

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UM PROTOCOLO UTILIZANDO A PROTEÍNA
C REATIVA PARA ORIENTAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA APLICADO
POR MEIO DE FERRAMENTA DIGITAL DE SUPORTE À DECISÃO CLÍNICA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

Belo Horizonte

2025

Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UM PROTOCOLO UTILIZANDO A PROTEÍNA
C REATIVA PARA ORIENTAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA APLICADO
POR MEIO DE FERRAMENTA DIGITAL DE SUPORTE À DECISÃO CLÍNICA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Nascimento Borges.

Belo Horizonte

2025

R467e Rezende, Vitória Moura Leite Rabelo de.
Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica [recurso eletrônico]: ensaio clínico randomizado. / Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende. - - Belo Horizonte: 2025.
91f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.
Coorientador (a): Isabela Nascimento Borges.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Farmacorresistência Bacteriana. 2. Gestão de Antimicrobianos. 3. Biomarcadores. 4. Proteína C-Reativa. 5. Telemedicina. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Borges, Isabela Nascimento. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QW 45

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos vinte e cinco dias do mês de março de dois mil e vinte e cinco (25/03/2025), às 14:00 (quatorze) horas, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 468ª defesa de dissertação de **VITÓRIA MOURA LEITE RABÊLO DE REZENDE**, número de registro 2023688137, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube ao professor **VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR - ORIENTADOR (UFMG)**, **PROFA. ISABELA NASCIMENTO BORGES – COORIENTADORA (UFMG)**, **PROFA. TERESA CRISTINA DE ABREU FERRARI (UFMG)**, **PROFA. JULIA FONSECA DE MORAIS CAPORALI (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **dissertação de Mestrado**, intitulada: **"Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica: ensaio clínico randomizado"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar a dissertação **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata e ao público, pelo presidente da Comissão. A aluna e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 25 de março de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior**, em 26/03/2025, às 10:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior**, em 26/03/2025, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2025, às 20:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Nascimento Borges, Professora do Magistério Superior**, em 08/04/2025, às 13:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4068023** e o código CRC **0D00181C**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do Departamento: Prof. Fernando Antônio Botoni

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Prof^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Vandack Nobre.

À minha co-orientadora Prof^a Isabela Borges.

Aos professores que participaram da elaboração e me auxiliaram em várias etapas do projeto, Prof^a Cecília Ravetti, Prof^a Paula Vassallo, Prof Renan Pedra, Prof Pedro Póvoa.

A cada paciente que participou deste estudo.

Aos preceptores e residentes da Clínica Médica do Hospital das Clínicas da UFMG.

À equipe do Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG.

Aos acadêmicos, Ana Clara Caldas, Felipe Gatto, Getúlio Okamura, Raquel Lacerda e Thiago Xavier.

A todos os grandes amigos e familiares pela compreensão e companheirismo durante esse período de muito trabalho.

Ao meu companheiro Rafael, por ter sido meu suporte e meu maior apoio nos momentos de dificuldade.

A meus pais, Aloísio e Patrícia, e minhas irmãs, Rachel e Mariana, meus maiores exemplos e maiores incentivadores.

RESUMO

Introdução: O uso de biomarcadores circulantes para guiar a terapia antimicrobiana, com destaque para a procalcitonina (PCT) e a proteína C-reativa (PCR), tem sido estudado para auxiliar na redução do consumo de antibióticos e controlar o surgimento de microrganismos multirresistentes. Embora existam evidências menos robustas para o uso da PCR nesse cenário, ela apresenta vantagens, como menor custo e maior disponibilidade.

Objetivos: Determinar se um algoritmo baseado no valor da PCR e em variáveis clínicas estratégicas, implementado por meio de um Sistema Digital de Apoio à Decisão Clínica acessível via dispositivos móveis, pode reduzir com segurança a exposição a antimicrobianos em pacientes adultos internados.

Métodos e análise: Ensaio clínico randomizado, prospectivo, aberto e de centro único, envolvendo pacientes com suspeita clínica ou confirmação microbiológica de infecção bacteriana, com início da terapia antibiótica dentro das últimas 72 horas. A intervenção consistiu na aplicação de um algoritmo por meio de um aplicativo para dispositivos móveis, que utilizou valores seriados da PCR e variáveis clínicas para tomada de decisão acerca da suspensão dos antibióticos. O grupo controle recebeu recomendações sobre a duração do tratamento baseadas na melhor evidência disponível. O desfecho primário foi a duração do tratamento antibiótico para o episódio infeccioso que motivou a inclusão do paciente no estudo.

Resultados: Foram incluídos 110 pacientes com média de idade de 67 anos e predomínio do sexo masculino. A duração do tratamento antibiótico foi significativamente menor no grupo intervenção quando comparado aos controles (mediana de 6,0 (5,0; 7,0) vs. 7,0 (5,0; 9,0) dias; $p = 0,015$). Não foram encontradas diferenças na comparação da exposição antimicrobiana total durante a internação, no número de dias livres de antibióticos na internação e no tempo de internação hospitalar. Mortalidade por qualquer causa, falha terapêutica, taxa de reinfecção, infecções subsequentes por microrganismos resistentes e taxa de infecção por *Clostridioides difficile* foram semelhantes entre os dois grupos.

Conclusão: Um algoritmo aplicado por aplicativo digital baseado nos valores de PCR e em variáveis clínicas reduziu com segurança o uso de antibióticos para o primeiro quadro infeccioso em adultos hospitalizados, mas não a exposição total a antimicrobianos. São necessários mais estudos para avaliar o desempenho dessa estratégia em outros cenários, assim como a sua segurança e impacto na prática clínica.

Palavras-chave: farmacorresistência bacteriana; gestão de antimicrobianos; biomarcadores; proteína c-reativa; telemedicina.

ABSTRACT

Introduction: The use of circulating biomarkers, such as procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), has been studied to help reduce antibiotic consumption and control the emergence of multidrug-resistant microorganisms. Although the evidence for the use of CRP in this context is less robust, it offers advantages such as lower cost and greater availability.

Objectives: To determine whether an algorithm based on CRP levels and strategic clinical variables, implemented through a Digital Clinical Decision Support System accessible via mobile devices, can safely reduce antimicrobial exposure in hospitalized adult patients.

Methods and Analysis: A single-center, prospective, open-label, randomized clinical trial involving patients with clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection, who had started antibiotic therapy within the last 72 hours. The intervention consisted of applying an algorithm via a mobile application, in which serial CRP values and clinical variables were used to guide decisions on antibiotic discontinuation. The control group received treatment duration recommendations based on the best available evidence. The primary outcome was the duration of antibiotic treatment for the infectious episode that led to the patient's inclusion in the study, in each group.

Results: A total of 110 patients were included, with a mean age of 67 years and a predominance of males. The duration of antibiotic treatment was significantly shorter in the intervention group compared to the control group (median of 6.0 [5.0; 7.0] vs. 7.0 [5.0; 9.0] days; $p = 0.015$). No differences were found in total antimicrobial exposure during hospitalization, antibiotic-free days, or hospital length of stay. All-cause mortality, treatment failure, reinfection rate, subsequent infections by resistant microorganisms, and *Clostridioides difficile* infection rates were similar between the groups.

Conclusion: A digital application-based algorithm incorporating CRP values and clinical variables safely reduced antibiotic use for the initial infectious episode in hospitalized adults but did not decrease total antimicrobial exposure. Further studies are needed to evaluate this strategy's performance in other settings, as well as its safety and impact on clinical practice.

Key words: drug resistance, bacterial; antimicrobial stewardship; biomarkers; c-reactive protein; telemedicine.

LISTA DE FIGURAS

Dissertação:

- **Figura 1.** Recomendações para o grupo intervenção 29
- **Figura 2.** Recomendações para o grupo controle 30

Artigo:

- **Figure 1.** Study protocol 61
- **Figure 2.** Intervention Group Algorithm 63
- **Figure 3.** Recommendations for Control Group 64
- **Figure 4.** Recruitment, Randomization and Follow-Up 65
- **Figure 5.** Treatment time distribution between the two groups 67
- **Supplemental Figure 1.** Data used for sample size calculation 71

LISTA DE TABELAS

Artigo:

➤ Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of the Randomized Patients	65
➤ Table 2. Primary and secondary outcomes Intention to treat analysis	66
➤ Supplemental Table 1. Primary and secondary outcomes Per protocol analysis	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
- APNs - *Apple Push Notification Service*
- CDSS - *Clinical decision support system*
- CRP - *C reactive protein*
- CTS-UFMG - Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- DDD /100 PD - Doses diárias definidas/100-pacientes/dia
- FCM - *Firebase Cloud Messaging*
- HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- MDR - Multidroga resistentes
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- PCT - Procalcitonina / *Procalcitonin*
- PCR - Proteína C reativa
- Q1 – Q3 - intervalo interquartilico 25% - 75%
- REDCap - Research Electronic Data Capture
- SOFA - *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*
- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
- WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos	16
2.2 Antibiotic stewardship	17
2.3 Relação da duração da terapia antibiótica com o desenvolvimento de cepas resistentes e a tendência de ciclos terapêuticos mais curtos	17
2.4 Biomarcadores como guias para terapia antimicrobiana	18
2.4.1 Procalcitonina	18
2.4.2 Proteína C reativa	19
2.5 Ferramentas digitais de suporte à decisão clínica	21
3. JUSTIFICATIVA	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 Objetivo geral	24
4.2 Objetivos específicos	24
5. MATERIAIS E MÉTODOS	25
5.1 Delineamento	25
5.2 Local e população do estudo	25
5.3 Critérios de inclusão e critérios de exclusão	25
5.3.1 Critérios de inclusão	25
5.3.2 Critérios de exclusão	25
5.4 Sistema digital de apoio à decisão clínica	26
5.5 Randomização	26
5.6 Grupos de estudo e critérios de segurança	27
5.6.1 Grupo intervenção	27
5.6.2 Grupo controle	27
5.6.3 Critérios de segurança	28
Figura 2. Recomendações para o grupo controle	30
5.7 Desfechos analisados e seguimento	30
5.7.1 Desfecho primário	30
5.7.2 Desfechos secundários	30
5.7.3 Seguimento	31
5.8 Coleta de dados clínicos e material biológico	31
5.9 Cálculo amostral e análise estatística	32
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7.1 Artigo 1 - Protocolo do estudo	35
7.2 Artigo 2 - Manuscrito com os principais resultados do estudo	44
	67

8. CONCLUSÕES	72
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	74
10. BIBLIOGRAFIA	75
11. APÊNDICES	82
Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente e Responsável	82
Apêndice 2 - Telas do aplicativo	89

1. INTRODUÇÃO

As taxas crescentes de microrganismos resistentes a antimicrobianos ao redor do globo tem se tornado um dos maiores problemas de saúde pública nos dias atuais. O impacto desse problema é enorme, tanto em termos econômicos como em termos de morbidade e mortalidade (Hofer, 2019).

Práticas de gestão de antimicrobianos dentro dos serviços de saúde, conhecidas como *antibiotic stewardship* estão sendo adotadas em escala mundial como uma tentativa de mitigar esse problema (Zay Ya et al., 2023).

Dentre as medidas adotadas, destaca-se o incentivo à prescrição racional de antibióticos e em ciclos terapêuticos com duração personalizada e cada vez mais curta, em detrimento de antibioticoterapia prolongada e com duração fixa pré-determinada. Diversos trabalhos realizados nas últimas décadas encontraram uma associação direta da duração da terapia antimicrobiana com o desenvolvimento de cepas resistentes (D'Agata et al., 2007; Vitiello et al., 2023). A segurança e a eficácia de tratamentos antibióticos mais curtos já foram bem validadas, tanto em cenários ambulatoriais como intra-hospitalares, para os mais diversos focos infecciosos (Onakpoya et al., 2018).

Nesse cenário, destaca-se o uso de biomarcadores, mais notadamente a procalcitonina (PCT) e a proteína C reativa (PCR) (Pierrakos et al., 2020). A dosagem dessas substâncias tem sido estudada como uma maneira de acompanhar a resposta do hospedeiro à infecção, auxiliando na definição diagnóstica de prognóstico, e também como um parâmetro para auxiliar na tomada de decisão sobre o melhor momento para a descontinuação do tratamento com antibióticos, de maneira individualizada (Dianti et al., 2018; Nora et al., 2017).

A PCT é o marcador mais bem estudado e validado para este fim, com diversos trabalhos evidenciando que protocolos que utilizaram os níveis circulantes de PCT para guiar a antibioticoterapia foram capazes de reduzir a exposição de pacientes a antimicrobianos de forma segura (Pepper et al., 2018). Entretanto, seu alto custo e baixa disponibilidade em países de baixa e média renda tornam seu uso limitado.

Por outro lado, a PCR é um marcador de custo mais acessível e amplamente disponível. Seu valor prognóstico em pacientes infectados já é bem estabelecido (Lobo et al., 2003). Trabalhos recentes buscaram avaliar seu valor como guia para duração da antibioticoterapia, alguns com resultados promissores (Borges et al., 2020; Kubo et al., 2024). Entretanto, ainda restam muitas dúvidas em relação a sua aplicabilidade, e são necessárias evidências mais robustas quanto a seu uso.

Outro grande desafio é fazer com que as práticas de *antibiotic stewardship* se integrem de forma mais consistente às rotinas assistenciais. Tecnologias digitais em saúde possuem o potencial de disseminar essas práticas e ampliar seus benefícios (Sutton et al., 2020).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos

A crescente resistência dos microrganismos aos antimicrobianos representa hoje uma das maiores ameaças à saúde pública mundial (WHO, 2021). Estima-se que, no caso das infecções associadas a cuidados de saúde, até 70% dos patógenos causadores sejam resistentes a um ou mais antimicrobianos (Burke et al., 2003). Dados recentes demonstraram que infecções por microrganismos multidroga resistentes (MDR) foram diretamente responsáveis por cerca de 1,27 milhões de mortes em 2019, e indiretamente relacionadas a 4,95 milhões de óbitos (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2019).

Além de seu alto impacto em morbimortalidade, a resistência aos antimicrobianos também promove um custo econômico significativo. O Banco Mundial estima que até 2050, as infecções por microrganismos MDR poderão representar um custo adicional de 1 trilhão de dólares para os sistemas de saúde (World Bank, 2017).

A principal causa das taxas cada vez maiores de resistência é o uso indiscriminado de antibióticos, tanto em seres humanos quanto na produção de alimentos de origem vegetal e animal, e na contaminação ambiental de solos e reservas de água por essas drogas (WHO, 2012). Condições precárias de saneamento básico e de moradia, a desigualdade social e sistemas de saúde com poucos recursos são aspectos que favorecem a proliferação de microrganismos MDR, de forma que a repercussão dessas infecções em países de baixa e média renda é ainda maior (WHO, 2021; Antimicrobial Resistance Collaborators, 2019). Além disso, a taxa de desenvolvimento de novos antimicrobianos e vacinas não tem sido capaz de acompanhar a velocidade do surgimento de microrganismos resistentes (UK Department of Health, 2013).

Dessa maneira, em um esforço global, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com diversas outras organizações definiu um conjunto de ações prioritárias para abordagem do problema (WHO, 2021). Dentre as principais ações, destaca-se a prevenção de infecções, desenvolvimento de novos testes para otimizar o diagnóstico de quadros infecciosos, avanços nas pesquisas para novas drogas antimicrobianas e vacinas, além da vigilância do uso de antibióticos nos serviços de saúde visando uma prescrição mais racional e o combate do uso indiscriminado dessas drogas, conjunto de práticas conhecido como *antibiotic stewardship* (O'Neill et al., 2016).

2.2 Antibiotic stewardship

As práticas de *antibiotic stewardship* vêm sendo amplamente adotadas em serviços de saúde ao redor do mundo como uma estratégia para a redução do consumo excessivo e prescrições inapropriadas de antibióticos (Zay Ya et al., 2023). Elas envolvem uma série de medidas, tais como treinamentos educativos direcionados, auditoria de prescrições, realização de *feedbacks* sistemáticos às equipes assistentes, formulários de restrição de certas drogas, criação e divulgação de protocolos institucionais, entre outras (Mertz et al., 2015). Sua efetividade vem sendo investigada em diversos estudos, com resultados promissores.

Um estudo realizado em pacientes internados em enfermaria comparou um período antes e um período após a adoção de práticas de *antibiotic stewardship*, e evidenciou uma redução significativa de 6,1% de pacientes tratados com antimicrobianos, além de uma redução significativa no número de doses diárias definidas / 100 pacientes-dia (DDD/100 PD) e no uso de carbapenêmicos (Fortino et al., 2018). Resultados similares foram encontrados em estudos realizados em unidades de terapia intensiva (Khdour et al., 2018; Onorato et al., 2020).

Uma revisão sistemática com metanálise envolvendo 26 estudos também reforça a validade desses resultados, demonstrando além da redução do uso de antibióticos, menos prescrição de antimicrobianos de uso restrito, redução de custos e tempo de internação (Karanika et al., 2016).

2.3 Relação da duração da terapia antibiótica com o desenvolvimento de cepas resistentes e a tendência de ciclos terapêuticos mais curtos

Entre as práticas desencorajadas pelas comissões de *antibiotic stewardship* nos serviços de saúde, destaca-se a prescrição de antibióticos com durações de tratamento pré-determinadas e excessivamente prolongadas. Estudos observacionais e modelos matemáticos indicam que uma das principais medidas para controle do surgimento de microrganismos multirresistentes é a redução do tempo de duração da terapia com antibióticos (D'Agata et al., 2007; Yusuf et al., 2017).

Diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas conduzidos nas últimas duas décadas sugerem que tratamentos com antibióticos mais curtos do que os que eram praticados no passado são eficazes e seguros (Uranga et al., 2018). Os mais diversos focos infecciosos já foram investigados: pneumonia adquirida na comunidade (Vincent et al., 2016; Rattan et al., 2018), pneumonia associada à ventilação mecânica (Chastre et al., 2003), infecção de corrente sanguínea

(Havey et al., 2009), infecção do trato urinário (Eliakim-Raz et al., 2013), infecções intra-abdominais (Onakpoya et al., 2015).

Todos esses estudos confirmam a segurança da tendência atual de ciclos terapêuticos menores. Entretanto, ainda são necessárias ferramentas que permitam individualizar e personalizar a antibioticoterapia, identificando os pacientes que se beneficiariam de suspensão precoce do tratamento e quais podem demandar tempos mais prolongados.

2.4 Biomarcadores como guias para terapia antimicrobiana

O uso de biomarcadores para determinar a duração da terapia antimicrobiana e definir o momento ideal para a interrupção do tratamento pode ser uma ferramenta valiosa (Dianti et al., 2018). Biomarcadores são variáveis biológicas mensuráveis de forma objetiva, utilizadas como indicadores de processos fisiopatológicos ou da resposta do organismo a determinada intervenção (Nora et al., 2017). Eles podem contribuir para o diagnóstico, a previsão prognóstica e a avaliação da resposta ao tratamento, auxiliando inclusive nas decisões terapêuticas (Nora et al., 2017).

