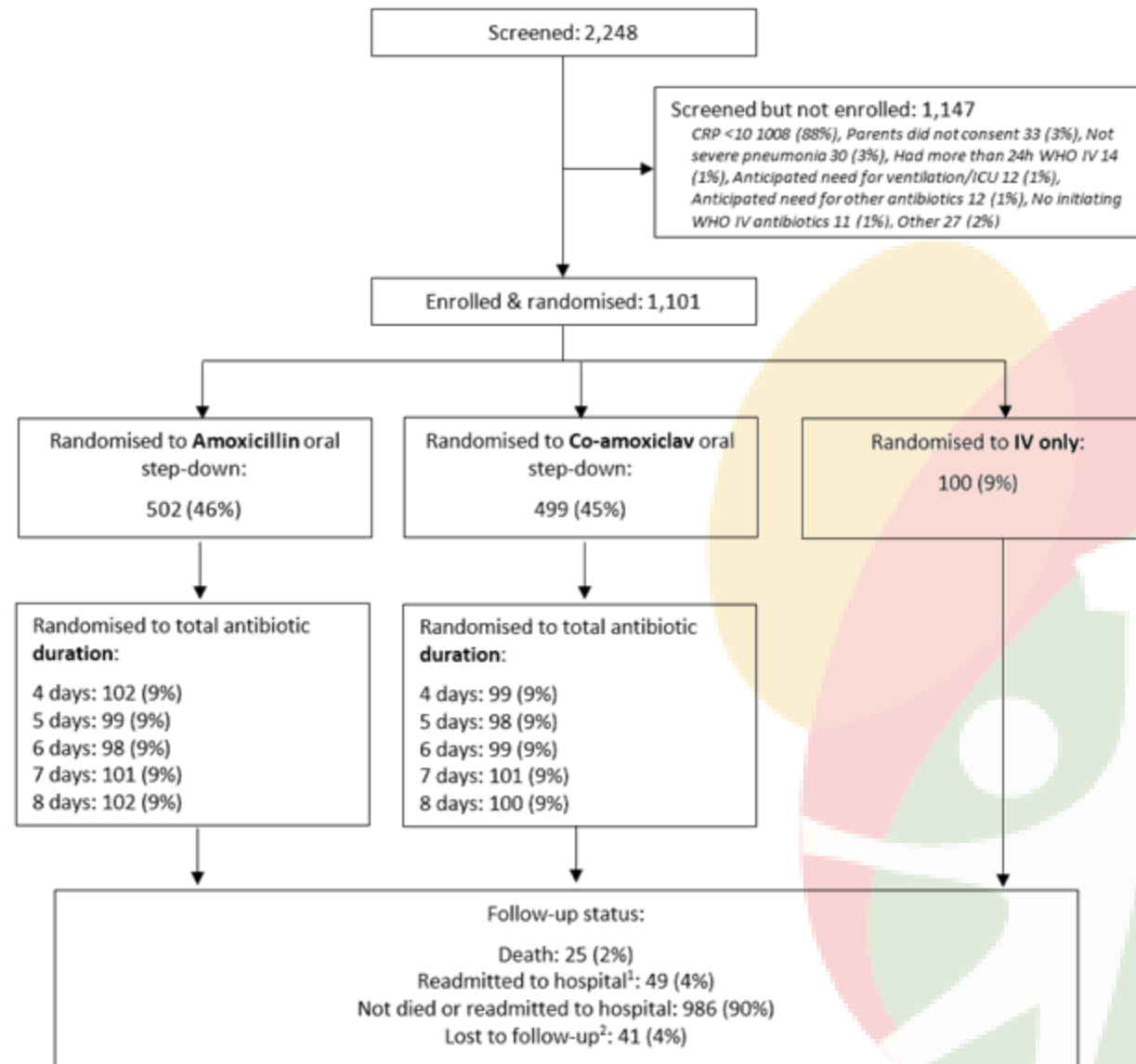
VI Congresso Moçambicano de Pediatria

**Promovendo a saúde integral
da criança e adolescente:
desafios e perspectivas**

Maputo, 19 a 20 de Setembro de 2024

Resultados

Fluxo dos participantes



Perfil dos participantes

- **1,101** crianças randomizadas
- 44% do sexo feminino
- Idade média 19 meses; idade mediana 13 meses
- **49% entre 6-10kg**; 15% com peso <6kg; 36% com peso >10kg
- 1% positivos para o HIV
- **91%** tiveram pelo menos 1 dose de **PCV**
- **PCR** (PoC em mg/L): 19% 10-40, 37% 40-80, **45% > 80**
- **62% com oxigénio** na avaliação inicial
- **Diferenças entre braços consistentes com chance**

