

**CÉSAR LAZZAROTTO**

**EFETIVIDADE DA PROTEÍNA C REATIVA E DA  
PROCALCITONINA NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO E NA  
PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM  
CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

Dissertação apresentada ao Programa do  
Mestrado Profissional associado à  
Residência Médica, da Universidade  
Federal de Santa Catarina, para obtenção do  
título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Esther Buzaglo Dantas-  
Corrêa, Dr.<sup>a</sup>

**FLORIANÓPOLIS, SC  
2012**



Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lazzarotto, César

Efetividade da proteína C reativa e da procalcitonina no diagnóstico de infecção e na predição de mortalidade em pacientes com cirrose hepática [dissertação] / César Lazzarotto ; orientadora, Esther Buzaglo Dantas-Correa - Florianópolis, SC, 2012.  
88 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Cirrose hepática descompensada. 3. Infecção bacteriana. 4. Proteína C reativa. 5. Procalcitonina. I. Dantas-Correa, Esther Buzaglo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.



**CÉSAR LAZZAROTTO**

**EFETIVIDADE DA PROTEÍNA C REATIVA E DA  
PROCALCITONINA NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO E NA  
PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM  
CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de mestre em Ciência Médicas - Área de Concentração em Cuidados Intensivos e Paliativos - e aprovada em sua forma pelo Programa do Mestrado Profissional associado à Residência Médica, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 30 de maio de 2012

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel Duarte Moritz  
Coordenadora do Programa do Mestrado Profissional  
BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Esther Buzaglo Dantas-Corrêa  
Presidente

---

Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon  
Membro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Janaína Luz Narciso Schiavon  
Membro

---

Prof. Dr. Ylmar Corrêa Neto  
Membro



Dear Doctor César Lazzarotto

Thank you for sending your manuscript to the Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases for publication.

Your submission has been assigned the following manuscript number: 1296/2012-09-14

You may check on the progress of its evaluation by logging on to our website and using your user name and password.

Thank you for submitting your work to this journal.

Best regards,

Monica Acalovschi

Editor-in-chief

Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases





## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a Deus pela proteção, permitindo a concretização deste trabalho.*

*Aos meus pais, Itamar e Maria Aparecida Lazzarotto, pelo apoio em toda a minha vida, e por terem incentivado a minha formação profissional.*

*Aos meus irmãos, Mônica e André, pelo apoio e convivência durante os anos da minha formação profissional.*

*À Carla, minha namorada e companheira, pelo amor, ajuda e paciência durante toda a residência médica.*

*À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra Esther Buzaglo Dantas-Corrêa, obrigado pelos ensinamentos e pelo incentivo durante a minha formação em gastroenterologia.*

*Aos professores Dr<sup>a</sup>. Janaína Luz Narciso Schiavon, e em especial, ao Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, pelo aprendizado, conhecimentos repassados, dedicação profissional e pelo auxílio prestado durante todas as etapas deste trabalho.*

*Aos amigos Dr. Leonardo Fayad e Dr. Marcelo Fernando Ronsoni, pela parceria e companheirismo durante a coleta dos dados do trabalho.*

*Aos amigos e colegas de Mestrado, Renata Cristina Viana, Leonardo Jonck Staub e Eduardo Jardim Berbigier, pela amizade, e aprendizado durante os dois anos de residência e mestrado.*

*A todos os meus amigos, pelo apoio e pelos momentos de descontração e alegria.*

*Aos professores do Programa do Mestrado Profissional ligado à Residência Médica, por terem contribuído na minha formação profissional.*

*Aos profissionais do laboratório de análises clínicas e de pesquisa do Hospital Universitário – HU/UFSC, em especial à farmacêutica Cristiane Nogueira, pela grande ajuda durante a coleta de dados.*

*Aos profissionais do laboratório central Santa Luzia, principalmente ao colega Nilton Cezar Zunino, pela importância do serviço prestado durante a análise bioquímica da dissertação.*

*A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.*

*Em especial, aos pacientes voluntários e familiares, pois sem as suas colaborações, jamais se realizaria a presente dissertação.*