Diversos estudos investigam o comportamento de diferentes moléculas em pacientes com infecções, incluindo aqueles com sepse e choque séptico. Essas pesquisas abrangem citocinas, marcadores celulares, receptores solúveis, moléculas ligadas à cascata de coagulação, além de marcadores de lesão endotelial, vasodilatação e disfunção orgânica, entre outros (PIERRAKOS et al., 2010).

Atualmente, os biomarcadores mais utilizados na prática clínica para orientar a terapia antimicrobiana são as proteínas de fase aguda, com destaque para a PCT e a PCR.

2.4.1 Procalcitonina

A PCT é o biomarcador mais estudado com esse propósito. Apresenta sensibilidade e especificidade relativamente elevadas para o diagnóstico de sepse em pacientes críticos, respectivamente de 77% e 79%. Além disso, a cinética mais rápida desse marcador, com queda rápida dos níveis séricos em caso de boa resposta à terapia antibiótica, torna-o uma opção atraente para auxílio na decisão terapêutica da suspensão do tratamento (Nora et al., 2017).

Em 2006, um ensaio clínico randomizado demonstrou que um protocolo utilizando a PCT para guiar a duração do tratamento de pneumonia adquirida na comunidade reduziu a exposição total dos pacientes a antimicrobianos, a prescrição de antibióticos à admissão e a duração do tratamento com

antibióticos, quando comparado ao tratamento baseado em diretrizes da época (Christ-Crain et al., 2006).

Após esse trabalho, seu uso começou a ser investigado em pacientes críticos com diagnóstico de sepse. Diversos trabalhos demonstraram que protocolos utilizando PCT foram eficazes em reduzir a exposição dos pacientes a antibióticos, reduzir a duração dos tratamentos e, em alguns ensaios, reduzir o tempo de internação em terapia intensiva, sem diferenças significativas em eventos adversos para pacientes na terapia intensiva (Nobre et al., 2008; Stolz et al., 2009; Bouadma et al., 2010; De Jong et al., 2016).

Foram realizadas revisões sistemáticas e meta-análises, que sedimentaram a eficácia e a segurança desse biomarcador para redução da exposição a antimicrobianos (Andriolo et al., 2017). Alguns desses trabalhos demonstraram inclusive impactos positivos em sobrevivência nos pacientes submetidos a protocolos guiados por PCT (Wirz et al., 2018; Pepper et al., 2019).

Entretanto, apesar de tantos resultados promissores, a PCT ainda é um marcador de custo elevado. Isso torna sua disponibilidade limitada, especialmente em países de baixa e média renda, e gera questionamentos sobre a custo-efetividade e a real aplicabilidade desses protocolos.

2.4.2 Proteína C reativa

Diante disso, a PCR vem sendo estudada como uma alternativa de menor custo e de maior disponibilidade para guiar a terapia com antibióticos, apesar de sua menor especificidade para diagnóstico de infecções, variando entre 40%-67% (Nora et al., 2017).

Seu papel como marcador prognóstico em quadros infecciosos foi amplamente validado por diversos estudos, que indicam que valores elevados de PCR se correlacionam com maior mortalidade e uma maior taxa de disfunção orgânica (Lobo et al., 2003; Seligman et al., 2006). Por outro lado, quedas mais rápidas nos valores desse marcador frente à terapia antibiótica podem sugerir respostas terapêuticas mais apropriadas e um melhor prognóstico (Póvoa et al., 2005; Schmit et al., 2008; Lisboa et al., 2008; Moreno et al., 2010).

Pesquisas recentes demonstram o potencial do uso dos níveis circulantes de PCR como guia terapêutico visando a redução da duração da terapia antibiótica. Os resultados de um ensaio clínico randomizado conduzido em duas unidades de terapia intensiva de hospitais universitários brasileiros sugerem que a PCR é tão eficaz quanto a PCT na redução do consumo de antimicrobianos, sem causar danos aparentes em uma população de pacientes gravemente enfermos (Oliveira et al., 2013).

Em outro estudo brasileiro, a terapia guiada por valores de PCR reduziu significativamente a duração do tratamento antibiótico em pacientes sépticos

em unidades de terapia intensiva, quando comparada ao tratamento baseado nas melhores práticas atuais, conforme uma análise por protocolo (Borges et al., 2020).

Um estudo multicêntrico recente demonstrou a não inferioridade de um algoritmo guiado pela PCR em comparação com esquemas fixos de 7 e 14 dias de tratamento para bacteremia não complicada causada por bacilos gram-negativos em pacientes internados (Von Dach et al., 2020).

Uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 727 pacientes adultos indicou que o uso de protocolos guiados pela PCR reduz o tempo total necessário para a terapia antibiótica em comparação com os protocolos padrão de tratamento em pacientes hospitalizados com infecção bacteriana aguda (Dias et al., 2023).

Uma grande revisão sistemática e meta-análise mais recente, envolvendo 5.023 pacientes, constatou que as estratégias guiadas por PCT e PCR reduziram a duração do tratamento antibiótico (-1,89 dias [IC 95%, -2,30 a -1,47] e -2,56 dias [IC 95%, -4,21 a -0,91], respectivamente), com evidência de baixa a moderada certeza. As estratégias guiadas por PCT reduziram a mortalidade, enquanto as guiadas por PCR não demonstraram diferença na mortalidade. A recorrência da infecção não aumentou significativamente com nenhuma das abordagens (Kubo et al., 2024).

Em um grande ensaio multicêntrico recentemente publicado, o estudo *ADAPT-Sepsis*, 2.760 pacientes adultos com sepse internados em unidades de terapia intensiva foram divididos em três grupos: protocolo diário guiado por PCT, protocolo diário guiado por PCR ou tratamento padrão. Houve uma redução significativa na duração dos antibióticos para o período inicial da sepse nos grupos guiados por biomarcadores em comparação com o tratamento padrão (protocolo diário guiado por PCT: diferença média de 1,13 dias; IC 95%, 0,58 a 1,68; protocolo diário guiado por PCR: diferença média de 0,71 dias; IC 95%, 0,16 a 1,26). No entanto, para o desfecho primário - duração total do antibiótico desde a randomização até 28 dias - observou-se uma redução significativa no grupo do protocolo diário guiado por PCT, enquanto não houve diferença entre o tratamento padrão e o protocolo diário guiado por PCR. O grupo PCT também apresentou um benefício em termos de mortalidade, o que não foi evidenciado no grupo PCR (Dark et al., 2024).

Considerando esses achados, novos estudos são necessários para avaliar o impacto real das estratégias de tratamento antibiótico guiadas pela PCR na redução do consumo de antibióticos, na duração da terapia, na relação custo-efetividade e na segurança em termos de eventos adversos para os pacientes.

2.5 Ferramentas digitais de suporte à decisão clínica

Apesar dos resultados promissores de estudos que utilizam biomarcadores como guias para a antibioticoterapia, a implementação desses protocolos ainda está longe de fazer parte da prática clínica diária nos serviços de saúde. Uma estratégia para ampliar e disseminar seu uso é o desenvolvimento de ferramentas digitais acessíveis que incorporem essas recomendações de forma prática e intuitiva.

Os primeiros sistemas digitais inteligentes na área da saúde surgiram entre as décadas de 1970 e 1980. Desde então, as ferramentas digitais relacionadas à área da saúde, conhecidas coletivamente por telemedicina, vêm ganhando um papel cada vez mais relevante na prática médica diária, podendo ser utilizadas para fins educacionais, assistenciais ou legais (Tavares et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as intervenções em saúde digital podem ser classificadas de acordo com seu objetivo principal. Dessa forma, há sistemas desenvolvidos para aprimorar a experiência dos pacientes no atendimento, facilitar a logística e a gestão dos serviços de saúde, otimizar o armazenamento e a agregação de dados e, por fim, aqueles voltados para os profissionais de saúde, conhecidos como sistemas de suporte à decisão clínica (WHO, 2018).

Dentre as múltiplas funções dos sistemas de suporte à decisão clínica, destacam-se: auxílio diagnóstico em imagem e exames laboratoriais, emissão de alertas para aumentar a segurança dos pacientes, funções administrativas, gestão de custos e suporte ao manejo clínico, contribuindo para a adesão das equipes assistenciais às diretrizes e melhores práticas baseadas em evidências (Sutton, 2020).

Uma revisão sistemática que analisou o efeito de intervenções com telemedicina para suporte à decisão clínica em centros de terapia intensiva evidenciou um potencial de redução de mortalidade nos hospitais em que essas práticas foram aplicadas, a despeito da qualidade metodológica questionável dos estudos incluídos (Mackintosh et al., 2016).

No contexto do manejo de antimicrobianos, os sistemas de suporte à decisão clínica também vêm sendo estudados. Um estudo qualitativo realizado na região da África Subsaariana demonstrou que ferramentas de telemedicina para auxílio na prescrição de antibióticos por não especialistas pode promover melhores decisões clínicas (Peiffer-Smadja et al., 2024). Outra revisão sistemática recente, entretanto, demonstrou que na maioria dos trabalhos o engajamento do uso dessas ferramentas para auxiliar a antibioticoterapia pelos médicos assistentes foi baixo, e que são necessários mais trabalhos para

melhor compreensão dos fatores que impactam a decisão dos prescritores para o desenvolvimento de sistemas mais efetivos (Rawson et al., 2017).

3. JUSTIFICATIVA

O aumento das taxas de resistência microbiana aos antimicrobianos tornou-se uma das maiores preocupações em saúde pública global, tornando cada vez mais necessária a adoção de estratégias para reduzir a exposição desnecessária dos pacientes a esses fármacos.

Diversos estudos demonstram que a duração do tratamento antibiótico está diretamente relacionada à incidência de microrganismos resistentes, de modo que ciclos terapêuticos mais curtos podem contribuir para mitigar esse risco. Além disso, a redução da duração do tratamento minimiza a exposição dos pacientes aos efeitos adversos dessas drogas e diminui os custos para o sistema de saúde.

Os biomarcadores têm sido amplamente estudados como ferramentas para auxiliar a decisão clínica sobre o momento ideal para a suspensão da antibioticoterapia, permitindo uma abordagem mais individualizada e personalizada.

A procalcitonina (PCT) já foi validada em diversos estudos como um marcador eficaz na redução segura da exposição dos pacientes a antibióticos, com potenciais benefícios inclusive em termos de mortalidade. No entanto, seu custo elevado e disponibilidade limitada restringem seu uso em países de baixa e média renda.

A proteína C-reativa (PCR), embora menos estudada nesse contexto, é um biomarcador amplamente disponível e de baixo custo. Seu valor prognóstico em pacientes infectados já é bem estabelecido, e estudos recentes apontam seu potencial para reduzir a duração do tratamento de infecções.

Diante desse cenário, este estudo propõe testar um protocolo de antibioticoterapia guiada por PCR, associado a variáveis clínicas estratégicas, em comparação a um grupo controle baseado nas diretrizes atuais para o tratamento de infecções. Nossa hipótese é que o uso de medições seriadas da PCR pode ser uma ferramenta útil para o manejo da antibioticoterapia em pacientes internados, reduzindo sua exposição a antibióticos de forma segura. Para os dois grupos utilizou-se um sistema de suporte à decisão clínica, hipoteticamente capaz de aumentar a adesão ao protocolo testado. Essa ferramenta constitui-se em um aplicativo móvel, que futuramente poderá contribuir para a implementação de outras estratégias de *antibiotic stewardship*.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia e a segurança de um novo algoritmo baseado nos níveis séricos de PCR e em variáveis clínicas relevantes, implementado por meio de um sistema digital de suporte à decisão clínica na redução da exposição de pacientes internados à antibióticos, quando comparado à terapia antimicrobiana baseada nas melhores evidências disponíveis.

4.2 Objetivos específicos

- Desenvolver e aplicar uma ferramenta digital de suporte à decisão clínica na forma de um aplicativo para dispositivos móveis, através da qual o protocolo a ser testado neste estudo será aplicado
- Aferir a adesão das equipes assistentes ao protocolo proposto para cada um dos grupos.
- Testar a eficácia de um algoritmo baseado em valores de PCR e variáveis clínicas estratégicas em reduzir a duração da terapia com antibióticos.
- Estabelecer a segurança da aplicação do algoritmo em relação à ocorrência de eventos adversos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento

Ensaio clínico randomizado, prospectivo, de centro único, aberto, com alocação em grupos paralelos. Ensaio desenhado para demonstrar superioridade do protocolo intervenção sobre o grupo controle.

5.2 Local e população do estudo

Os participantes do estudo foram indivíduos adultos internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com suspeita clínica ou confirmação microbiológica de infecção bacteriana. O HC-UFMG é um hospital universitário localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, referência para o atendimento de pacientes de média e alta complexidade. Os participantes foram selecionados entre os pacientes admitidos no pronto-socorro e na enfermaria de clínica médica do HC-UFMG. Atualmente, esses dois departamentos possuem 80 leitos ativos. As condições mais prevalentes entre os pacientes atendidos na unidades sede do estudo incluem doenças cardiovasculares crônicas, doenças pulmonares crônicas, doença hepática crônica avançada, doenças reumatológicas, neoplasias sólidas e hematológicas, doenças infecciosas agudas e pacientes no pós-operatório.

5.3 Critérios de inclusão e critérios de exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis indivíduos com mais de 18 anos de idade, com suspeita clínica ou confirmação microbiológica de infecção bacteriana, que tivessem iniciado terapia antibiótica dentro das últimas 72 horas. Todos os participantes foram orientados a preencher um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, caso estivessem impossibilitados de assinar, seu representante legal ou acompanhante foram solicitados a assinar em seu nome (ver Apêndice – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

5.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, pacientes com HIV e contagem de Linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³; pacientes neutropênicos com contagem de neutrófilos < 500 células/mm³; receptores de transplante de órgão sólido ou medula óssea; pacientes que receberam quimioterapia nos últimos 14 dias e apresentavam alto risco de neutropenia febril, conforme definido pela equipe de oncologia assistente; pacientes em uso de qualquer tipo de medicamento imunossupressor; pacientes que utilizaram corticosteróides em dose superior a 0,5 mg/kg de prednisona ou equivalente nos últimos 30 dias ou que receberam pulsoterapia com esses fármacos nos últimos 14 dias;

- e pacientes com imunodeficiência primária; pacientes com insuficiência hepática aguda ou outras condições que comprometam claramente as defesas imunológicas humorais celulares ou mistas);
- Condições que exigiam terapia antibiótica prolongada identificadas antes da randomização (por exemplo, endocardite infecciosa, pneumonia necrosante, abscessos profundos, osteomielite, infecções complicadas de tecidos moles, bacteremia por *Staphylococcus aureus*, entre outras);
- Pacientes com previsão de alta hospitalar dentro de 72 horas após a inclusão;
- Pacientes em cuidados paliativos de fim de vida
- Pacientes com expectativa de vida inferior a 24 horas.

5.4 Sistema digital de apoio à decisão clínica

Os pacientes elegíveis foram incluídos em um sistema digital de apoio à decisão clínica, desenvolvido pela equipe de pesquisa em colaboração com o Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CTS-UFMG), na forma de um aplicativo para dispositivos móveis (smartphones). O aplicativo foi disponibilizado para download pelos médicos assistentes.

O backend foi implementado em Java 21 utilizando o framework *Spring Boot* para criar *APIs RESTful* que permitem a comunicação entre o frontend e o backend. O *frontend* foi desenvolvido com o framework Angular UI na versão 18. O aplicativo utiliza PostgreSQL como banco de dados relacional. As notificações push foram implementadas por meio das plataformas *Apple Push Notification Service* (APNs) e *Firebase Cloud Messaging* (FCM), permitindo a entrega de mensagens em tempo real para dispositivos iOS e Android.

A funcionalidade do aplicativo permitiu a randomização dos pacientes por meio de uma sequência gerada pela própria ferramenta, e o fornecimento de recomendações para o grupo intervenção e controle. Dessa forma, todas as recomendações de tratamento foram fornecidas por essa ferramenta, com reforço positivo da equipe de pesquisa, quando necessário (ver Apêndice - Telas do Aplicativo).

5.5 Randomização

Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados para o grupo de intervenção ou controle por meio de randomização em blocos, com tamanho de bloco igual a quatro e uma razão de alocação de 1:1. A sequência de randomização foi gerada pela ferramenta digital desenvolvida pela equipe de pesquisa. Esse processo ocorreu quando a equipe de pesquisa ou o médico assistente inseriu os dados do paciente no aplicativo móvel, que automaticamente o alocava a um grupo e fornecia as recomendações

correspondentes. A randomização ocorreu dentro de 72 horas após o início da terapia antibiótica. Devido à natureza da intervenção, tanto o investigador principal quanto o médico assistente tinham conhecimento da alocação de cada participante (estudo aberto).

5.6 Grupos de estudo e critérios de segurança

5.6.1 Grupo intervenção

Para os pacientes do grupo de intervenção, os médicos assistentes foram incentivados a seguir o algoritmo integrado ao sistema digital de apoio à decisão clínica. Esse algoritmo utiliza variáveis clínicas (escore *Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA, classificação da infecção, dados laboratoriais, sinais e sintomas de infecção) e níveis séricos de PCR para orientar a duração da terapia antibiótica (Singer et al., 2016). O pico de PCR foi definido como o maior valor registrado nas primeiras 72 horas de tratamento (**Figura 1**).

A descontinuação da terapia antibiótica foi recomendada nas seguintes condições:

- Pico de PCR inferior a 100 mg/L: a suspensão do antibiótico foi recomendada quando o valor da PCR caiu abaixo de 35 mg/L, com uma duração mínima de tratamento de três (3) dias.
- Pico de PCR fosse superior a 100 mg/L ou paciente com critérios para sepse ou choque séptico (Singer et al., 2016): a suspensão do antibiótico foi recomendada quando o valor da PCR caiu 50%, após um mínimo de cinco (5) dias de tratamento.
- Se o paciente não atendesse aos critérios de PCR: a descontinuação do antibiótico foi recomendada entre cinco (5) e sete (7) dias, desde que houvesse melhora clínica.

Antes de interromper a terapia antibiótica, os médicos foram incentivados a confirmar que o paciente apresentava melhora clínica, sem sinais de foco infeccioso persistente. Além disso, foram orientados a verificar se o escore SOFA estava estável ou em declínio.

A intervenção teve caráter consultivo e não prescritivo. Embora a equipe de pesquisa fornecesse recomendações, a escolha do regime antimicrobiano e a decisão final sobre a duração do tratamento permaneceram sob responsabilidade da equipe médica assistente.

5.6.2 Grupo controle

Para os pacientes do grupo controle, os médicos assistentes foram incentivados a determinar a duração da terapia antimicrobiana com base na

melhor evidência disponível, considerando o foco infeccioso mais provável e a resposta clínica do paciente. Essas recomendações foram baseadas em diretrizes de sociedades internacionais e nas melhores práticas estabelecidas para terapia antibiótica (**Figura 2**) e também foram integradas ao sistema digital de apoio à decisão clínica. Para condições infecciosas não contempladas inicialmente, a equipe de pesquisa colaborou com a equipe assistente para discutir o tratamento adequado caso a caso.