Transição para antibiótico oral

- Crianças transitavam para formulação oral randomizada **assim que os médicos as consideraram aptas** para tomar comprimidos dispersíveis
- Não houve evidência de diferenças significativas no tempo de transição entre os diferentes grupos de tratamento oral.
 - 68% transitaram nos dias 1-3; 18% não fizeram a transição e só receberam antibiótico IV
- Mais crianças randomizadas para grupos de durações totais mais longas conseguiram transitar para a sua formulação oral dentro da duração alocada
 - 4 dias: 69%
 - 5 dias: 76%
 - 6 dias: 85%
 - 7 dias: 90%
 - 8 dias: 92%

Duração total de antibiótico IV+oral



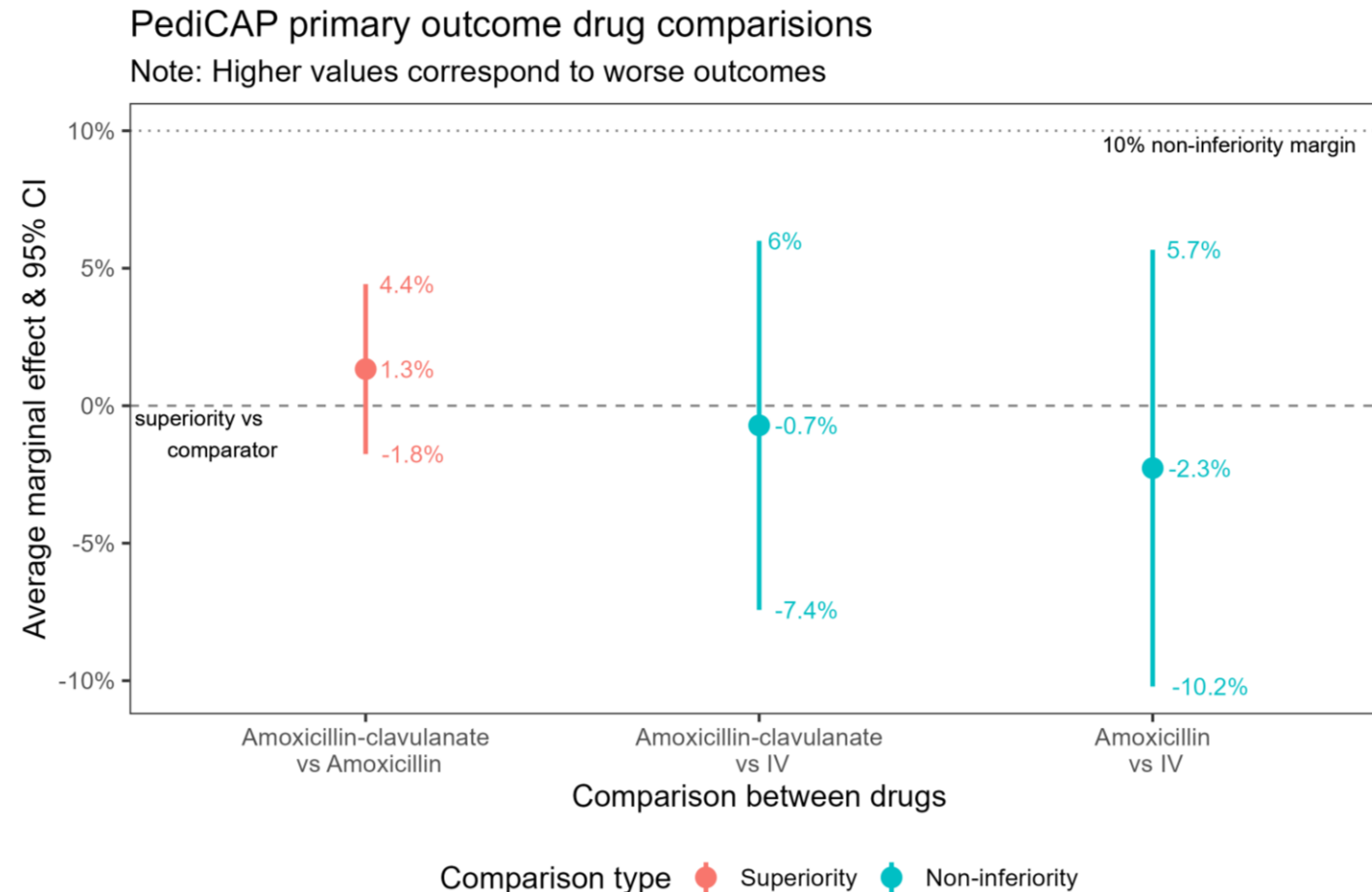
- Um número ligeiramente menor de crianças randomizadas para os braços de duração total mais curta fizeram a transição para oral, mas a maioria recebeu a sua duração total randomizada.