## RESUMO

**Introdução:** Infecção bacteriana é uma complicação frequente nos pacientes com cirrose hepática descompensada, proporcionando um impacto negativo durante o acompanhamento desses indivíduos. **Objetivos:** Avaliar a efetividade da proteína C reativa (PCR) e da procalcitonina (PCT) no diagnóstico de infecção e investigar a relação entre esses biomarcadores inflamatórios com a mortalidade após a admissão hospitalar. **Método:** Estudo prospectivo que incluiu pacientes com cirrose hepática descompensada que foram submetidos à investigação de infecção e realização de dosagens séricas de PCR e PCT na admissão hospitalar. **Resultados:** Um total de 64 pacientes e 81 internações hospitalares foram incluídas no estudo. A média de idade foi  $54,31 \pm 11,87$  anos com predomínio do sexo masculino (68,8%). Concentrações séricas da PCR e da PCT estavam significativamente mais elevadas nos pacientes infectados (PCR mediana: 81,55 vs. 6,78;  $p < 0,001$  e PCT mediana: 2,50 vs. 0,19;  $p < 0,001$ ). Áreas sob a curva ROC da PCR e da PCT para o diagnóstico de infecção foram, respectivamente  $0,835 \pm 0,052$  e  $0,86 \pm 0,047$ . Pacientes que morreram até o 3º mês após a admissão hospitalar apresentaram medianas da PCR e da PCT mais elevadas do que os sobreviventes (PCR 7,04 vs. 41,05  $p = 0,026$  e PCT 0,16 vs. 0,94  $p = 0,001$ ). **Conclusão:** PCR e PCT foram confiáveis marcadores de infecção bacteriana nos pacientes com cirrose hepática descompensada. Valores mais elevados de medianas da PCR e PCT foram encontrados nos pacientes que morreram, embora não houve associação entre infecção na admissão hospitalar e mortalidade no acompanhamento de sete dias e três meses.

**Palavras-chave:** cirrose hepática, infecção bacteriana, proteínas de fase aguda.



## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial infection is a frequent complication in patients with decompensated liver cirrhosis, providing negative impact during follow-up of these individuals. **Objective:** To evaluate the effectiveness of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in diagnosis of infection and to investigate the relationship between these inflammatory biomarkers with mortality after hospital admission. **Methods:** Prospective study that included consecutive patients with decompensated liver cirrhosis who underwent investigation for infection and achievement of serum CRP and PCT at hospital admission. **Results:** A total of 64 patients and 81 hospitalizations were included in the study. The mean age was  $54.31 \pm 11.87$  years with male predominance (68.8%). Serum concentrations of CRP and PCT were significantly higher in patients infected (CRP median: 81.55 vs 6.78,  $p < 0.001$  and PCT median: 2.50 vs 0.19,  $p < 0.001$ ). Areas under ROC curve of CRP and PCT for the diagnosis of infection were respectively  $0.835 \pm 0.052$  and  $0.86 \pm 0.047$ . Patients who died until the third month after admission showed medians of CRP and PCT higher than survivors (CRP 7.04 vs 41.05  $p = 0.026$  and PCT 0.16 vs 0.94  $p = 0.001$ ). **Conclusion:** CRP and PCT were reliable markers of infection in patients with decompensated liver cirrhosis. Higher values of medians of CRP and PCT were found in patients who died, although there was no association between infection at hospital admission and mortality in seven days and three months.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial infections, acute-phase proteins



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Curvas ROC da proteína C reativa e da procalcitonina para o diagnóstico de infecção na admissão hospitalar .....	33
--	----









## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com cirrose hepática descompensada .....	28
<b>Tabela 2</b>	Focos de infecção observados nos pacientes com cirrose hepática descompensada que foram admitidos na unidade de emergência hospitalar .....	29
<b>Tabela 3</b>	Microorganismos isolados em 81 admissões hospitalares de pacientes com cirrose hepática descompensada .....	30
<b>Tabela 4</b>	Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção na admissão .....	31
<b>Tabela 5</b>	Efetividade dos pontos de corte da proteína C reativa e da procalcitonina no diagnóstico de infecção durante a admissão hospitalar .....	34
<b>Tabela 6</b>	Relação da proteína C reativa e da procalcitonina com o óbito no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão hospitalar .....	35





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP/SCCM	<i>American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine</i> Colégio Americano de Pneumologistas/ Sociedade Médica de Cuidados Intensivos
CDC	<i>Center for Diseases Control</i> Centro de Controle de Doenças
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
HDA	Hemorragia digestiva alta
HU	Hospital Universitário
IL-6	Interleucina-6
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i> Modelo para Doença Hepática em Estágio Final
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Procalcitonina
RNI	Relação normatizada internacional
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i> Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i> Fator de necrose tumoral alfa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFC	Unidades formadoras de colônias
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina



## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2.</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	23
2.2	SUJEITOS .....	23
2.3	INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS .....	23
2.4	DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA C REATIVA E DA PROCALCITONINA .....	24
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	25
3.	RESULTADOS .....	27
3.1	CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA .....	27
3.2	FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE INFECÇÃO NA ADMISSÃO HOSPITALAR .....	27
3.3	EFETIVIDADE DA PROTEÍNA C REATIVA E DA PROCALCITONINA NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO NA ADMISSÃO HOSPITALAR .....	32
3.4	ASSOCIAÇÃO ENTRE A PROTEÍNA C REATIVA E A PROCALCITONINA COM A MORTALIDADE EM SETE DIAS E TRÊS MESES APÓS A ADMISSÃO HOSPITALAR .....	32
4.	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>49</b>
	ANEXO A - Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) .....	49
	ANEXO B - Critérios diagnósticos de infecção conforme o “Center for Diseases Control” .....	51
	ANEXO C - Conceitos e definições da “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” .....	53
	ANEXO D – Graduação da encefalopatia hepática conforme os critérios de West-Haven .....	55
	ANEXO E – Classificação de Child-Pugh .....	57
	ANEXO F – Fórmula matemática para o cálculo do modelo MELD ( <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> ) .....	59
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>61</b>



APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	61
APÊNDICE B - Questionário de avaliação dos cirróticos descompensados na admissão hospitalar .....	65
APÊNDICE C - Artigo Científico (Versão Língua Inglesa) .....	71



## 1. INTRODUÇÃO

A cirrose é considerada o estágio final da doença hepática crônica,<sup>1</sup> podendo ser desencadeada por diversas etiologias, como o etilismo, as hepatites crônicas virais e autoimunes, além das desordens metabólicas, vasculares ou biliares.<sup>2</sup> A história natural da cirrose é caracterizada por uma fase assintomática, denominada compensada, normalmente sucedida por um estadió avançado que, por sua vez é representado pelo surgimento das complicações da cirrose. Esta fase, conhecida como descompensada, está associada a um prognóstico ruim, com sobrevida mediana de aproximadamente dois anos.<sup>3</sup>

As infecções bacterianas são frequentes nos pacientes portadores de cirrose hepática, principalmente na fase descompensada.<sup>4</sup> Esta complicação quadruplica o risco de mortalidade, sendo que 30% desses pacientes que adquirem infecção bacteriana morrem dentro de um mês.<sup>5</sup> A maior prevalência de infecção entre os pacientes com grau avançado de disfunção hepática tem como fator contribuinte a presença de anormalidades no sistema imune associado ao aumento da translocação bacteriana.<sup>6</sup> Além da deficiência da capacidade fagocítica, a diminuição da atividade de opsonização também tem sido postulada como mediadora desta disfunção imune<sup>7</sup>. A combinação da redução da síntese hepática e o aumento do consumo de complemento provocado por sua ativação exacerbada são prováveis causas do prejuízo da opsonização.<sup>8</sup> Esta ativação parece ser provocada pelo aumento de endotoxinas provenientes do intestino.<sup>9</sup>

O diagnóstico de infecção nos portadores de hepatopatias crônicas proporciona um impacto negativo considerável durante a internação hospitalar, já que é a responsável por aproximadamente 30% das mortes neste grupo de pacientes.<sup>10</sup> Os achados clínicos e laboratoriais usuais de infecção, como a febre e a leucocitose podem estar ausentes.<sup>11</sup> Além disso, as culturas bacterianas necessitam 24 a 48 horas para a definição dos seus resultados, postergando o diagnóstico e o tratamento adequado.<sup>12</sup> Portanto, outros parâmetros clínicos e laboratoriais são necessários para a identificação precoce de infecção neste grupo de pacientes.

Assim, biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) têm auxiliado no diagnóstico diferencial nos pacientes com suspeita de infecção.<sup>13-15</sup> Sabe-se que a PCR aumenta rapidamente em resposta a processos inflamatórios não específicos, sendo produzida predominantemente pelos hepatócitos.<sup>16,17</sup> Dessa maneira, a sua interpretação poderia estar equivocada quando utilizada em pacientes com disfunção hepática que são admitidos com quadros infecciosos.<sup>18,19</sup> Apesar disso, estudos demonstraram que a PCR é um marcador confiável para o diagnóstico diferencial de infecção bacteriana nos pacientes portadores de hepatopatia crônica.<sup>20-22</sup>

De forma semelhante à PCR, a PCT é produzida principalmente pelo fígado em situações clínicas que levam à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).<sup>23,24</sup> Durante a infecção, PCT é um ótimo marcador na diferenciação entre infecção bacteriana de infecção viral ou inflamação de origem não infecciosa.<sup>25</sup> No entanto, sua concentração pode estar elevada em condições não relacionadas à infecção, como por exemplo, traumatismos, cirurgias de grande porte, queimaduras e choque cardiogênico.<sup>26,27</sup>

A elevada frequência de infecção como causa da internação hospitalar de pacientes com cirrose hepática descompensada justifica a busca por biomarcadores que possam favorecer seu diagnóstico precoce, viabilizando seu tratamento adequado. Além disso, há a possibilidade desses testes laboratoriais servirem também como potenciais marcadores preditivos de mortalidade, tornando-se ferramentas importantes durante a admissão e a internação hospitalar nesta população. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da PCR e da PCT como marcadores de infecção na admissão hospitalar de pacientes com cirrose hepática descompensada e como preditores de mortalidade no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão.