Além disso, foi recomendado que o monitoramento da PCR no grupo controle fosse descontinuado após 72 horas de terapia antibiótica, a fim de evitar o uso desse marcador na decisão de retirada da terapia nesse grupo. Assim como no grupo de intervenção, a equipe médica assistente manteve total responsabilidade por todas as decisões relacionadas à terapia antimicrobiana, independentemente das recomendações fornecidas pela equipe de pesquisa.

5.6.3 Critérios de segurança

Para ambos os grupos, foram definidos critérios de segurança

- Pacientes com infecção causada por bacilos Gram-negativos não fermentadores identificados em culturas de qualquer amostra receberam a recomendação de pelo menos 7 (sete) dias completos de terapia antibiótica.
- Pacientes com hemoculturas positivas receberam a recomendação de um mínimo de 5 (cinco) dias completos de terapia antibiótica.

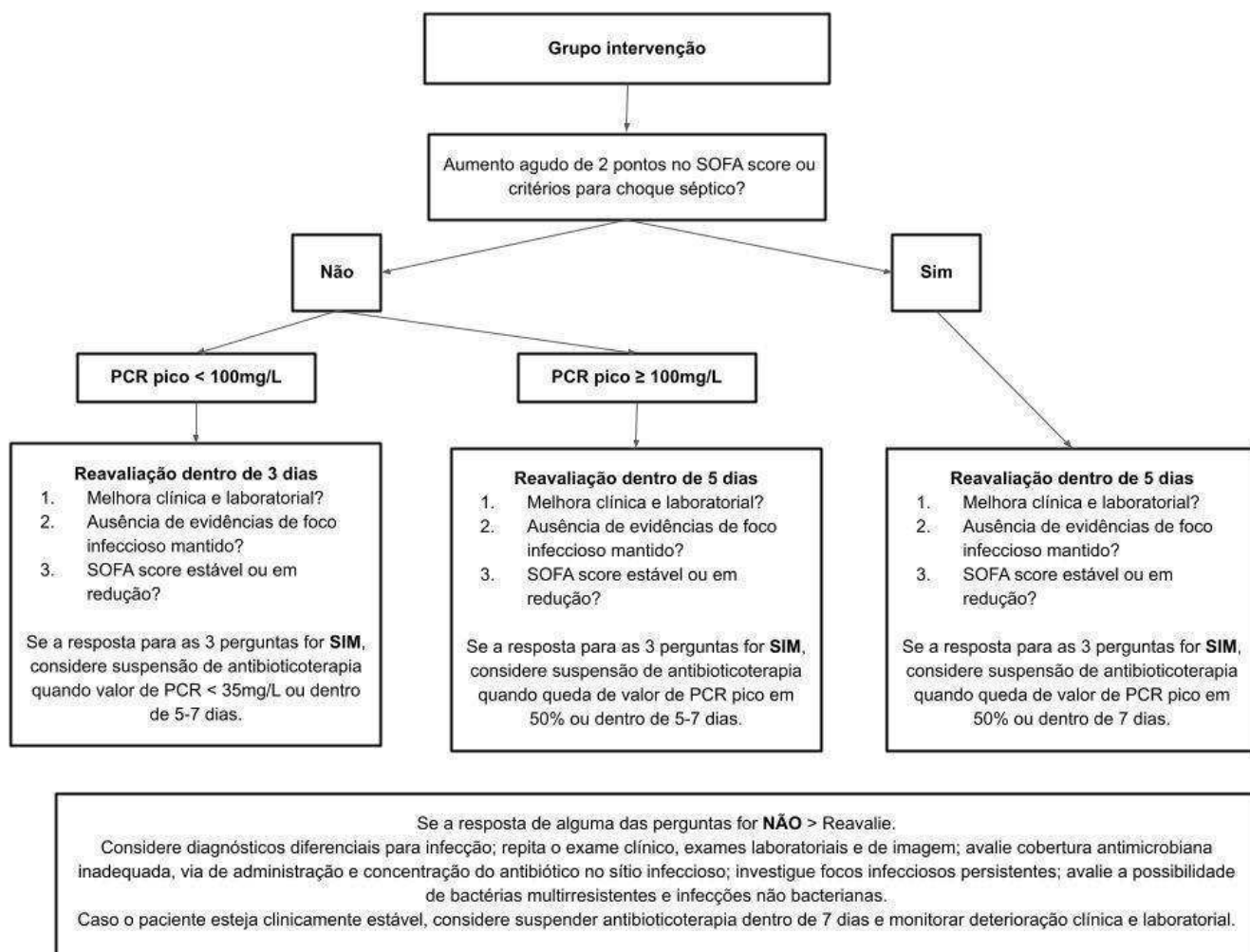


Figura 1. Recomendações para o grupo intervenção

SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score.

PCR, Proteína C reativa.

PCR pico foi definido como o maior valor nas primeiras 72 horas do início da antibioticoterapia.

Grupo controle Foco infeccioso mais provável, conforme determinado pela equipe assistente.	Recomendação de duração da antibioticoterapia (em dias completos).
Pneumonia adquirida na comunidade	5-7 dias
Pneumonia adquirida no hospital não associada à ventilação mecânica	7 dias
Pneumonia associada à ventilação mecânica	7 dias
ITU não complicada (cistite)	1-5 dias
ITU complicada	5-10 dias
Infecção da pele e subcutâneo	7 dias
Infecção intra-abdominal	5 dias
Infecção associada a cateter venoso	7-14 dias
Infecção de corrente sanguínea sem foco primário definido	7 dias
Meningite bacteriana adquirida na comunidade	7-14 dias

Figura 2. Recomendações para o grupo controle

O tempo recomendado poderia variar de acordo com o agente antimicrobiano.

5.7 Desfechos analisados e seguimento

5.7.1 Desfecho primário

Duração da terapia antibiótica para o episódio infeccioso índice (aquele que motivou a inclusão no estudo), medida em dias, durante o tempo de internação.

5.7.2 Desfechos secundários

- Desfechos de eficácia:
 - Exposição total a antimicrobianos: definida como o número total de dias em que o paciente recebeu tratamento antibiótico ao longo de todos os ciclos terapêuticos durante a hospitalização, dividido pelo total de dias de internação, ajustado para um denominador de 100 para padronização.
 - Dias livres de antibióticos: proporção de dias de internação sem uso de antibióticos. Esse índice foi calculado como o número de dias livres de antibióticos dividido pelo total de dias de hospitalização, ajustado para um denominador de 100 para padronização.
 - Duração da internação hospitalar, em dias.

- Taxa de adesão ao algoritmo proposto nos grupos intervenção e controle. A equipe de pesquisa acompanhou de perto a evolução diária dos pacientes em cada grupo e incentivou ativamente a adesão ao protocolo correspondente. Qualquer desvio do algoritmo foi registrado para análise, em ambos os grupos.
- Desfechos de segurança:
 - Mortalidade hospitalar por qualquer causa.
 - Falha terapêutica, definida como a persistência ou recorrência dos sinais e sintomas do mesmo foco infeccioso que levou a retomada da antibioticoterapia dentro de 48 horas após sua suspensão.
 - Taxa de reinfecção, definida como um novo episódio infeccioso de um foco distinto ou a identificação de novos microrganismos, ocorrendo mais de 48 horas após a suspensão da antibioticoterapia direcionada para a condição infecciosa inicial.
 - Infecções subsequentes causadas por microrganismos multirresistentes, medidas pela proporção de isolamentos microbiológicos por 100 pacientes.
 - Taxa de infecção por *Clostridioides difficile*.

5.7.3 Seguimento

Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar, óbito ou 90 dias, o que ocorresse primeiro.

5.8 Coleta de dados clínicos e material biológico

O projeto gerou dados clínicos e laboratoriais dos participantes, extraídos dos prontuários eletrônicos por meio do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU, 2009) e de resultados laboratoriais obtidos pelo sistema *MatrixNet* (MATRIXSAÚDE, 2020). Além disso, foram coletadas 3 a 5 alíquotas de soro de 0,5 ml cada de cada paciente, após a obtenção do consentimento informado. Essas alíquotas foram armazenadas para possíveis análises futuras pela equipe de pesquisa.

Os dados clínicos e laboratoriais foram armazenados com segurança na plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap) (Vanderbilt University, Nashville, EUA, 2004). As amostras de soro foram preservadas em freezer a -80°C, dentro de um biorrepositório que segue as Normas Institucionais para Biorrepositórios. O biorrepositório está localizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), situada na Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte - MG, CEP 30130-100.

Tanto os dados quanto as amostras serão preservados para possível uso em pesquisas futuras pelo grupo.

O acesso aos dados coletados foi restrito à equipe de pesquisa, por meio de um sistema baseado em permissões, exigindo credenciais de login. Da mesma forma, o acesso às amostras de soro armazenadas no biorrepositório foi controlado de acordo com as Normas Institucionais para Biorrepositórios da instituição responsável. Todos os dados foram anonimizados antes de qualquer compartilhamento ou distribuição.

5.9 Cálculo amostral e análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi baseado no desfecho primário do estudo e em dados prévios da equipe de pesquisa sobre a diferença de médias na duração da antibioticoterapia, comparando algoritmos guiados e não guiados por PCR (Borges et al., 2020). A análise para comparação de duas médias independentes, utilizando o teste t, foi realizada no software G*Power 3.1.9.7. Foi aplicado um nível de significância de 5%. O tamanho inicial da amostra necessário foi determinado em 200 pacientes.

Após atingir uma amostra de 110 participantes, foi realizada uma análise interina, que demonstrou que o aumento do poder estatístico com 200 pacientes seria apenas modesto. Portanto, decidiu-se interromper o estudo após a inclusão desses 110 pacientes.

Variáveis categóricas foram apresentadas em percentuais, enquanto variáveis contínuas foram expressas em medidas de tendência central. O desfecho primário e os desfechos secundários foram analisados pelo princípio da intenção de tratar. As associações entre variáveis foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, conforme apropriado. Comparações de médias ou medianas foram realizadas utilizando o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme a distribuição das variáveis avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Os resultados do desfecho primário foram relatados como a diferença de medianas entre os dois grupos de tratamento, em dias. Outros desfechos secundários foram apresentados com análise não ajustada, utilizando riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

As principais análises foram realizadas com base no princípio da intenção de tratar. Além disso, foi realizada uma análise por protocolo, restrita ao grupo de pacientes que seguiram estritamente o protocolo.

Por fim, a não aderência ao protocolo foi considerada para todos os participantes cuja duração da antibioticoterapia foi maior ou menor do que a especificada inicialmente pelo protocolo do estudo, incluindo tanto o grupo intervenção quanto o grupo controle.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Apenas os pacientes que concordaram em participar do estudo após a leitura do TCLE foram incluídos. Caso o paciente não pudesse assinar, seu representante legal ou acompanhante foi convidado a assinar em seu nome. O TCLE forneceu informações detalhadas sobre o estudo, incluindo seu objetivo, procedimentos, possíveis riscos e benefícios, confidencialidade e a natureza voluntária da participação (ver Apêndice - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) e recebeu aprovação (Número de Aprovação: 5.905.290).

O ensaio clínico foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT05841875). Detalhes adicionais podem ser acessados em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05841875>. O protocolo do estudo também foi publicado previamente (Rezende et al. 2025).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As seções Resultados e Discussão desta dissertação serão apresentadas na forma de dois artigos científicos

Artigo 1. Artigo de protocolo do estudo publicado no periódico BMJ Open.

Artigo 2. Manuscrito com principais resultados a ser submetido para publicação.

7.1 Artigo 1 - Protocolo do estudo

BMJ Open Efficacy and safety of an algorithm using C-reactive protein to guide antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support system: a study protocol for a randomised controlled clinical trial

Vitoria Moura Leite Rabelo Rezende ¹, Isabela Nascimento Borges,¹ Cecilia Gomez Ravetti ¹, Renan Pedra De Souza,¹ Paula Frizera Vassalo,¹ Ana Clara de Paula Caldas,¹ Felipe Rodrigues Gatto,¹ Getulio Hideyoshi Okamura,¹ Raquel Lopes de Brito Lacerda,¹ Pedro R Pova,² Vandack Nobre ¹

To cite: Rezende VMLR, Borges IN, Ravetti CG, *et al.* Efficacy and safety of an algorithm using C-reactive protein to guide antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support system: a study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2025;**15**:e084981. doi:10.1136/bmjopen-2024-084981

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084981>).

Received 02 February 2024
Accepted 13 December 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ Group.

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Hospital de Sao Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

Correspondence to

Dr Vitoria Moura Leite Rabelo Rezende;
vitoriamlrrezende@gmail.com

ABSTRACT

Introduction The escalating resistance of microorganisms to antimicrobials poses a significant public health threat. Strategies that use biomarkers to guide antimicrobial therapy—most notably Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)—show promise in safely reducing patient antibiotic exposure. While CRP is less studied, it offers advantages such as lower cost and broader availability compared with PCT.

Methods and analysis This randomised clinical trial aims to evaluate a novel algorithm for non-critically ill adult patients. The algorithm incorporates key clinical variables and CRP behaviour. It will be applied through a mobile application as a digital clinical decision support system. The primary goal will be to assess the algorithm's effectiveness in reducing treatment duration compared with standard care based on current guidelines, while ensuring patient safety by monitoring the occurrence of adverse events.

Ethics and dissemination Only patients who agree to participate in the study after reading the informed consent form will be included. This project was submitted for consideration to the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP-UFMG) and received approval (Approval Number: 5.905.290). Collection of clinical and laboratory data from 200 patients is expected, extracted from electronic medical records and laboratory systems, along with serum samples stored for potential future analyses. Data will be preserved using the Research Electronic Data Capture platform, and serum samples will be stored in a regulated biorepository at UFMG. Access will be controlled via credentials, with privacy protections and anonymisation prior to sharing, which will occur during scientific publications.

Trial registration number This trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05841875) and was last updated on 5 December 2024 at 12:49.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ This is an open-label randomised controlled clinical trial.
- ⇒ The study aims to assess a novel biomarker-guided antibiotic therapy algorithm using C-reactive protein, which is a cost-effective and widely available marker, especially in low- and middle-income countries.
- ⇒ The algorithm will be implemented through a digital clinical decision support system.
- ⇒ This trial will be conducted at a single centre.
- ⇒ There may be contamination between the control and intervention groups, as it will be an open-label study and the same attending physicians may have patients in both groups simultaneously.

INTRODUCTION

The increasing resistance of microorganisms to antimicrobials poses a significant global public health threat, with profound implications for morbidity, mortality, and healthcare costs.¹ It is estimated that up to 70% of pathogens causing healthcare-associated infections exhibit resistance to one or more antimicrobial agents.² Observational studies and mathematical models suggest that reducing antimicrobial consumption, both at population and individual levels, is a crucial measure for controlling the emergence of multidrug-resistant microorganisms.³ This can be achieved through more judicious prescribing practices and shorter durations of antibiotic therapy.^{4 5}

Numerous clinical trials and systematic reviews conducted over the past two decades have demonstrated the efficacy and safety of

shorter antibiotic treatments compared with previous standard practices.^{6 7} These studies have encompassed various clinical settings, including ambulatory care, emergency departments and critically ill patients, with infections acquired in community or healthcare settings, involving different infection sites such as respiratory, abdominal, urinary tract, bloodstream, and others.^{8–13}

In this context, using biomarkers to guide the duration of antimicrobial therapy has emerged as a promising approach.^{14 15} Among the biomarkers currently employed in clinical practice, inflammatory biomarkers, particularly procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), are the most widely used in this scenario.^{15 16} Algorithms using PCT to guide antibiotic therapy have demonstrated reductions in antimicrobial consumption without significant differences in safety outcomes between control and intervention groups, particularly in intensive care patients.^{17–24} However, the high cost and limited availability of PCT raise concerns regarding the cost-effectiveness and applicability of these algorithms, particularly in low- and middle-income countries.

On the other hand, CRP has been investigated as a lower cost and more accessible alternative for guiding antibiotic therapy, despite its lower specificity in diagnosing infections (40–67%).¹⁶ Its role as a prognostic marker has been well-established in various studies,^{25–30} and recent research has demonstrated its potential utility in guiding antibiotic therapy, either in hospitalised patients³¹ or in an outpatient-setting.^{32 33} Results of a randomised clinical trial conducted at two teaching hospitals by Oliveira and colleagues suggest that CRP is as valuable as PCT in reducing antimicrobial consumption without apparent harm in a population of critically ill patients.³⁴ In another study, CRP-based therapy significantly reduced the duration of antibiotic therapy in septic patients, compared with patients treated based on best current practices.³⁵ A recent multicentre study performed by Dach and colleagues demonstrated the non-inferiority of a CRP-guided algorithm compared with fixed regimens of 7 and 14 days of treatment for uncomplicated bacteraemia caused by gram-negative bacilli.³⁶

Despite these promising findings, further studies are warranted to assess the real-world impact of CRP-guided antibiotic treatment strategies in reducing antibiotic consumption, the duration of therapy, cost-effectiveness and safety. It is also essential to consider the development of algorithms that incorporate use of clinical variables in the decision-making process for antibiotic therapy, in addition to applying biomarker-based criteria. Furthermore, decision algorithms involving biomarkers proposed in recently published studies are still far from daily hospital medical practice. In order to enhance healthcare teams' adherence to these algorithms, developing digital tools that facilitate widespread and reproducible usage would be highly beneficial.^{37 38}

This study aims to evaluate the effectiveness and safety of a novel algorithm implemented through a mobile-accessible digital Clinical Decision Support System

(CDSS) developed specifically for this project (see online supplemental figure 1). The algorithm combines serum levels of CRP with relevant clinical variables from individual patients to guide antibiotic therapy for adults in a hospital setting. The primary objective will be to assess the algorithm's efficacy in reducing the duration of treatment while ensuring patient safety by monitoring adverse events, in comparison to antimicrobial therapy based on the best available evidence.

METHODS AND ANALYSIS

Trial design

This study is designed as a prospective, single-centre, open-label, randomised controlled trial with parallel group assignment. The participants will be individuals with either a clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection, all of whom must have started antibiotic therapy within the past 72 hours. The primary outcome measure will be the duration of antibiotic treatment for the initial infectious episode. This trial aims to demonstrate superiority (figure 1).

Participants

The participants will be selected from patients admitted to the emergency department and the internal medicine ward of Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), a tertiary university hospital located in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Currently, these two departments have approximately 70–80 beds. The patient profile in the unit is characterised by its high complexity, with the most prevalent conditions including chronic cardiovascular diseases, chronic pulmonary diseases, advanced chronic liver disease, rheumatological conditions, solid and haematological neoplasms, acute infectious diseases and post-operative patients.

Eligible participants will include individuals over 18 years of age who have a clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection, with initiation of antibiotic therapy within the last 72 hours as determined by the attending physician team. The inclusion criteria will encompass patients with clinical suspicion of bacterial infection, recognising that a significant proportion of hospital-acquired infections lack microbiological confirmation.³⁹ All participants will be presented with an informed consent form (ICF) in native language, and if the patient is unable to sign, their legal representative or accompanying person will be asked to sign on their behalf (see online supplemental informed consent form).