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| • 4 dias: 4.4 dias | 86% dentro ± 1 dia |
| • 5 dias: 5.0 dias | 86% dentro ± 1 dia |
| • 6 dias: 6.2 dias | 93% dentro ± 1 dia |
| • 7 dias: 7.0 dias | 92% dentro ± 1 dia |
| • 8 dias: 8.0 dias | 96% dentro ± 1 dia |
| • IV apenas: 5.4 dias | 87% dentro ± 1 dia |

Desfecho primário – antibiótico

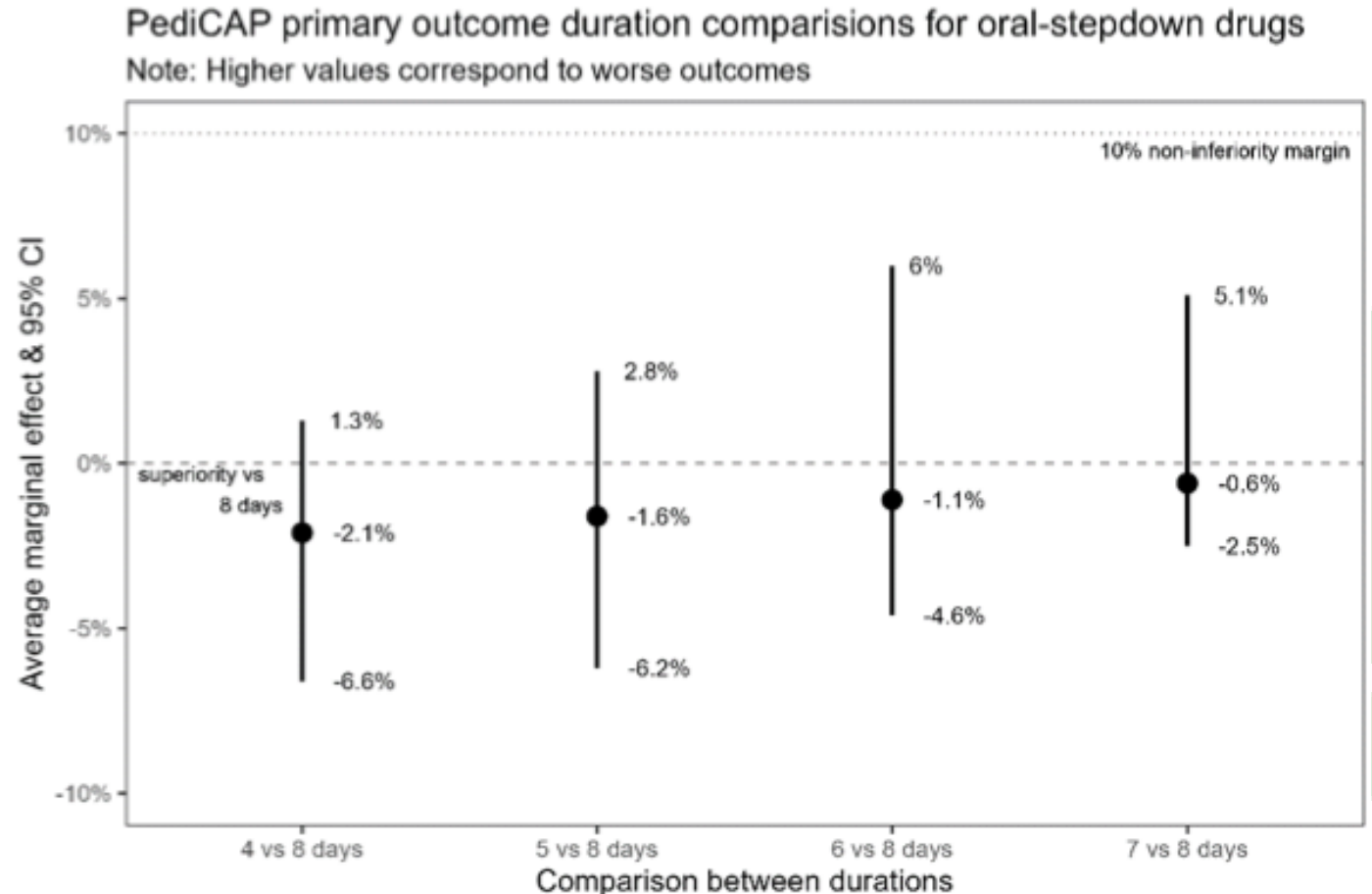


- Taxas de **readmissão ou morte**:
 - 6% no braço de Amoxicilina
 - 7% no braço de Co-amoxiclav
 - 6% no braço IV
- Nenhuma evidência que Co-amox 7:1 é superior à Amoxicilina
- Co-amox 7:1 não é inferior a IV
- Amoxicilina não é inferior a IV



Desfecho primário – duração

- Taxas de **readmissão ou morte** :
 - 4%: 4 dias
 - 5%: 5 dias
 - 9%: 6 dias
 - 8%: 7 dias
 - 5%: 8 dias
- Todas as durações totais não foram inferiores a 8 dias totais de antibiótico



Desfechos Secundários

Efeitos dos medicamentos:

- Crianças randomizadas para o braço de apenas IV tiveram mais **complicações de linha (cateter)**
- **Tempo de internamento** até o dia 28 foi maior no braço de apenas IV em relação aos braços de transição para oral (estimativa: +1.1 dias [95% CI: +0.1,+2.0])
- Nenhuma evidência de diferenças entre drogas em outros desfechos secundários, incluindo **eventos adversos sérios**

Efeitos das durações:

- Nenhuma evidência de diferenças consistentes entre as durações de outros desfechos secundários, incluindo eventos adversos sérios e tempo de internamento hospitalar



Transitar crianças para antibióticos orais quando a saúde delas melhora é seguro e funciona tão bem quanto 5 dias de antibióticos injetáveis para Pneumonia

Ambos os antibióticos orais **dispersíveis** são igualmente eficazes



mas **Amoxicilina** é mais acessível e prontamente disponível

Geralmente, **4 dias** de tratamento antibiótico total são suficientes



Todas as durações mais curtas foram tão boas quanto 8 dias

Isto significa que as crianças podem voltar do hospital para casa mais cedo





VI Congresso Moçambicano de Pediatria

**Promovendo a saúde integral
da criança e adolescente:
desafios e perspectivas**

Maputo, 19 a 20 de Setembro de 2024

Agradecimentos

Co-autores:

Muhammad Sidat, Winete Joaquim, Alice Maieca, Cláudia Massitela, Quim Adriano, Uneisse Cassia, Sónia Martins, Josina Chilundo, Nádia Manjate, Eleutéria Macanze, Ana Sigaúque, Rosalina Chilengue, Mara Bombe, Natércia Florindo, Sheila Nhacumba, W. Chris Buck, Jahit Sacarlal, Victor Musiime, Mike Sharland, *grupo do ensaio PediCAP*

Este projecto é financiado pela EDCTP (GA RIA2017MC-2023) como parte do programa EDCTP2 com apoio da União Europeia.



This project is part of the EDCTP2 programme supported by the European Union
(GA RIA2017MC-2023 Acronym PediCAP)