Exclusion criteria include: seriously immunocompromised patients (eg, patients infected with HIV with a CD4 count <200 cells/mm³; neutropenic patients with a neutrophil count <500 cells/mm³; solid organ or bone marrow transplant recipients; patients who received chemotherapy within the last 14 days and have a high risk of febrile neutropenia, as defined by the attending oncology team; patients using any kind of immunosuppressant medication; patients who have been on corticosteroids at

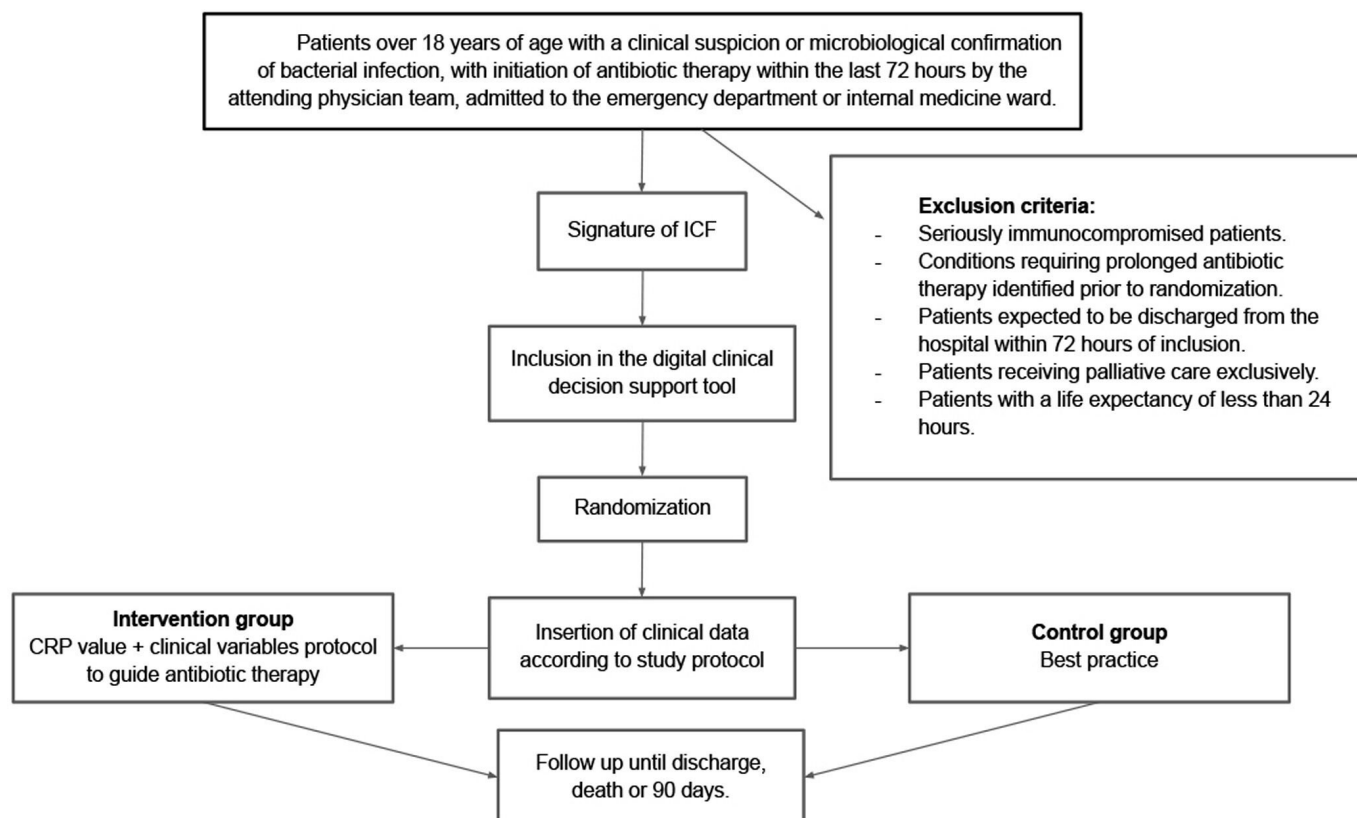


Figure 1 Study protocol. CRP, C-reactive protein; ICF, informed consent Form.

a dose greater than 0.5 mg/kg of prednisone or equivalent for the past 30 days or have received pulse therapy with these drugs within the last 14 days and patients with primary immunodeficiency; patients diagnosed with acute liver failure or other conditions that clearly impair humoral, cellular or mixed immune defenses); conditions requiring prolonged antibiotic therapy identified prior to randomisation (eg, infective endocarditis, necrotising pneumonia, deep abscesses, osteomyelitis, complicated soft tissue infections, *Staphylococcus aureus* bacteraemia and others); patients that are expected to be discharged from the hospital within 72 hours of inclusion; patients in end-of-life care and patients with a life expectancy of less than 24 hours.

Randomization

Eligible patients will be randomly assigned to either the intervention or control group using block randomisation with a block size of four and a 1:1 allocation ratio. The randomisation sequence will be generated by the digital tool developed by the research team. This process will occur when the research team or the attending physician inputs the patient's data into the mobile application, which will automatically assign the patient to a group and provide the corresponding recommendations. Randomisation will take place within 72 hours of initiating antibiotic therapy. Due to the nature of the intervention, both the principal investigator and the attending physician will be aware of each participant's group assignment (open-label design).

Digital clinical decision support system

Digital technology usage emerges as an auspicious tool for the healthcare sector, enabling the optimisation of tasks that traditional systems were incapable of and expanding accessibility to various services. According to the WHO, digital health interventions may be classified according to their primary objective.⁴⁰ Thus, there are systems designed to improve clients' experience in healthcare, to facilitate logistics and management of systems, to optimise data storage and aggregation and, finally, to those aimed at healthcare providers, among which our digital application fits as a CDSS.

The digital CDSS was developed by the research team in collaboration with the Centro de Telessaúde at the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (CTS-UFGM). It will be available as a mobile application for download by the attending physicians.

The backend was implemented in Java 21 using the Spring Boot framework to create RESTful Application Programming Interfaces for communication between the frontend and backend. The frontend was built using the Angular UI framework V.18. The application uses PostgreSQL, a relational database, as its database. Push notifications were implemented using the Apple Push Notification Service and Firebase Cloud Messaging platforms. These technologies enable real-time message delivery to iOS and Android devices.

The app's functionality is based on an algorithm created by the researchers, which uses clinical variables

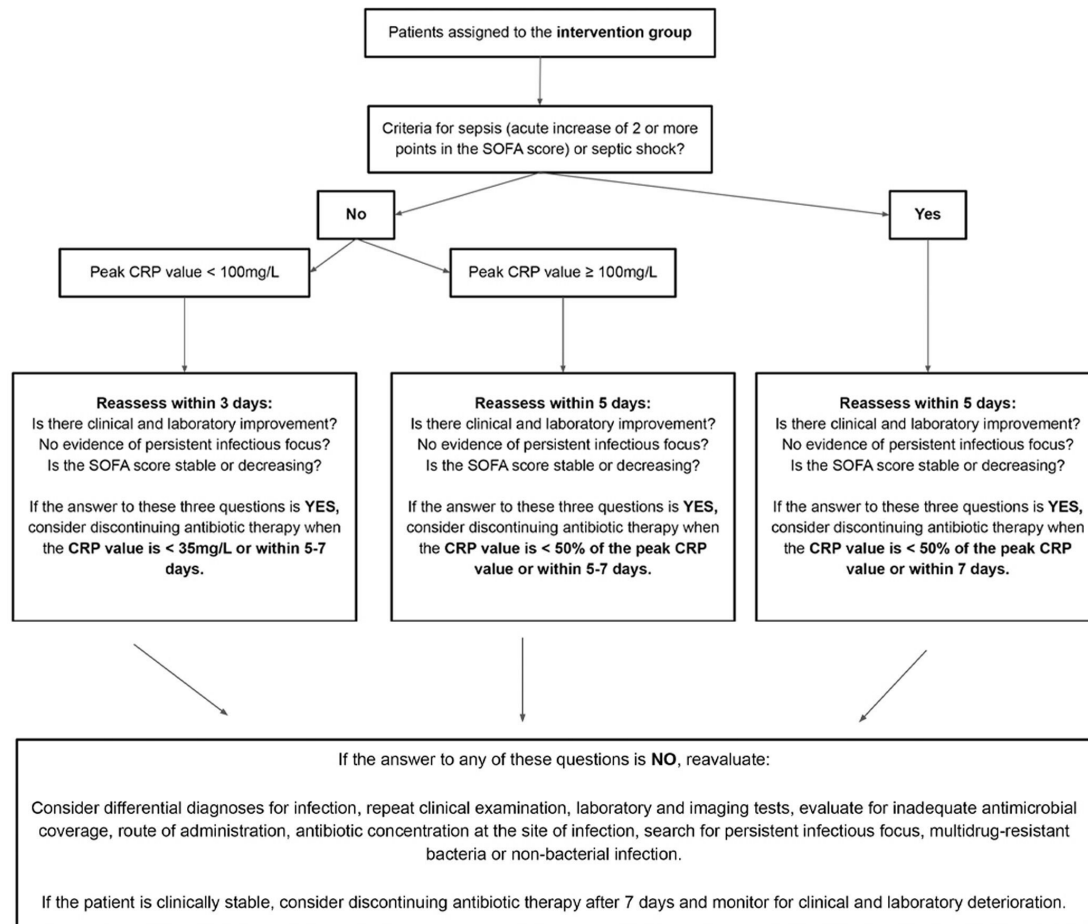


Figure 2 Intervention group algorithm. Peak CRP value was defined as the highest value within the first 72 hours of antibiotic therapy. Septic shock, defined as persisting hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation.⁴¹ CRP, C-reactive protein; SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score.

and CRP levels to suggest the appropriate duration of antibiotic treatment (figure 2). The app also contains the recommendations for the control group (figure 3).

Randomisation between groups will be performed through a sequence generated by the app. Thus, all treatment recommendations will be provided through this

Most likely infectious focus, as determined by the attending physician, for patients in the control group.	Recommended duration of antibiotic therapy (in full days) for the treatment of various infection sites, as outlined by international guidelines.
Community-acquired pneumonia	5-7 days
Hospital-acquired pneumonia	7 days
Ventilator-associated pneumonia	7 days
Acute uncomplicated cystitis	1-5 days
Pyelonephritis	5-10 days
Skin and soft-tissue infections	7 days
Intra abdominal infection after focus control	5 days
Intravascular catheter-related infection	7-14 days
Bloodstream infections without a defined primary focus	7 days
Community acquired bacterial meningitis	7-14 days

Figure 3 Recommendations for control group. Recommended time may vary according to the antimicrobial agent. Patients should show no signs of a persistent infectious focus.

tool, with positive reinforcement from the research team as needed (see online supplemental figure 1).

Study groups

Intervention group

For patients in the intervention group, attending physicians will be encouraged to follow the algorithm integrated into the digital CDSS, developed by the research team. This algorithm uses clinical variables and serum CRP levels to guide the duration of antibiotic therapy. The peak CRP is defined as the highest value recorded within the first 72 hours of treatment (figure 2).

Antibiotic therapy discontinuation will be encouraged under the following conditions:

- ▶ If the peak CRP is below 100 mg/L: consider stopping antibiotics when CRP falls below 35 mg/L, with a minimum treatment duration of 3 days.
- ▶ If the peak CRP is above 100 mg/L or the patient meets criteria for sepsis or septic shock: consider stopping antibiotics when CRP has decreased by 50%, after a minimum of 5 days.
- ▶ If the patient does not meet the CRP criteria: antibiotic discontinuation will be recommended after 5–7 days, provided there is clinical improvement.

Before discontinuing antibiotic therapy, physicians should confirm that the patient is clinically improving, with no signs of a persistent infectious focus. Additionally, they will be encouraged to verify that the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score is stable or decreasing. These factors will assist in determining the appropriateness of stopping antibiotics.

The intervention will be advisory rather than prescriptive. While the research team will provide recommendations, the choice of antimicrobial regimen and the final decision on treatment duration will remain the responsibility of the attending medical team.

Control group

For patients in the control group, the attending physician will be encouraged to determine the duration of antimicrobial therapy based on the best available evidence, considering the most likely infectious focus and the patient's clinical response. These recommendations will be guided by international society guidelines and established best practices for antibiotic therapy (figure 3). For infectious conditions not covered in figure 3, the research team will collaborate with the attending team to discuss appropriate treatment on a case-by-case basis.

Additionally, it is recommended that CRP monitoring in the control group be discontinued after 72 hours of antibiotic therapy, as this period is considered sufficient for using CRP as a biomarker to assist in diagnosing the infectious condition.

As with the intervention group, the attending medical team retains full responsibility for all decisions regarding antimicrobial therapy, regardless of the recommendations provided by the research team.

Outcomes

Primary outcome

Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode (the one that prompted inclusion in the study), measured in days.

Secondary outcomes

- ▶ Efficacy outcomes
 - Total antimicrobial exposure, defined as the number of days of antibiotic exposure considering all therapeutic cycles during patient follow-up, measured in antimicrobial days/days of follow-up $\times$ 1000. Antimicrobial days=total number of days antibiotics were given. If a patient is on two antibiotics, both are counted (ie, the number of days for both drugs are added together). Days of follow-up=sum of days of follow-up in the study.
 - Antibiotic-free days, defined as the ratio of the number of days without antibiotic use to the total number of follow-up days, adjusted by a denominator of 100 using a simple proportion.
 - Length of hospital stay in days.
 - Estimation of the cost of antimicrobial therapy in each group of the study.
 - Adherence rate to the proposed algorithm in both the intervention and control groups. The research team will closely monitor the daily progress of patients in each group and will actively encourage adherence to the protocol associated with the respective group. For the intervention group, this may involve explaining the benefits of following the new algorithm, while for the control group, it may focus on adherence to the standard care. Any deviations from the algorithm will be noted for analysis.
- ▶ Safety outcomes:
 - Hospital mortality from all causes.
 - Therapeutic failure, defined as the persistence or recurrence of signs and symptoms from the same infectious focus leading to resumption of antibiotic therapy within 48 hours after discontinuation.
 - Reinfection rate, defined as a new episode of infection from a distinct focus or isolation of new microorganisms and occurring more than 48 hours after discontinuing targeted antibiotic therapy for the initial infectious condition.
 - Subsequent infections caused by multidrug-resistant microorganisms, measured by the ratio of culture isolations per 100 patients.
 - Rate of *Clostridioides difficile* infection.

Follow-up

Patients will be followed up until hospital discharge, death, or 90 days, whichever occurs first.

Previous study	CRP group	Best practice group
Borges et al, Critical Care 2020	Mean $\pm$ standard deviation: 8 days ($\pm$ 6.3 days)	Mean $\pm$ standard deviation: 10 days ($\pm$ 9.3 days)
	Median with a range: 7 days (5-8.8 days)	Median with a range: 7 days (7-11.3 days)

Figure 4 Data used for sample size calculation. CRP, C-reactive protein.

Safety issues

Patients with non-fermenting gram-negative bacilli identified in cultures from any specimen should receive at least 7 full days of antibiotic therapy.

Patients with positive blood cultures should receive a minimum of 5 full days of antibiotic therapy.

Statistical methods

The sample size calculation was based on the study's primary outcome and data on the difference in means in antibiotic therapy duration from previous research by the team, comparing CRP-guided and non-CRP-guided algorithms (figure 4). The analysis for comparing two independent means using a t-test was conducted with G*Power 3.1.9.7 software. A significance level of 5% was applied. The initial required sample size was determined to be 200 patients. Any losses to follow-up will be compensated by including replacement participants.

To achieve adequate participant enrolment and meet the target sample size for this trial, we will implement effective communication strategies. We will provide transparent and comprehensive information about the trial to potential participants, enabling them to make informed decisions. This will include details about the trial's purpose, procedures, potential risks and benefits, ensuring that participants fully understand what their involvement entails.

Categorical variables will be presented as percentages, while continuous variables will be expressed as measures of central tendency. The primary outcome and secondary outcomes will be analysed based on the intention-to-treat principle. Associations between variables will be assessed using the χ^2 or Fisher's exact test, as appropriate. Comparisons of means or medians will be conducted using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, following the Shapiro-Wilk test for normality.

We intend to adjust the analysis using patients' severity scores: SOFA score⁴¹ and the Charlson Comorbidity Index⁴²; age and infection classification (infection vs sepsis/septic shock); confirmed versus unconfirmed microbiology; and adherence versus non-adherence to the study protocol.

The primary outcome results will be reported as the median difference between the two treatment groups.

Other results from secondary outcomes will be presented both unadjusted and with multivariable analysis, using relative risks and their corresponding 95% confidence intervals.

Prespecified subgroup analyses for the primary outcome will be performed based on age, the origin of infection (community-acquired or nosocomial), SOFA score, comorbidities assessed by the Charlson Comorbidity Index, infection classification (infection vs sepsis/septic shock), infectious focus, and the appropriateness of the initial empirical therapy.

The main analyses will be performed on an intention-to-treat basis. We will further perform a per protocol analysis restricted to the group of patients in whom the protocol was strictly followed. In the end, protocol overruling will be considered for all participants in whom the duration of antibiotic therapy was longer or shorter than initially specified by the study protocol, including both the intervention and control groups.

A survival analysis to compare the duration of antibiotic therapy between the two study groups will be performed using a Cox regression model, adjusted for disease severity, infection focus and underlying health conditions.

The collected data will be used to build a database for future research.

ETHICS AND DISSEMINATION

Only patients who agree to participate in the study after reading the ICF, provided in native language, will be included. If the patient cannot sign, their legal representative or accompanying person must sign on their behalf. The ICF provides detailed information about the study, its purpose, procedures, potential risks and benefits, confidentiality and the voluntary nature of participation (see online supplemental informed consent form).

This project was submitted for consideration to the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP-UFMG) and received approval (approval Number: 5.905.290).

This trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05841875). The trial protocol and additional details can be accessed at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05841875>.

The project will generate clinical and laboratory data from approximately 200 patients, extracted from electronic medical records via the *Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários* (AGHU, 2009) and laboratory results from the MatrixNet system (MATRIXSAUDE, 2020). In addition, three to five serum aliquots of 0.5 mL each will be collected from each patient after informed consent is obtained. These aliquots will be stored for potential future analyses by the research team with three to serum aliquots (0.5 mL each) per patient.

Clinical and laboratory data will be securely stored using the Research Electronic Data Capture platform (Vanderbilt University, Nashville, USA, 2004). The serum samples will be preserved in a -80°C freezer in a biorepository that complies with the Institutional Biorepository Regulations. The biorepository will be housed at the School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), located at Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, CEP 30130-100. These data and samples will be preserved for potential use in future research projects by the group.

Access to the scientific data will be limited to the research team via a permission-based system that requires login credentials. The serum samples stored in the biorepository will be similarly restricted, with access controlled in compliance with the Institutional Biorepository Regulations of the hosting institution. All data will be de-identified prior to sharing or distribution. A certificate of confidentiality will be included as part of the informed consent process to further safeguard participants' privacy and rights (see online supplemental data management and sharing plan).

Acknowledgements We would like to extend our sincere thanks to Lucas Elias Cancela for his work on the figures presented in this project.

Contributors The authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: VN, VMLRR, INB, CGR, PFV, RPDS and PRP. Data collection: VMLRR, ACdPC, FRG, GHO and RldBL. Draft manuscript preparation: VN, VMLRR, INB, CGR, PFV and RPDS. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript. VN acted as guarantor. AI has been utilised for translation and enhancing English writing.

Funding The trial is funded by the Federal University of Minas Gerais, with collaboration from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG RED-00192-23) and Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). The sponsors of this study had no role in the study design, data collection, data review, data analysis, or report writing.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans of this research. Refer to the Methods section for further details.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer-reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible

for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Vitoria Moura Leite Rabelo Rezende <http://orcid.org/0009-0006-8149-0778>

Cecilia Gomez Ravetti <http://orcid.org/0000-0002-6349-3063>

Vandack Nobre <http://orcid.org/0000-0002-7922-0422>

REFERENCES

- Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:3.
- Burke JP. Infection Control — A Problem for Patient Safety. *N Engl J Med* 2003;348:651–6.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
- Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W, et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care* 2017;7:72.
- D'Agata EMC, Magal P, Olivier D, et al. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J Theor Biol* 2007;249:487–99.
- Jia R, Jia L. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016;20:133.
- Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS ONE* 2018;13:e0194858.
- Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00635–18.
- Vincent JL, Bassetti M, François B. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257–65.
- Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–98.
- Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2009;15:R267.
- Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection--7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2183–91.
- Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al. Patients with complicated intra abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Am Coll Surg* 2016;222:440–6.
- Dianti M, Luna CM. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Curr Opin Crit Care* 2018;24:361–9.
- Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 2023;49:142–53.
- Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, et al. Biomarker-guided antibiotic therapy--strengths and limitations. *Ann Transl Med* 2017;5:208.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498–505.
- Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364–75.
- Boudadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463–74.

- 21 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, *et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819–27.
- 22 Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, *et al.* Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010959.
- 23 Pepper DJ, Sun J, Rhee C, *et al.* Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2019;155:1109–18.
- 24 Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, *et al.* Effect of Antibiotic Discontinuation Strategies on Mortality and Infectious Complications in Critically Ill Septic Patients: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med* 2020;48:757–64.
- 25 Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213–9.
- 26 Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043–9.
- 27 Póvoa P, Coelho L, Almeida E, *et al.* C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804–12.
- 28 Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, *et al.* C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect* 2010;61:205–11.
- 29 Lisboa T, Seligman R, Diaz E, *et al.* C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166–71.
- 30 Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, *et al.* Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
- 31 Dias RF, de Paula ACRB, Hasparyk UG, *et al.* Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023;23:276.
- 32 Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM, *et al.* Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374.
- 33 Butler CC, Gillespie D, White P, *et al.* C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111–20.
- 34 Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, *et al.* Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336–43.
- 35 Borges I, Carneiro R, Berço R, *et al.* Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care* 2020;24:28.
- 36 von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S, *et al.* Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia. *JAMA* 2020;323:2160.
- 37 Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, *et al.* An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med* 2020;3:17.
- 38 Van de Velde S, Heselmanns A, Delvaux N, *et al.* A systematic review of trials evaluating success factors of interventions with computerised clinical decision support. *Implementation Sci* 2018;13:114.
- 39 Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, *et al.* Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198–208.
- 40 World Health Organization. *Classification of digital health interventions*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- 41 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- 42 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.

7.2 Artigo 2 - Manuscrito com os principais resultados do estudo

Title

Efficacy and safety of an algorithm using C-reactive protein to guide antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support system: a randomized controlled clinical trial.

Authors

REZENDE, VITORIA M. L. R.; BORGES, ISABELA N.; RAVETTI, CECILIA G.; DE SOUZA, RENAN P; VASSALLO, PAULA F.; CALDAS, ANA CLARA P; GATTO, FELIPE R.; OKAMURA, GETULIO H.; LACERDA, RAQUEL L. B.; XAVIER, THIAGO U. S.; PÓVOA, PEDRO; NOBRE, VANDACK.

Corresponding author

Vitoria Moura Leite Rabelo de Rezende

e-mail: vitoriamlrrezende@gmail.com

Telephone number: +55 35 99977-2333

Postal address: 353, Rua Antônio Aleixo, Belo Horizonte, MG 30180-150, Brazil.

Author contributions

The authors confirm contribution to the paper as follows:

Study conception and design: Nobre, Vandack; Rezende, Vitoria; Borges, Isabela; Ravetti, Cecília; Vassalo, Paula; De Souza, Renan; Póvoa, Pedro.

Data collection: Rezende, Vitoria; Caldas, Ana Clara; Gatto, Felipe; Okamura, Getúlio; Lacerda, Raquel; Xavier, Thiago.

Draft manuscript preparation: Nobre, Vandack; Rezende, Vitoria; Borges, Isabela; Ravetti, Cecília; Vassalo, Paula; De Souza, Renan.

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Nobre, Vandack acted as guarantor.

Abstract

Introduction: Antibiotic stewardship is essential to reduce antimicrobial use and control multidrug-resistant microorganisms. Biomarker-based strategies, particularly procalcitonin (PCT), have shown promise in safely limiting antibiotic exposure. C-reactive protein (CRP), though less studied in this context, offers advantages such as lower cost and wider availability.

Objectives: To assess whether a CRP-based algorithm integrated into a mobile Clinical Decision Support System (CDSS) can safely reduce antimicrobial use.

Methods: This single-center, open-label, randomized controlled trial included adults with suspected or confirmed bacterial infections who started antibiotics within 72 hours. The intervention was the application of an algorithm using CRP values and clinical variables, and the control group received evidence-based recommendations. Randomization and recommendations were provided via a digital application installed in the smartphones of assistant physicians. The primary outcome was antibiotic duration for the initial infection.

Results: A total of 110 patients were included, with no significant demographic differences between groups (median age 67 years, 62% male, median peak CRP 117 mg/dL). Protocol adherence was 67% (74% in the control group and 61% in the intervention group; p value 0.14). Antibiotic duration for the index infectious episode was significantly lower in the CRP group (median 6.0 vs. 7.0 days, $p = 0.015$). No significant differences were observed in total antimicrobial exposure, antibiotic-free days, hospital stay, or safety outcomes, including mortality, therapeutic failure, reinfection, multidrug-resistant infections, and *Clostridioides difficile* infection.

Conclusion: A CRP-based algorithm implemented via a digital CDSS safely reduced antibiotic duration for an initial infection but not overall antimicrobial exposure. Further studies are needed to validate this strategy in broader settings.

Registration Details: This trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05841875) and was last updated on December 5, 2024, at 12:49.

Keywords: Bacterial Infections; Anti-bacterial Agents; Drug Resistance, Bacterial; Antimicrobial Stewardship; Biomarkers; C-Reactive Protein; Telemedicine; Decision Support Systems, Clinical.

1. Introduction:

Reducing antibiotic use is essential due to increasing multidrug-resistant infections and their impact on health and costs [1] [2]. Hospitals worldwide are prioritizing antibiotic stewardship strategies to ensure rational and short-term prescriptions [3] [4]. Shorter antibiotic therapies are a global trend, supported by studies demonstrating their efficacy and safety [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11]. Biomarkers like procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) have been widely studied to aid decision-making regarding the timing of antibiotic discontinuation [12] [13] [14].

PCT is the most well-validated biomarker for use in this scenario. Several studies have shown that protocols using PCT values to determine the duration of antibiotic therapy were able to safely reduce patient exposure to antibiotics when compared to standard treatment [15] [16] [17] [18] [19] [20], with a potential impact on mortality [21]. However, its high cost makes it a less accessible option, especially in low- and middle-income countries.

On the other hand, CRP has been investigated as a lower-cost and more accessible alternative for guiding antibiotic therapy. Recent research has demonstrated its potential utility in reducing the duration of antibiotic therapy [22] [23] [24] [25]. A recent large systematic review and network meta-analysis involving 5023 patients found that PCT-guided and CRP-guided strategies shortened antibiotic treatment, with no apparent harm [26]. However, further studies are warranted to assess the real-world impact and safety of CRP-guided antibiotic treatment strategies in reducing antibiotic consumption.

Additionally, integrating biomarker-based decision algorithms into daily medical practice remains a challenge. Digital tools, particularly Clinical Decision Support Systems (CDSS), can bring these protocols closer to the reality of daily medical practice and enhance adherence to antibiotic stewardship protocols [27] [28].

This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of a novel algorithm implemented through a mobile-accessible digital CDSS developed specifically for this project. The algorithm combines serum levels of CRP with relevant clinical variables from individual patients to guide antibiotic therapy for adults in a hospital setting. The primary objective was to assess the algorithm's efficacy in reducing the duration of treatment while ensuring patient safety by monitoring adverse events, in comparison to antimicrobial therapy based on the best available evidence.

2. Methods and analysis:

3.1 Trial design

This was a prospective, single-center, open-label, randomized controlled trial with parallel group assignment. The participants were in-hospital patients with either a clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection. The primary outcome measure was the duration of antibiotic treatment for the initial infectious episode. This trial was designed to demonstrate superiority (Figure 1).

See Figure 1. Study protocol

3.2 Patients and setting

The participants were selected from patients admitted to the emergency department with a predicted hospital admission and patients in the internal medicine ward of Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), a tertiary university hospital located in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Currently, these two departments have 80 active beds. The patient profile in the unit is characterized by its high complexity, with the most prevalent conditions including chronic cardiovascular diseases, chronic pulmonary diseases, advanced chronic liver disease, rheumatological conditions, solid and hematological neoplasms, acute infectious diseases, and post-operative patients.

Eligible participants included individuals over 18 years of age with a clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection, with initiation of antibiotic therapy within the last 72 hours. The inclusion criteria encompassed patients with clinical suspicion of bacterial infection, recognizing that a significant proportion of hospital-acquired infections lack microbiological confirmation [29]. All participants were presented with an Informed Consent Form (ICF) in their native language. If the patient was unable to sign, their legal representative or accompanying person was asked to sign on their behalf (**see Supplemental Material - Informed Consent Form**).

Exclusion criteria included: seriously immunocompromised patients (e.g., patients infected with HIV with a CD4 count < 200 cells/mm³; neutropenic patients with a neutrophil count < 500 cells/mm³; solid organ or bone marrow transplant recipients; patients who received chemotherapy within the last 14 days and have a high risk of febrile neutropenia, as defined by the attending oncology team; patients using any kind of immunosuppressant medication; patients who have been on corticosteroids at a dose greater than 0.5 mg/kg of

prednisone or equivalent for the past 30 days or have received pulse therapy with these drugs within the last 14 days and patients with primary immunodeficiency, patients diagnosed with acute liver failure or other conditions that clearly impair humoral, cellular, or mixed immune defenses); conditions requiring prolonged antibiotic therapy identified prior to randomization (e.g, infective endocarditis, necrotizing pneumonia, deep abscesses, osteomyelitis, complicated soft tissue infections, *Staphylococcus aureus* bacteremia, and others); patients that are expected to be discharged from the hospital within 72 hours of inclusion; patients in end-of-life care and patients with a life expectancy of less than 24 hours.

3.3 Randomization

Eligible patients were randomly assigned to either the intervention or control group using block randomization with a block size of four and a 1:1 allocation ratio. The randomization sequence was generated using the digital tool developed by the research team. This process occurred when the research team or the attending physician inputted the patient's data into the mobile application, which automatically assigned the patient to a group and provided the corresponding recommendations. Randomization took place within 72 hours of initiating antibiotic therapy. Due to the nature of the intervention, both the principal investigator and the attending physician were aware of each participant's group assignment (open-label design).

3.4 Digital Clinical Decision Support System

The digital CDSS was developed by the research team in collaboration with the Centro de Telessaúde at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (CTS-UFGM). It is available as a mobile application for download by the attending physicians.

The backend was implemented in Java 21 using the Spring Boot framework to create RESTful APIs for communication between the front and back end. The front end was built using the Angular UI framework version 18. The application used PostgreSQL, a relational database, as its database. Push notifications were implemented using the Apple Push Notification Service (APNs) and Firebase Cloud Messaging (FCM) platforms. These technologies enable real-time message delivery to iOS and Android devices.

The app's functionality is based on an algorithm created by the researchers, which uses clinical variables and CRP levels to suggest the appropriate duration of antibiotic treatment (**Figure 2**). The app also contains recommendations for the control group (**Figure 3**).

3.5 Study groups

3.5.1 Intervention Group

For patients in the intervention group, attending physicians were encouraged to follow the algorithm integrated into the digital CDSS. This algorithm used clinical variables and serum CRP levels to guide the duration of antibiotic therapy. The clinical variables used were: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [30] score, sepsis and septic shock classification, laboratory data, and signs and symptoms of active infection, such as fever. The peak CRP was the highest value recorded within the first 72 hours of treatment (**Figure 2**).

Antibiotic therapy discontinuation was encouraged under the following conditions:

- Peak CRP was below 100 mg/L: Antibiotic discontinuation was recommended when CRP fell below 35 mg/L, with a minimum treatment duration of three full days.
- Peak CRP was 100 mg/L or more, or the patient met the criteria for sepsis or septic shock [30]: Antibiotic discontinuation was recommended when CRP decreased by 50%, after a minimum of five days.
- If the patient did not meet the CRP criteria: Antibiotic discontinuation was recommended after 5-7 days, provided there was unequivocal clinical improvement.

Before discontinuing antibiotic therapy, physicians were instructed by the CDSS to confirm that the patient was clinically improving, with no signs of a persistent infectious focus. Additionally, they were instructed to verify that the SOFA score was stable or decreasing.

The intervention was advisory rather than prescriptive. While the research team provided recommendations, the choice of antimicrobial regimen and the final decision on treatment duration remained the responsibility of the attending medical team.

See Figure 2. Intervention Group Algorithm

3.5.2 Control Group

For patients in the control group, the attending physicians were encouraged to determine the duration of antimicrobial therapy based on the best available evidence, considering the most likely infectious focus and the patient's clinical response. These recommendations were guided by international society guidelines and established best practices for antibiotic therapy (**Figure 3**), and were also integrated into the CDSS. For infectious conditions not covered in **Figure 3**, the research team collaborated with the attending team to discuss appropriate treatment on a case-by-case basis.

Additionally, it was recommended that CRP monitoring in the control group be discontinued after 72 hours of antibiotic therapy, to prevent this marker from being used in decision-making about the duration of antibiotic therapy:

As with the intervention group, the attending medical team retained full responsibility for all decisions regarding antimicrobial therapy, regardless of the recommendations provided by the research team.

See Figure 3. Recommendations for Control Group

3.6 Outcomes

3.6.1 Primary outcome

Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode (the one that prompted inclusion in the study), measured in days, during the patient's hospital stay.

3.6.2 Secondary outcomes

- Efficacy outcomes:

- Total antimicrobial exposure, defined as the total number of days a patient receives antibiotic treatment across all therapeutic cycles during hospitalization, divided by the total hospital length of stay, adjusted to a denominator of 100 for standardization.
- Antibiotic-free days, defined as the proportion of hospital stay days without antibiotic use. This metric is calculated as the number of antibiotic-free days divided by the total hospital length of stay, adjusted to a denominator of 100 for standardization.
- Length of hospital stay, in days.
- Adherence rate to the proposed algorithm in both the intervention and control groups. The research team closely monitored the daily progress of patients in each group, and actively encouraged adherence to the

protocol associated with the respective group. Any deviations from the algorithm were noted for analysis.

- Safety outcomes:
 - Hospital mortality from all causes.
 - Therapeutic failure, defined as the persistence or recurrence of signs and symptoms from the same infectious focus leading to resumption of antibiotic therapy within 48 hours after discontinuation.
 - Reinfection rate, defined as a new episode of infection from a distinct focus or isolation of new microorganisms and occurring more than 48 hours after discontinuing targeted antibiotic therapy for the initial infectious condition.
 - Subsequent infections caused by multidrug-resistant microorganisms, measured by the ratio of culture isolations per 100 patients.
 - Rate of *Clostridioides difficile* infection.

3.7 Follow-up

Patients were followed up until hospital discharge, death, or 90 days, whichever occurred first.

3.8 Safety issues

Patients with non-fermenting gram-negative bacilli (ie, *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*) identified in cultures from any specimen received the recommendation of at least 7 full days of antibiotic therapy.

Patients with positive blood cultures received the recommendation of a minimum of 5 full days of antibiotic therapy.

3.9 Statistical methods

The sample size calculation was based on the study's primary outcome and data on the difference in means in antibiotic therapy duration from previous research by the team, comparing CRP-guided and non-CRP-guided algorithms (**See Supplemental Material - Supplemental Figure 1**). The analysis for comparing two independent means using a t-test was conducted with G*Power 3.1.9.7 software. A significance level of 5% was applied. The initial required sample size was determined to be 200 patients. After reaching a sample of 110

patients, an interim analysis was conducted, which showed that the increase in statistical power with 200 patients would be very modest. Therefore, we stopped inclusion after the enrollment of these 110 patients.

Categorical variables were presented as percentages, while continuous variables were expressed as measures of central tendency. Associations between variables were assessed using the Chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Comparisons of means or medians will be conducted using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, following the Shapiro-Wilk test for normality.

The primary outcome results were reported as the median difference between the two treatment groups, in days. Other results from secondary outcomes were presented with unadjusted analysis, using relative risks and their corresponding 95% confidence intervals.

The analyses were performed on an intention-to-treat basis. We have further performed a per-protocol analysis restricted to the subgroup of patients in whom the protocol was strictly followed. In the end, protocol overruling was considered for all participants in whom the duration of antibiotic therapy was longer or shorter than initially specified by the study protocol, including both the intervention and control groups.

3. Ethics and dissemination

Only patients who agreed to participate in the study after reading the Informed Consent Form (ICF), provided in their native language, were included. If the patient could not sign, their legal representative or accompanying person was invited to sign on his/her behalf. The ICF provided detailed information about the study, its purpose, procedures, potential risks and benefits, confidentiality, and the voluntary nature of participation. **(see Supplemental Material - Informed Consent Form).**

This study received approval from the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (Approval Number: 5.905.290). The trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05841875) and the protocol was published elsewhere [31].

Clinical and laboratory data from the included patients were extracted from electronic medical records via the *Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários* (AGHU, 2009) and laboratory results from the MatrixNet system (MATRIXSAUDE, 2020). In addition, 3 to 5 serum aliquots of 0.5 ml each were collected from each patient after informed consent was obtained. The research team stored these aliquots for potential future analyses.

Clinical and laboratory data were securely stored using the Research Electronic Data Capture (REDCap) platform (Vanderbilt University, Nashville, USA, 2004). The serum samples were preserved in a -80°C freezer in a biorepository that was in accordance with the Institutional Biorepository Regulations. The biorepository is housed at the School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), located at Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte - MG, CEP 30130-100. These data and samples are preserved for potential use in future research projects.

Access to the scientific data was limited to the research team via a permission-based system that required login credentials. The serum samples stored in the biorepository were similarly restricted, with access controlled in compliance with the Institutional Biorepository Regulations of the hosting institution. All data was de-identified before sharing or distribution. A certificate of confidentiality was included as part of the Informed Consent process to further safeguard participants' privacy and rights.

4. Results

From April 2023 to October 2025 a total of 422 patients were screened for eligibility for the trial (**Figure 4**). Of these, 110 patients (26%) were enrolled in the study. Most exclusions were due to severe immunosuppression or conditions requiring prolonged antibiotic therapy identified before randomization. Of the remaining, 56 patients (50,9%) were assigned to the intervention group and 54 patients (49,1%) to the control group. There were 2 losses to follow up due to hospital discharge before 72h of antibiotic therapy in the intervention group.

Patients in the 2 groups had similar demographic and baseline characteristics (**Table 1**). The overall median age was 67 years (50, 76), with 62% males. Comorbidities were assessed using the Charlson Comorbidity Index [32], with a median value of 5. The median peak CRP value was 117 mg/dL and the median SOFA score was 1,5 points. 35% of the infectious episodes were classified as sepsis and 3,6% were classified as septic shock.

See Figure 4. Recruitment, Randomization and Follow-Up

See Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of the Randomized Patients

4.1 Primary and secondary efficacy outcomes

Compared with the control group, the duration of antibiotic treatment for the index infectious episode in the CRP group was significantly shorter - median duration 7.0 (5.0, 9.0) days for control group and 6.0 (5.0, 7.0) days for CRP-guided protocol (p value 0.015) (**Figure 5**). During the trial, 23% of the patients started antibiotic treatment while hospitalized and completed it after discharge. There was also a significant reduction in the duration of treatment for the index infectious episode in the CRP group considering the days antibiotics were prescribed for home use - median duration 7.0 (7.0, 10.0) days for the control group and 6.0 (5.0, 7.0) days for CRP-guided protocol (p value <0,001). No significant difference between the two groups was found when comparing total antimicrobial exposure during hospital stay, antibiotic-free days, and the length of hospital stay (**Table 2**).

The protocol was strictly followed in 67% of the overall patients (74% in the control group and 61% in the intervention group; p value 0.14) (**See Supplemental Material - Supplemental Table 1**). In the per-protocol analysis, the median antibiotic treatment duration for the index infectious episode was 7.0 (5.0, 8.0) days in the control group as compared to 5.0 (5.0, 6.0) days in the CRP-guided protocol (p value 0.003).

4.2 Safety outcomes

The two groups were similar in the analyzed safety outcomes: hospital mortality from all causes, therapeutic failure, reinfection rate, and subsequent infections caused by multidrug-resistant microorganisms, measured by the ratio of culture isolations per 100 patients and rate of *Clostridioides difficile* infection (**Table 2**).

See Table 2. Primary and secondary outcomes - Intention to treat analysis.

See Figure 5. Treatment time distribution between the two groups.

5. Discussion

In this randomized clinical trial, the use of a protocol combining CRP values with clinical variables to guide the duration of antibiotic therapy in hospitalized patients showed a significant reduction of approximately 1 day in treatment duration when compared to the control group, without apparent harm. However, it did not translate into lower overall exposure to antimicrobials during hospitalization or more antibiotic-free days. It should be noted that the study interventions were exclusively implemented during the index infectious episode triggering patient inclusion. Therefore, additional antibiotic treatments initiated

after inclusion, observed in 31% of patients, were not guided by the study protocol, although may have been influenced by it.

These results are similar to those found in the ADAPT sepsis trial [33], a recent large clinical trial comparing biomarker-guided strategies versus standard treatment. The study included 2,760 septic adult patients admitted to intensive care units assigned to one of three groups: a daily PCT-guided protocol, a daily CRP-guided protocol, or standard care. There was a significant reduction in the duration of antibiotics for the initial sepsis period in favor of the biomarker-guided protocols compared to standard care. However, for the primary outcome - total antibiotic duration from randomization to 28 days - a significant reduction was observed in the daily PCT-guided protocol group, while no difference was found between standard care and the daily CRP-guided protocol. Altogether, these findings may indicate that using the CRP levels is more beneficial in settings with less complex patients, where single-course antibiotic treatments are more common.

This study has many strengths. First, the inclusion of patients outside the intensive care setting is noteworthy, as this population has been less studied in this context. Also, the adherence rate to the protocol, in both the control and intervention groups, was relatively high (67%) compared to other similar studies. Furthermore, the duration of the antibiotic therapy was controlled by researchers for both the intervention and control groups, preventing comparisons with excessively prolonged therapies, no longer aligned with the latest international guidelines on antibiotic use. Since the study was conducted in a lower to middle-income country, we emphasize the advantage of using CRP, a widely available and low-cost biomarker, considering that PCT remains unavailable in the Brazilian public health system.

Additionally, we point out the use of a digital clinical decision support tool for protocol application, which may facilitate the integration of biomarker-based algorithms into daily medical practice beyond clinical trials. A qualitative study in Sub-Saharan Africa demonstrated that telemedicine tools for assisting non-specialists in antibiotic prescribing can promote better clinical decisions [34]. However, a recent systematic review showed that, in most studies, the engagement of attending physicians in using these tools was low and that further research is needed to better understand the factors influencing prescribers' decisions for the development of more effective systems [35].

The main limitations of this study include its open-label design due to the nature of the intervention and the need to inform the attending medical team about which protocol to follow. This may have led to cross-contamination between groups, as the same attending physicians could simultaneously manage patients in both the intervention and control groups. Another limitation is that the study was conducted at a single center, which restricts the generalizability of the

results to other settings. There was also a high exclusion rate among patients assessed for eligibility due to the high complexity of the hospital where the study was conducted. This limitation could be mitigated by conducting a multicenter study involving other secondary and tertiary healthcare facilities. Finally, immunosuppressed patients were not included, making the behavior and role of biomarkers in this population still uncertain.

6. Conclusions

Using an algorithm based on CPR values and clinical variables through a digital clinical decision support tool safely reduced antibiotic exposure in hospitalized adult patients for the index infectious episode. However, this benefit did not persist in the total antimicrobial exposure during hospitalization. Further studies in different settings are needed to assess the benefit and safety of using this biomarker as a guide for the duration of antibiotic therapy and its actual impact in real clinical scenarios.

7. Acknowledgements and Funding

Support from the HC-UFMG Telehealth Center enabled the development of the clinical decision app used in this trial.

The trial was funded by the Universidade Federal de Minas Gerais, with collaboration from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG RED-00192-23) and Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). The sponsors of this study had no role in the study design, data collection, data review, data analysis, or report writing.

8. Patient and Public Involvement

In this randomized clinical trial, patients and members of the public were actively involved at several stages to ensure that the research was relevant, patient-centered, and aligned with the needs of individuals with clinical suspicion or microbiological confirmation of bacterial infection.

9. Additional information

None of the authors declared conflicts of interest.

10. References

1. Hofer, U. The cost of antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 17, 3 (2019).
2. Zay Ya K, Win PTN, Bielicki J, Lambiris M, Fink G. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023.
3. Vitiello A, Sabbatucci M, Salzano A, Zovi A. The importance of antibiotic treatment duration in antimicrobial resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024.
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365(9459): 579–87.
5. Yusuf E, Van Herendaël B, Verbrugghe W, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016;20(1):133.
6. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*. 2018;13(3): e0194858.
7. Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1257–65.
8. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588–98.
9. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2009;15(6): R267.
10. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(10):2183–91.
11. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al. Patients with complicated intra abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):440–6.
12. Dianti M, Luna CM. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5): 361–9.
13. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, Nobre V, Ramirez P, Rouze A, Salluh J, Singer M, Sweeney DA, Torres A, Waterer G, Kalil AC. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023

- Feb;49(2):142-153. doi: 10.1007/s00134-022-06956-y. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592205; PMCID: PMC9807102.
14. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Poveda P. Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):208.
 15. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93
 16. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):498–505.
 17. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1364–75.
 18. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9713):463–74.
 19. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819–27.
 20. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010959.
 21. Pepper D, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;155(6):1109–18.
 22. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2336–43
 23. Borges I, Carneiro R, Berço R, Martins L, Colosimo E, Oliveira C, Saturnino S, Andrade MV, Ravetti C, Nobre V; NIIMI – Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care.* 2020 Jun 1;24(1):28
 24. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, Gayet-Ageron A, Huttner B, Kohler P, Lemmenmeier E, McCallin S, Rossel A, Harbarth S, Kaiser L, Bochud PY, Huttner A. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in

- Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2160-2169.
25. Dias RF, de Paula ACRB, Hasparyk UG, de Oliveira Rabelo Bassalo Coutinho M, Alderete JRA, Kanjongo JC, Silva RAM, Guimarães NS, Simões E Silva AC, Nobre V. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 May 3;23(1):276. doi: 10.1186/s12879-023-08255-3. PMID: 37138222; PMCID: PMC10155296.
 26. Kubo, Kenji MD1; Sakuraya, Masaaki MD, MPH2; Sugimoto, Hiroshi MD3; Takahashi, Nozomi MD4; Kano, Ken-ichi MD5; Yoshimura, Jumpei MD6; Egi, Moritoki MD, PhD7; Kondo, Yutaka MD, PhD8. Benefits and Harms of Procalcitonin- or C-Reactive Protein-Guided Antimicrobial Discontinuation in Critically Ill Adults With Sepsis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *Critical Care Medicine* 52(10), October 2024.
 27. Classification of digital health interventions. Geneva: World Health Organization; 2018(WHO/RHR/18.06). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 28. Sutton, R.T., Pincock, D., Baumgart, D.C. et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *npj Digit. Med*. 3, 17 (2020).
 29. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of healthcare-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMoa1306801.
 30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016.
 31. Rezende VMLR, Borges IN, Ravetti CG, De Souza RP, Vassalo PF, Caldas ACP, Gatto FR, Okamura GH, Lacerda RLB, Povia PR, Nobre V. Efficacy and safety of an algorithm using C-reactive protein to guide antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support system: a study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2025.
 32. Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales, C.Ronald MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation, *Journal of Chronic Diseases*, Volume 40, Issue 5, 1987, Pages 373-383, ISSN 0021-9681.
 33. Dark P, Hossain A, McAuley DF, et al. Biomarker-Guided Antibiotic Duration for Hospitalized Patients With Suspected Sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online December 09, 2024.
 34. Peiffer-Smadja N, Descousse S, Courrèges E, Nganbou A, Jeanmougin P, Birgand G, Lénaud S, Beaumont AL, Durand C, Delory T, Le Bel J, Bouvet E, Lariven S, D'Ortenzio E, Konaté I, Bouyou-Akotet MK,

- Ouedraogo AS, Kouakou GA, Poda A, Akpovo C, Lescure FX, Tanon A. Implementation of a Clinical Decision Support System for Antimicrobial Prescribing in Sub-Saharan Africa: Multisectoral Qualitative Study. *J Med Internet Res*. 2024 Oct 7;26:e45122.
35. RAWSON, T. M. et al. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately? *Clin Microbiol Infect*, v. 23, n. 8, p. 524-532, ago. 2017. ISSN 1198-743X.

11. Figures and tables

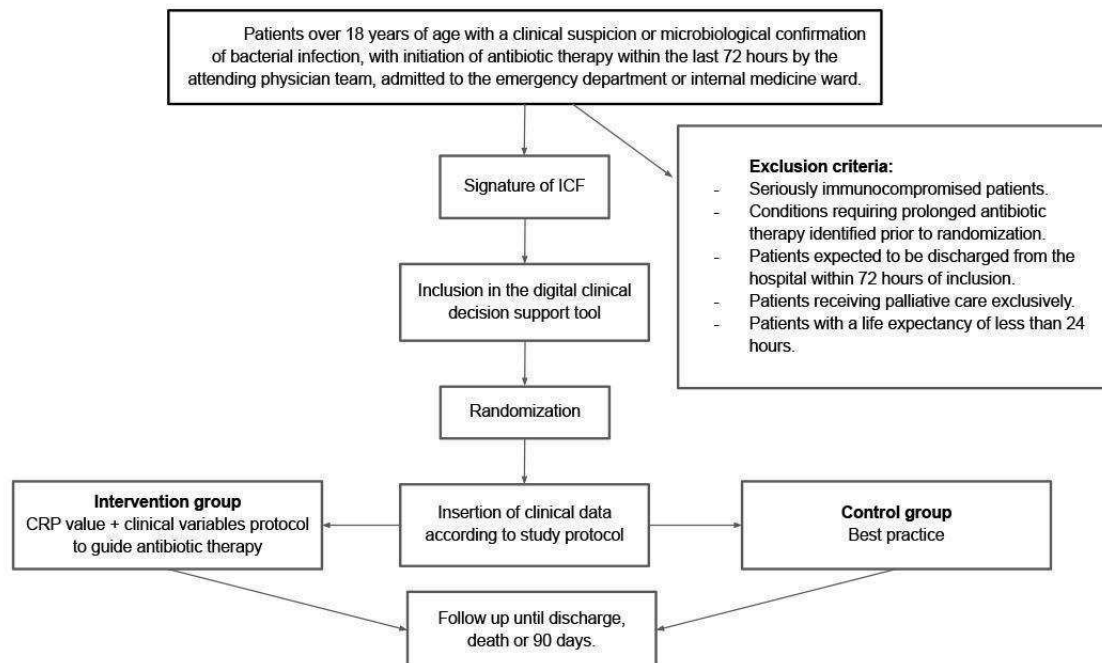


Figure 1. Study protocol

ICF, Informed Consent Form.

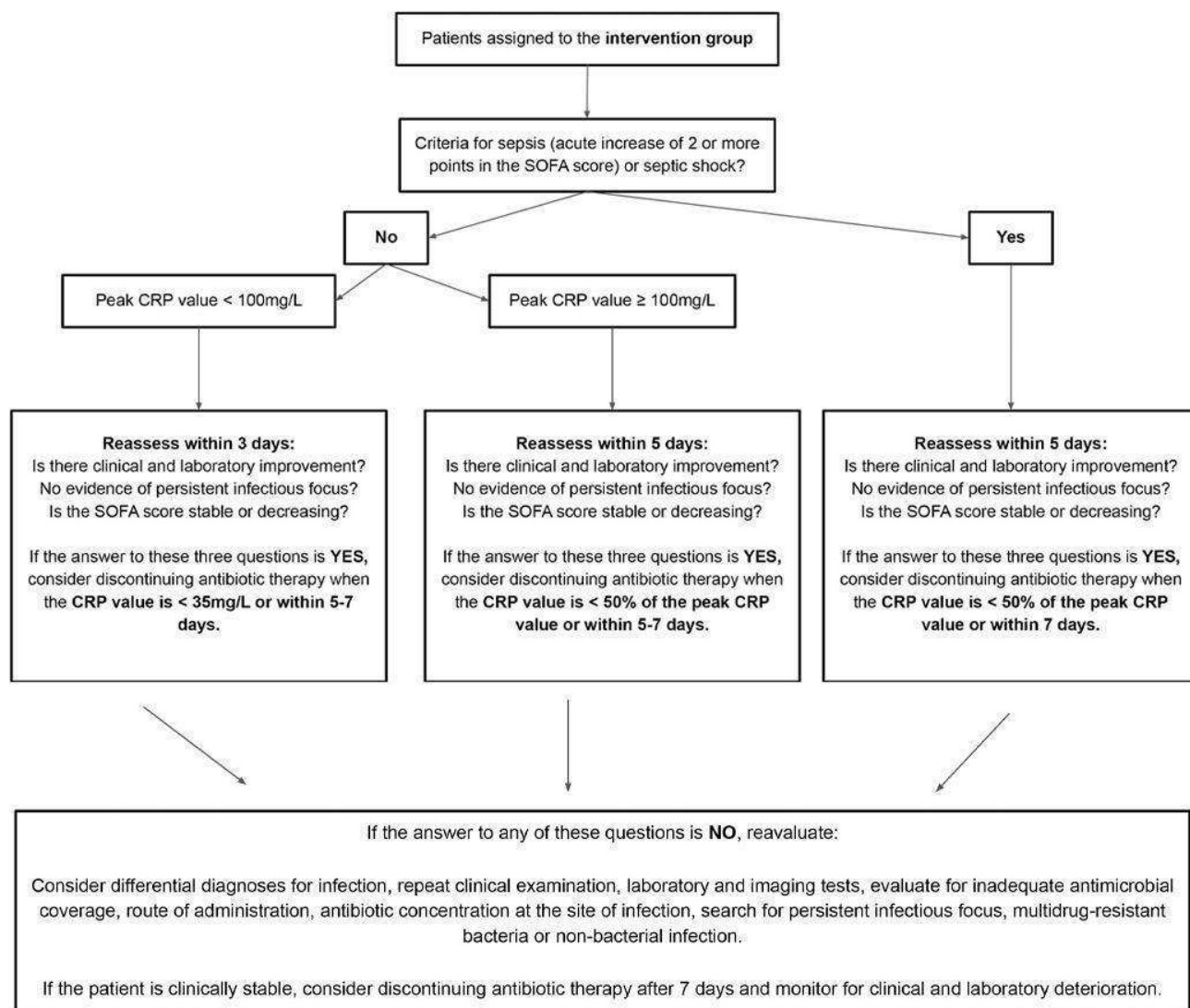


Figure 2. Intervention Group Algorithm

SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score.

Septic shock, defined as persisting hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure ≥65 mm Hg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation.

CRP, C-reactive protein. Peak CRP was defined as the highest value within the first 72 hours of antibiotic treatment.

Most likely infectious focus, as determined by the attending physician, for patients in the control group.	Recommended duration of antibiotic therapy (in full days) for the treatment of various infection sites, as outlined by international guidelines.
Community-acquired pneumonia	5-7 days
Hospital-acquired pneumonia	7 days
Ventilator-associated pneumonia	7 days
Acute uncomplicated cystitis	1-5 days
Pyelonephritis	5-10 days
Skin and soft-tissue infections	7 days
Intra abdominal infection after focus control	5 days
Intravascular catheter-related infection	7-14 days
Bloodstream infections without a defined primary focus	7 days
Community acquired bacterial meningitis	7-14 days

Figure 3. Recommendations for Control Group

Recommended time may vary according to the antimicrobial agent.

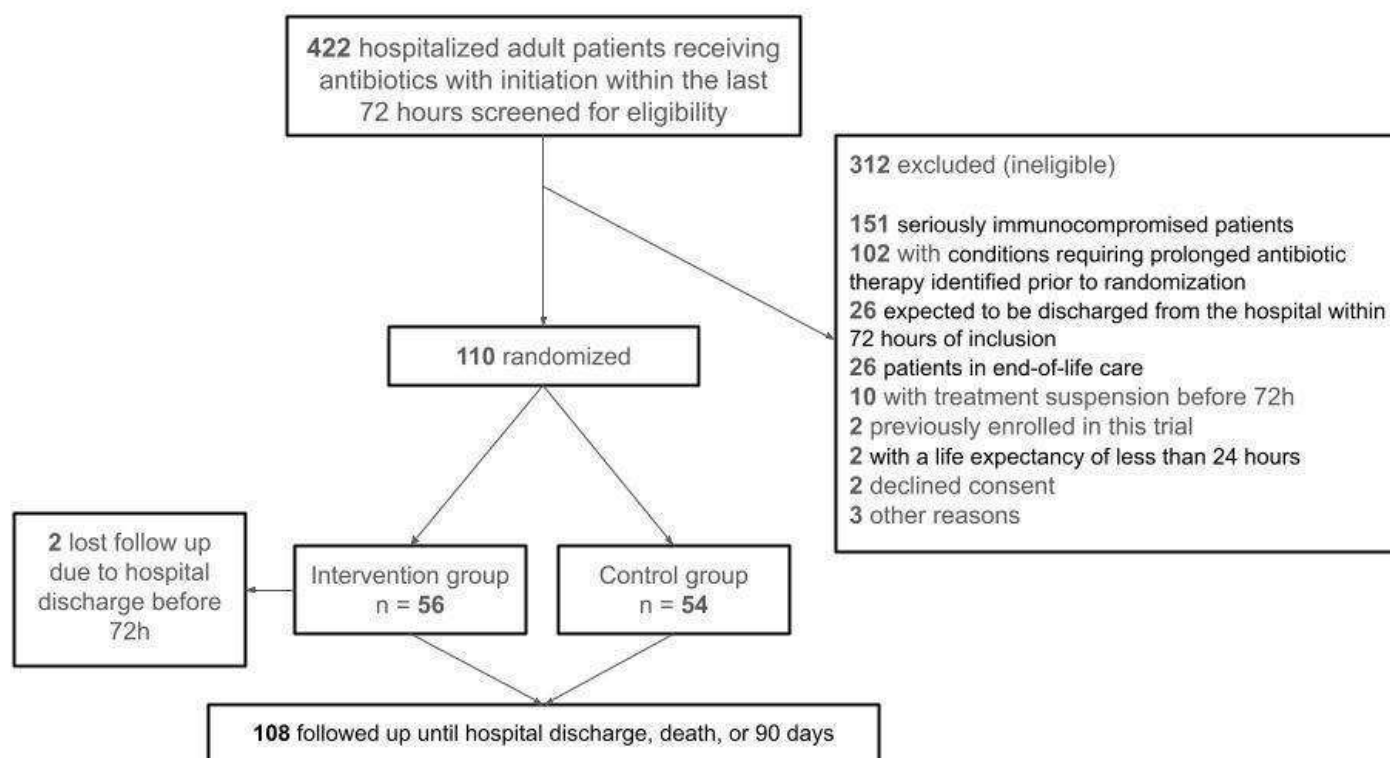


Figure 4. Recruitment, Randomization and Follow-Up

Characteristics	Control group n= 54	Intervention group n=56	p-value
Age, median (Q1-Q3)	68 (57, 77)	66 (49, 76)	0.4
Sex, n (%)			
Male	36 (67%)	32 (57%)	0.3
Female	18 (33%)	24 (43%)	
Origin, n (%)			
ED	21 (39%)	26 (46%)	0.4
Medical Ward	33 (61%)	30 (54%)	
Admission care category, n (%)			
Medical	49 (91%)	50 (89%)	0.8
Surgical	5 (9.3%)	6 (11%)	
Charlson Index, median (Q1,Q3)	6.0 (3.0, 8.0)	4.0 (2.0, 7.0)	0.4
Presumed site of infection, n (%)			
Community-acquired pneumonia	14 (25,9%)	14 (25%)	0.007
Hospital-acquired pneumonia	10 (19%)	7 (13%)	
Acute uncomplicated cystitis	0 (0%)	5 (8.9%)	
Pyelonephritis	13 (24%)	14 (25%)	
Skin and soft-tissue infections	9 (16,9%)	0 (0%)	
Intra abdominal infection	3 (5.6%)	9 (16%)	
Intravascular catheter-related	0 (0%)	1 (1.8%)	
Bloodstream infections	0 (0%)	1 (1.8%)	
Tracheitis	3 (5.6%)	2 (3.6%)	
Undefined / Others	2 (3.8%)	2 (3.6%)	
Causative microorganism identified, n (%)	18 (33%)	23 (41%)	
Peak CRP, median (Q1, Q3)	86 (59, 201)	143 (59, 230)	
Initial SOFAscore, median (Q1, Q3)	1.50 (1.00, 3.00)	1.50 (0.00, 2.50)	
Classification of infectious episode, n (%)			
Infection	34 (63%)	34 (61%)	0.2
Sepsis	20 (37%)	18 (32%)	
Septick shock	0 (0%)	4 (7.1%)	

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of the Randomized Patients.

ED, Emergency Department. SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score. CRP, C-reactive protein. Peak CRP was defined as the highest value within the first 72 hours of antibiotic treatment.

Outcomes Intention to treat analysis	Control group	Intervention group	p-value
Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode during hospital stay, measured in days, median (Q1, Q3)	7.0 (5.0, 9.0)	6.0 (5.0, 7.0)	0.015
Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode during hospital stay plus prescribed for home use, measured in days, median (Q1, Q3)	7.0 (7.0, 10.0)	6.0 (5.0, 7.0)	<0.001
Total antimicrobial exposure, median (Q1, Q3)	66 (45, 91)	59 (42, 89)	0.5
Antibiotic-free days, median (Q1, Q3)	37 (0, 55)	41 (12, 58)	0.6
Length of hospital stay, in days	15 (7, 36)	12 (7, 28)	0.4
Adherence rate to the proposed protocol	40 (74%)	34 (61%)	0.14
Hospital mortality from all causes	8 (15%)	9 (16%)	0.9
Therapeutic failure	1 (1.9%)	1 (1.8%)	>0.9
Reinfection rate	5 (9.3%)	5 (8.9%)	>0.9
Subsequent infections caused by multidrug-resistant microorganisms	1 (1.9%)	1 (1.8%)	>0.9
Rate of <i>Clostridioides difficile</i> infection	2 (3.7%)	2 (3.6%)	>0.9

Table 2. Primary and secondary outcomes - Intention to treat analysis.

Q1-Q3, 25-75% interquartile range.

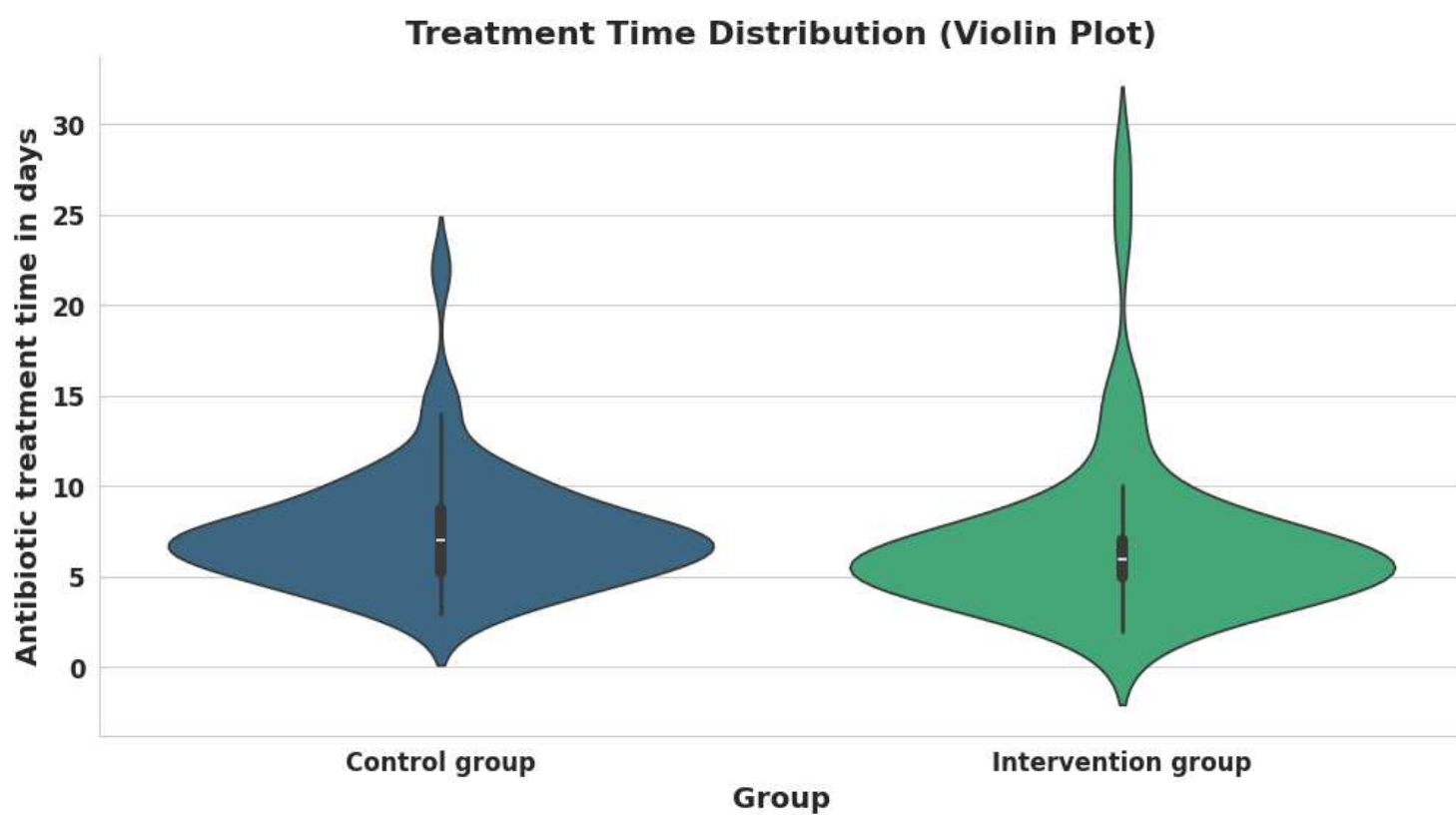


Figure 5. Treatment time distribution between the two groups

12. Supplemental Material

Informed Consent Form

You are invited by researchers Dr Vandack Alencar Nobre Jr and Dr Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende to participate in a research study regarding a new approach for determining the necessary duration of antibiotic treatment. This approach has been developed to enhance the effectiveness and safety of using antibiotics. The study will involve patients diagnosed with infections who are currently hospitalized at the Clinical Hospital of the Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). The research project is titled "Efficacy and safety of a protocol using C-reactive protein for the guidance of antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support tool: a randomized clinical trial." Participation in this study is voluntary, and you have the right to decline without impacting the healthcare services provided by the Brazilian Unified Health System (SUS), including those at the Clinical Hospital, which you will continue to have access to. After reading or having this document explained to you, feel free to ask questions and seek clarification on any doubts you may have.

The indiscriminate use of antibiotics in recent decades has led to a significant increase in the occurrence of resistant microbes (mainly bacteria) that are not susceptible to these medications. This results in a higher risk of unfavorable outcomes for hospitalized patients. In response, research teams worldwide are striving to ensure that antibiotics are prescribed only when appropriate and that the duration of treatment is as short as necessary for improving infectious conditions. Prolonged treatment durations may increase the likelihood of developing multi-resistant bacteria and experiencing side effects from these medications.

This study aims to implement a new protocol that considers the patient's clinical condition and measures a substance in the blood to guide antibiotic treatment, to reduce the duration of antibiotic usage. The measured substance will be C-reactive protein (CRP), an indicator of inflammation in the body, with levels decreasing in the blood as the infection is controlled. This protocol will be applied by your attending physician using a mobile application developed by the research team. Our research group has previously undertaken similar projects, including with patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), yielding highly positive results.

If you decide to participate, you will be asked to sign this document to confirm your consent. One copy of the signed document, countersigned by one of the participating researchers, will be provided to you, while the research coordinators will retain the other. All project documentation will be securely stored for at least 5 (five) years, under the responsibility of the researchers, and

will be available for your review if desired. Your name will not be identifiable in any data dissemination resulting from this research.

We also request your permission for the collection, deposition, storage, use, and disposal of human biological material, "blood," for measuring substances such as CRP and others that may interest this and other research projects within the research group. The quantity of stored material will not exceed 50 ml of blood. If you agree, this material will be appropriately stored to measure these medically relevant substances in future projects conducted by the same research group.

Participation in any research project carries risks, although the risks in this study are minimal. They include the risk of small bruises during blood collection from the arm. However, in most cases, the researchers will use blood that would already be collected for routine tests, which will only occur during the first week as part of the research. Beyond that, it will depend on the decisions of your doctors. The researchers believe this research could potentially benefit your health status, although they cannot guarantee this outcome. You have the right to withdraw your authorization (or consent) for this research at any time without any impact on you.

You will not incur any expenses by participating in this study and will not receive remuneration for your participation. In other words, you do not need to pay but will also not receive compensation for participating in the research. In the event of any harm resulting from the research, our team will assume full responsibility and appropriate compensation, in accordance with legal procedures, will be provided. As determined by competent legal authorities, you will be entitled to proportional compensation for any damage incurred.

We would also like to inform you that the researchers are committed to assisting research participants for issues related to activities within the project. Patient information will be kept confidential, with limited access through identification codes, and your name will not be mentioned at any time. This consent form must be signed in duplicate, with one copy provided to the participant and the other retained by the researchers.

If you have any questions about the research, you can contact the responsible researchers directly:

Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com

Dr. Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende (35) 99977-2333 - email: vitoriamlrrezende@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 - Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFMG - Santa Efigênia - Belo Horizonte, MG - Brazil - Postal Code 30130-100. If you have ethical concerns, you can consult the UFMG Research Ethics Committee: Telefax (31) 3409-4592. Av. Antônio Carlos, 6627 - Administrative Unit II - 2nd floor, room 2005 - Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brazil - Postal Code 31270-901.

Consent:

I, _____
have understood the proposal and had the opportunity to clarify my doubts. I agree to participate in the research "Efficacy and safety of a protocol using C-reactive protein for the guidance of antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support tool: a randomized clinical trial." I am aware of the risks and benefits of my participation. I am aware that the results will be published collectively without allowing my individual identification. I am aware that I can withdraw my participation at any time without prejudice.

Participant's Signature

Location and Date:

_____, ____/____/____

Supplemental Figure 1. Data used for sample size calculation

Previous study	CRP group	Best practice group
Borges et al, Critical Care 2020	Mean $\pm$ standard deviation: 8 days ($\pm$ 6.3 days) Median with a range: 7 days (5-8.8 days)	Mean $\pm$ standard deviation: 10 days ($\pm$ 9.3 days) Median with a range: 7 days (7-11.3 days)

Supplemental Table 1. Primary and secondary outcomes - Per protocol analysis.

Outcomes Per protocol analysis	Control group	Intervention group	p-value
Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode during hospital stay, measured in days, median (Q1, Q3)	7.00 (5.00, 8.00)	5.00 (5.00, 6.00)	0.003
Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode during hospital stay plus prescribed for home use, measured in days, median (Q1, Q3)	7.00 (7.00, 8.50)	5.00 (5.00, 7.00)	<0.001
Total antimicrobial exposure	63 (43, 96)	55 (29, 83)	0.074
Antibiotic-free days	40 (0, 63)	45 (17, 70)	0.11
Length of hospital stay, in days	13 (7, 37)	13 (9, 28)	>0.9
Hospital mortality from all causes	3 (7.5%)	5 (15%)	0.5
Therapeutic failure	0 (0%)	1 (2.9%)	0.5
Reinfection rate	4 (10%)	5 (15%)	0.5
Subsequent infections caused by multidrug-resistant microorganisms	1 (2.5%)	1 (2.9%)	> 0,9
Rate of <i>Clostridioides difficile</i> infection	2 (5.0%)	0 (0%)	0.5

8. CONCLUSÕES

Neste ensaio clínico randomizado em um centro único, o uso de um protocolo que combina valores de PCR com variáveis clínicas aplicado por meio de um sistema digital de suporte à decisão clínica para guiar a duração da antibioticoterapia em pacientes hospitalizados resultou em uma redução significativa de aproximadamente um dia na duração do tratamento, quando comparado ao grupo controle, sem prejuízos aparentes em termos de eventos adversos.

Vale ressaltar que o grupo controle também recebeu recomendações e monitoramento em relação a duração do tratamento, o que faz com que essa redução de tempo de duração relativamente modesta possa ser ampliada em outros cenários em que não há um controle rígido da prescrição de antibióticos.

Apesar dessa redução na duração do tratamento para o episódio infeccioso que levou à inclusão do paciente no estudo, essa diferença não se traduziu em menor exposição global aos antimicrobianos durante a hospitalização ou em mais dias livres de antibióticos.

Isso pode indicar que o uso do biomarcador PCR seja mais benéfico em contextos com pacientes menos complexos, onde tratamentos antibióticos de curso único são mais comuns.

Estudos adicionais em diferentes contextos são necessários para avaliar o real benefício e a segurança do uso desse biomarcador na definição da duração da antibioticoterapia, bem como seu impacto na prática clínica real.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Como produtos finais desse trabalho, destacamos o envolvimento de cinco alunos de iniciação científica, especialmente na parte da coleta e organização dos dados; a criação de um aplicativo para dispositivos móveis que encontra-se em funcionamento e disponível para download nas plataformas Android e IOS; a publicação do artigo do protocolo do estudo em revista indexada. Futuramente, pretendemos também a publicação do artigo principal com resultados.

Também foi possível colaborar com outros grupos de pesquisa, através do compartilhamento do banco de dados criado e das amostras de soro colhidas, após a aprovação das devidas emendas pelo COEP-UFMG.

Em relação a perspectivas futuras, pretende-se a realização de diferentes análises das amostras de soro coletadas de pacientes incluídos, que encontram-se devidamente armazenadas, incluindo outros biomarcadores de interesse clínico e aspectos referentes à resposta do hospedeiro à infecção.

Também consideramos importante a realização de uma análise do impacto econômico que uma redução no tempo de antibioticoterapia, ainda que modesta, possa ter, tanto no cenário do HC-UFMG como em outros campos de pesquisa.

Desejamos continuar a desenvolver e aprimorar cada vez mais o aplicativo desenvolvido, adicionando novas funcionalidades que auxiliem as equipes assistentes no rastreo, diagnóstico e manejo de pacientes infectados.

Para esses fins e para a avaliação do comportamento do protocolo desenvolvido em diferentes cenários, seria interessante a realização de um estudo multicêntrico, envolvendo hospitais de menor complexidade, possibilitando uma amostra maior e que contemple uma maior diversidade de pacientes.

10. BIBLIOGRAFIA

HOFER, U. The cost of antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, n. 17, p. 3, Jan 2019. ISSN 1740-1534. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0125-x>.

ZAY YA, K.; WIN, P. T. N.; BIELICKI, J.; LAMBIRIS, M.; FINK, G. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, n. 6(2), p. e2253806, Fev 2023. ISSN 2574-3805. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>.

VITIELLO, A.; SABBATUCCI, M.; SALZANO, A.; ZIVI, A. The importance of antibiotic treatment duration in antimicrobial resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, n. 43(8), p. 1673-1675, Ago 2024. ISSN 0934-9723. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04867-y>.

D'AGATA, E. M. et al. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *Journal of Theoretical Biology*, n. 249, p. 487-499, Dec. 2007. ISSN 0022-5193. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.08.011>.

ONAKPOYA, I. J. et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*, n. 13(3), p. e0194858, Mar 2018. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194858>.

DIANTI, M.; LUNA, C. M. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Current Opinion in Critical Care*, n. 24(5), p. 361-369, Out 2018. ISSN 1531-7072. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000540>.

NORA, D.; SALLUH, J.; MARTIN-LOECHES, I.; PÓVOA, P. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Annals of Translational Medicine*, n. 5(10), p. 208, Mai 2017. ISSN 2305-5839. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.04.04>.

PEPPER, D. J. et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, n. 155(6), p. 1109-1118, Jun 2019. ISSN 0012-3692. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.029>.

LOBO, S. M. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, n. 123(6), p. 2043-2049, Jun 2003. ISSN 0012-3692. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2043>.

BORGES, I. et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*, n. 24, p. 28, 1 jun. 2020. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2754-8>.

KUBO, K. et al. Benefits and Harms of Procalcitonin- or C-Reactive Protein-Guided Antimicrobial Discontinuation in Critically Ill Adults With Sepsis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, n. 52(10), p. e522-e534, Out 2024. ISSN 0090-3493. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006366>.

SUTTON, R. T. et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, n. 3, p. 17, 2020. ISSN 2398-6352. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*, v. 14, n. 1, p. R15, 2010. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8872>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021. *World Health Organization*, n. 2021, p. 1-144, 2021. ISSN 2220-7615. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>.

BURKE, J. P. Infection control—a problem for patient safety. *New England Journal of Medicine*, n. 348, p. 651-656, Feb. 2003. ISSN 0028-4793. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMHpr020557>.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, n. 399, p. 629-655, Jan. 2022. ISSN 0140-6736. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

WORLD BANK. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. *World Bank*, n. 2027, p. 1-132, Mar. 2017. ISSN N/A. Disponível em: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The evolving threat of antimicrobial resistance – Options for action. *World Health Organization*, n. 2012, p. 1-136,

2012. ISSN N/A. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503181>.

DEPARTMENT OF HEALTH. UK five year antimicrobial resistance strategy 2013–2018. *Department of Health*, n. 2013, p. 1-43, Sep. 2013. ISSN N/A. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018>.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *AMR Review*, n. 2016, p. 1-84, 2016. ISSN N/A. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.

MERTZ, D.; BROOKS, A.; IRFAN, N.; SUNG, M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting—a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Medical Weekly*, n. 145, p. w14220, Dec. 2015. ISSN 1424-3997. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14220>.

FORTINI, A. et al. Antimicrobial stewardship in an Internal Medicine ward: effects on antibiotic consumption and on the use of carbapenems. *Internal and Emergency Medicine*, n. 13, p. 1219-1226, Dec. 2018. ISSN 1970-9366. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1916-9>.

ONORATO, L. et al. The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, n. 26, p. 782.e1-782.e6, Jun. 2020. ISSN 1198-743X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.013>.

KHDOUR, M. R. et al. Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, n. 84, p. 708-715, Apr. 2018. ISSN 0306-5251. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13486>

KARANIK, S. et al. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, n. 60, p. 4840-4852, Aug. 2016. ISSN 0066-4804. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>.

YUSUF, E. et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Annals of Intensive Care*, n. 7, p. 72, Dec. 2017. ISSN 2110-5820. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0296-z>.

URANGA, A. et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*, n. 13, p. e0194858, 2018. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194858>.

VINCENT, J. L. et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, n. 176, p. 1257-1265, Sep. 2016. ISSN 2168-6114. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3101>.

RATTAN, R. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, n. 62, p. e00635-18, Sep. 2018. ISSN 0066-4804. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>.

CHASTRE, J. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, n. 290, p. 2588-2598, Nov. 2003. ISSN 0098-7484. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>.

HAVEY, T. C.; FOWLER, R. A.; DANEMAN, N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, n. 15, p. R267, Dec. 2009. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc8194>.

ELIAKIM-RAZ, N. et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n. 68, p. 2183-2191, Oct. 2013. ISSN 0305-7453. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkt198>.

ONAKPOYA, I. J. et al. Patients with complicated intra-abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *Journal of the American College of Surgeons*, n. 222, p. 440-446, Apr. 2016. ISSN 1072-7515. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.032>.

DIANTI, M.; LUNA, C. M. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Current Opinion in Critical Care*, n. 24, p. 361-369, Oct. 2018. ISSN 1070-5295. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000532>.

NORA, D. et al. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Annals of Translational Medicine*, n. 5, p. 208, May 2017. ISSN 2305-5839. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.111>.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*, n. 14, p. R15, 2010. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc8872>.

CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, n. 174, p. 84-93, Jul. 2006. ISSN 1073-449X. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>.

NOBRE, V. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, n. 177, p. 498-505, Mar. 2008. ISSN 1073-449X. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200708-1238OC>.

STOLZ, D. et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *European Respiratory Journal*, n. 34, p. 1364-1375, Dec. 2009. ISSN 0903-1936. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.00053209>.

BOUADMA, L. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *The Lancet*, n. 375, p. 463-474, Feb. 2010. ISSN 0140-6736. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1).

DE JONG, E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases*, n. 16, p. 819-827, Jul. 2016. ISSN 1473-3099. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00043-4).

ANDRIOLO, B. N. et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 12, p. CD010924, Dec. 2017. ISSN 1469-493X. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010924.pub2>.

WIRZ, Y. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care*, n. 22, p. 191, Oct. 2018. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-1031-9>.

PEPPER, D. et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, n. 155, p. 1109-1118, Jun. 2019. ISSN 0012-3692. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.033>.

LOBO, S. M. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, n. 123, p. 2043-2049, jun. 2003. ISSN 0012-3692. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2043>.

SELIGMAN, R. et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, n. 10, p. R125, 2006. ISSN 1364-8535. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc5036>.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J*, n. 25, p. 804–812, 2005. ISSN 0903-1936. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00092404>.

SCHMIT, X.; VINCENT, J. L. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*, n. 36, p. 213-219, jun. 2008. ISSN 0300-8126. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7210-1>.

LISBOA, T. et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, n. 36, p. 166-171, 2008. ISSN 0090-3493. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295304.88366.A1>.

MORENO, M. S. et al. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect*, n. 61, p. 205–211, 2010. ISSN 0163-4453. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.06.004>.

OLIVEIRA, C. F. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*, n. 41, p. 2336–2343, out. 2013. ISSN 0090-3493. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf00f>.

VON DACH, E. et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, n. 323, p. 2160-2169, 2 jun. 2020. ISSN 0098-7484. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.

DIAS, R. F. et al. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, n. 23, p. 276, 3 maio 2023. ISSN 1471-2334. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08255-3>.

KUBO, K. et al. Benefits and Harms of Procalcitonin- or C-Reactive Protein-Guided Antimicrobial Discontinuation in Critically Ill Adults With Sepsis:

A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Med*, n. 52, out. 2024. ISSN 0090-3493.

DARK, P. et al. Biomarker-Guided Antibiotic Duration for Hospitalized Patients With Suspected Sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 9 dez. 2024. ISSN 0098-7484.

TAVARES, J.; GONÇALVES, L. J.; SANTINHA, G. Tecnologias Digitais de Apoio à Tomada de Decisão em Saúde. *Journal of Digital Media & Interaction*, n. 9, p. 40-53, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/348018360_Tecnologias_Digitais_de_Apoio_a_Tomada_de_Decisao_em_Saude.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Classification of digital health interventions*. Geneva: World Health Organization, 2018. (WHO/RHR/18.06). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260480>.

SUTTON, R. T. et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, v. 3, p. 17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>.

MACKINTOSH, N. et al. Telemedicine with clinical decision support for critical care: a systematic review. *Syst Rev*, v. 5, n. 1, p. 176, out. 2016. ISSN 2046-4053. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0357-7>.

PEIFFER-SMADJA, N. et al. Implementation of a Clinical Decision Support System for Antimicrobial Prescribing in Sub-Saharan Africa: Multisectoral Qualitative Study. *J Med Internet Res*, v. 26, p. e45122, out. 2024. ISSN 1438-8871. Disponível em: <https://doi.org/10.2196/45122>.

RAWSON, T. M. et al. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately? *Clin Microbiol Infect*, v. 23, n. 8, p. 524-532, ago. 2017. ISSN 1198-743X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.028>.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

REZENDE, V. M. L. R. et al. Efficacy and safety of an algorithm using C-reactive protein to guide antibiotic therapy applied through a digital clinical decision support system: a study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*, 2025.

11. APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente e Responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende para participar de uma pesquisa sobre uma nova forma de definição do tempo necessário para o tratamento com antibióticos, desenvolvido para melhorar a eficácia e a segurança do uso desse tipo de remédio. A pesquisa será feita com pacientes que tenham diagnóstico de infecção e estejam internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O título do projeto de pesquisa é “Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica: ensaio clínico randomizado.” A sua participação nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo aos cuidados de saúde oferecidos pelo SUS, inclusive no Hospital das Clínicas, aos quais você continua tendo direito. Após você ler esse documento, ou nós o termos explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

O uso indiscriminado de antibióticos nas últimas décadas provocou um aumento importante na ocorrência de germes (principalmente bactérias) resistentes a esses remédios, ou seja, que não podem ser eliminados por eles. Isso gera aumento do risco de evoluções desfavoráveis aos pacientes internados. Diante disso, equipes de pesquisa do mundo todo têm realizado um esforço para que os antibióticos sejam prescritos apenas quando bem indicados e que a duração do tratamento seja apenas a necessária para a melhora do quadro infeccioso, uma vez que durações mais prolongadas podem aumentar a chance do desenvolvimento de bactérias multirresistentes e de efeitos colaterais dessas medicações.

A meta deste trabalho é aplicar um novo protocolo desenvolvido, que leva em conta o estado clínico do paciente e a dosagem de uma substância no sangue para guiar o tratamento com antibióticos, tendo como objetivo a redução do tempo de uso dessas medicações. A substância dosada será a proteína C reativa (PCR), que é uma proteína indicativa de inflamação no corpo, cujos níveis ficam mais baixos no sangue à medida que a infecção é controlada. Esse protocolo será aplicado pelo seu médico assistente, com auxílio de um aplicativo para celulares, criado pela equipe da pesquisa. Nós do grupo de pesquisa já fizemos outros projetos parecidos com este, inclusive com pacientes internados no CTI e tivemos resultados muito positivos.

Se você aceitar participar, será convidado a assinar este documento comprovando a sua aceitação. Uma cópia do documento assinado por um dos pesquisadores participantes do projeto será entregue para você e a outra será arquivada pelos coordenadores da pesquisa. Toda a documentação obtida no projeto será armazenada por pelo menos 5 (cinco) anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores, e estará disponível para a sua consulta, caso você queira. O seu nome não será identificado em nenhum momento na divulgação dos dados desta pesquisa.

Pedimos também a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano “sangue” para dosagem de substâncias como a PCR e algumas outras, que podem ser de interesse deste e de outros projetos do grupo de pesquisa, para que possamos compreender melhor a resposta do organismo a infecção e os mecanismos de resistência das bactérias. A quantidade de material armazenado não irá exceder 50 ml de sangue. Caso o Sr. (a) esteja de acordo, esse material será armazenado de maneira adequada para que sejam dosadas essas substâncias de interesse médico em projetos futuros do mesmo grupo de pesquisa.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, porém os desta pesquisa são mínimos. Consistem no risco de pequenos hematomas durante a coleta de sangue no braço. De toda forma, na maior parte das vezes, os pesquisadores utilizarão o sangue que já seria colhido para os seus exames de controle, e isso só será feito durante a primeira semana por parte da pesquisa. Depois disso, vai depender da decisão dos seus médicos.

Os pesquisadores acreditam que esta pesquisa pode trazer benefícios no seu estado de saúde, mas não podem garantir que isso ocorrerá.

Você tem o direito de retirar a autorização (ou consentimento) para essa pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para você.

O (A) Sr (a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. Ou seja, não precisará pagar, mas também não receberá dinheiro por participar da pesquisa. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e você terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes.

Gostaríamos ainda de informar que os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados às atividades que fazem parte do projeto. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o seu nome não será mencionado em nenhum momento.

Este termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

- 1- Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com
- 2- Dra. Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende (35) 99977-2333 - email: vitoriamlrrezende@gmail.com
Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130- 100.

Se você tiver dúvidas sobre questões éticas, pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Telefax (31) 3409-4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sala 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901.

Consentimento:

Eu _____
entendi o que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Concordo em participar da pesquisa “Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica: ensaio clínico randomizado.”

Estou ciente dos riscos e dos benefícios da minha participação. Estou ciente de que os resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a minha identificação individual. Estou ciente que posso retirar minha participação a qualquer momento sem prejuízo.

Assinatura do participante da pesquisa

Nome / assinatura do pesquisador que aplicou o Termo

Local _____ e data: _____,
_____/_____/_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - RESPONSÁVEL

Você está sendo convidado pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende a autorizar a participação de um ente querido em uma pesquisa sobre uma nova forma de definição do tempo necessário para o tratamento com antibióticos, desenvolvido para melhorar a eficácia e a segurança do uso desse tipo de remédio. A pesquisa será feita com pacientes que tenham diagnóstico de infecção e estejam internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O título do projeto de pesquisa é “Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica: ensaio clínico randomizado.” A participação do seu ente querido nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo aos cuidados de saúde oferecidos pelo SUS, inclusive no Hospital das Clínicas, aos quais ele (a) continua tendo direito. Após você ler esse documento, ou nós o termos explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

O uso indiscriminado de antibióticos nas últimas décadas provocou um aumento importante na ocorrência de germes (principalmente bactérias) resistentes a esses remédios, ou seja, que não podem ser eliminados por eles. Isso gera aumento do risco de evoluções desfavoráveis aos pacientes internados. Diante disso, equipes de pesquisa do mundo todo têm realizado um esforço para que os antibióticos sejam prescritos apenas quando bem indicados e que a duração do tratamento seja apenas a necessária para a melhora do quadro infeccioso, uma vez que durações mais prolongadas podem aumentar a chance do desenvolvimento de bactérias multirresistentes e de efeitos colaterais dessas medicações.

A meta desse trabalho é aplicar um novo protocolo desenvolvido, que leva em conta o estado clínico do paciente e a dosagem de uma substância no sangue para guiar o tratamento com antibióticos, tendo como objetivo a redução do tempo de uso dessas medicações. A substância dosada será a proteína C reativa (PCR), que é uma proteína indicativa de inflamação no corpo, cujos níveis ficam mais baixos no sangue à medida que a infecção é controlada. Esse protocolo será aplicado pelo médico assistente, com auxílio de um aplicativo para celulares, criado pela equipe da pesquisa. Nós do grupo de pesquisa já fizemos outros projetos parecidos com este, inclusive com pacientes internados no CTI e tivemos resultados muito positivos.

Se você aceitar que seu ente querido participe, será convidado a assinar este documento comprovando a sua aceitação. Uma cópia do documento assinado por um dos pesquisadores participantes do projeto será entregue para você e a outra será arquivada pelos coordenadores da pesquisa. Toda a documentação obtida no projeto será armazenada por pelo menos 5 (cinco) anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores, e estará disponível para a

sua consulta, caso você queira. O nome do participante não será identificado em nenhum momento na divulgação dos dados desta pesquisa.

Pedimos também a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano “sangue” de seu ente querido para a dosagem da proteína C reativa (PCR). A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa e, caso o Sr. (a) esteja de acordo, esse material poderá ser armazenado de maneira adequada para que futuramente sejam dosadas outras substâncias em projetos futuros do mesmo grupo de pesquisa.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, porém os desta pesquisa são mínimos. Consistem no risco de pequenos hematomas durante a coleta de sangue no braço. De toda forma, na maior parte das vezes, os pesquisadores utilizarão o sangue que já seria colhido para os exames de controle, e isso só será feito durante a primeira semana por parte da pesquisa. Depois disso, vai depender da decisão dos médicos assistentes.

Os pesquisadores acreditam que esta pesquisa pode trazer benefícios no estado de saúde do seu ente querido, mas não podem garantir que isso ocorrerá.

Você tem o direito de retirar a autorização (ou consentimento) para essa pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o participante.

O (A) Sr (a) e seu ente querido não terão qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberão remuneração por sua participação. Ou seja, não precisarão pagar, mas também não receberão dinheiro por participar da pesquisa. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e o participante terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes.

Gostaríamos ainda de informar que os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados às atividades que fazem parte do projeto. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do seu ente querido não será mencionado em nenhum momento. Este termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

- 1- Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com
- 2- Dra. Vitória Moura Leite Rabelo de Rezende (35) 99977-2333 - email: vitoriamlrrezende@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130- 100.

Se você tiver dúvidas sobre questões éticas, pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Telefax (31) 3409-4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sala 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901.

Consentimento:

Eu _____
entendi o que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Autorizo a participação do meu ente querido na pesquisa “Eficácia e segurança de um protocolo utilizando a proteína C reativa para orientação da terapia antibiótica aplicado por meio de ferramenta digital de suporte à decisão clínica: ensaio clínico randomizado.”

Estou ciente dos riscos e dos benefícios da participação dele (a). Estou ciente de que os resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a sua identificação individual. Estou ciente que posso retirar minha autorização a qualquer momento sem prejuízo.

Assinatura do responsável pelo participante da pesquisa

Nome / assinatura do pesquisador que aplicou o Termo

Local _____ e _____ data: _____,
_____/_____/_____

Apêndice 2 - Telas do aplicativo

16:03

BIO.RAP

Cadastro de pacientes

Nome*

EXAMPLE

Prontuário*

0000000

Iniciais

E

Nascimento*

01/01/2000

Idade

23

Leito*

001

Código

Gênero*

Feminino

Masculino

Cancelar

Salvar

16:03

BIO.RAP

Dados da internação

Data da internação*

01/08/2023

Início do tratamento*

01/08/2023

Proteína C reativa (PCR)*

200

Valor de SOFA

4

Cancelar

Salvar

16:03

BIO.RAP

Critérios de exclusão

O paciente é imunossuprimido?*

Sim

Não

Apresenta alguma condição que demande antibioticoterapia por tempo prolongado identificado até 72h do início da antibioticoterapia?*

Sim

Não

Possui perspectiva de alta hospitalar em menos de 72 horas a partir da inclusão?*

Sim

Não

Está em cuidados paliativos exclusivos?*

Sim

Não

Possui expectativa de vida < 24h?*

Sim

Não

Cancelar

Salvar

16:04

BIO.RAP

✓

Processado com sucesso!

Grupo controle!

Continuar

16:03

BIO.RAP

Foco provável da infecção

×

Meningite bacteriana adquirida na comunidade

×

Sem foco definido

×

Outros

✓

Pneumonia adquirida na comunidade

×

Pneumonia adquirida no hospital não associada a VM

×

Pneumonia adquirida no hospital associada a VM

×

Infecção do trato urinário não

Cancelar

Salvar

16:04

BIO.RAP

Sugestão de tempo de terapia antibiótica (em dias completos)

Pneumonia adquirida na comunidade

Tempo recomendado:
5 dias (moderada) - 7 dias (grave)

Recomendação geral

Reavalie o paciente diariamente, considere diagnósticos diferenciais, adeque o tratamento de acordo com foco infeccioso, resultados de culturas e resposta clínica

Fechar