## 2. MÉTODOS

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, que incluiu todos os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática descompensada, admitidos no serviço de emergência do Hospital Universitário Polydoro Ernani São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC, no período de dezembro de 2010 a novembro de 2011. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (ANEXO A) e encontra-se protocolado sob o número 1822/2011.

Na admissão hospitalar, os indivíduos que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) responderam um questionário que foi aplicado por um dos pesquisadores (APÊNDICE B).

A avaliação da mortalidade no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão hospitalar foi realizada quando os pacientes receberam alta hospitalar por meio de contato telefônico.

### 2.2 SUJEITOS

Todos os indivíduos com hepatopatia crônica descompensada maiores de 18 anos foram incluídos no estudo. O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido por meio de análise histológica, quando disponível, ou pela combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem.

Foram excluídos os pacientes internados para a realização de procedimentos eletivos e aqueles indivíduos que receberam antibiótico num período maior que 12 horas antes da coleta dos exames laboratoriais.

Para fins de análise, os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático durante o acompanhamento foram incluídos no grupo de óbitos.

### 2.3 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETAS DE DADOS

Os pacientes foram avaliados nas primeiras 12 horas de internação por um dos pesquisadores envolvidos, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, gênero, raça, etilismo atual,

uso de drogas ilícitas, doenças associadas, uso de antibiótico profilático, etiologia da cirrose, descompensação prévia e atual. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial no momento da admissão, sendo considerados para o estudo: leucócitos totais, neutrófilos, sódio, creatinina, albumina, bilirrubina total, relação normatizada internacional (RNI), PCR. Uma alíquota de soro das amostras coletadas no momento da internação foi estocada a

-20° C para dosagem da PCT que foi realizada ao final da coleta dos dados.

Os indivíduos com suspeita de infecção na admissão hospitalar foram submetidos à investigação clínica para confirmação deste diagnóstico, bem como para definir o foco primário. Análise retrospectiva do prontuário médico também foi realizada em todos os pacientes do estudo para avaliar a presença de infecção.

Os critérios utilizados para o diagnóstico de infecção (pneumonia, infecção de pele, infecção do trato urinário e gastroenterite) seguiram a definição do “*Center for Diseases Control*” (CDC).<sup>28</sup> (ANEXO B) O diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi realizado quando a contagem de neutrófilos do líquido ascítico foi maior ou igual a 250 neutrófilos por mm<sup>3</sup>, independentemente da cultura negativa, e na ausência de foco infeccioso intra-abdominal.<sup>29</sup> Considerou-se bacterascite quando a contagem de neutrófilos do líquido ascítico foi inferior que 250 células por mm<sup>3</sup>, porém com cultura positiva.<sup>29</sup>

O diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) assim como o de sepse foi estabelecido a partir da definição da “*American College of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine*” (ACCP/SCCM) e foram baseados nos critérios diagnósticos do comitê da Conferência de Consenso de 1992.<sup>30</sup> (ANEXO C)

A encefalopatia hepática foi graduada de acordo com os critérios de West-Haven.<sup>31</sup> (ANEXO D) A gravidade da doença hepática na admissão foi estimada através da classificação de Child-Pugh<sup>32</sup> (ANEXO E) e do modelo MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*),<sup>33</sup> (ANEXO F) calculados com base nos exames laboratoriais do dia da admissão.

## 2.4 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA C REATIVA E DA PROCALCITONINA

A dosagem da PCR e da PCT foi realizada em amostras coletadas na admissão hospitalar. Utilizou-se a técnica de imunonefelometria para avaliar as concentrações séricas da PCR, com o reagente CardioPhase<sup>®</sup> hsCRP e o equipamento Siemens BNII. Essa metodologia tem sensibilidade analítica de 0,175 mg/L.

A análise quantitativa da PCT foi realizada em um laboratório privado e sua concentração foi determinada por meio da técnica de imunoenquimioluminescência. Realizou-se a análise utilizando o equipamento Siemens Advia Centaur XP e o reagente ADVIA Centaur BRAHMS PCT. Os limites de quantificação desta técnica são de 0,02 ng/ml a 75 ng/ml.

## 2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi efetuado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. As variáveis contínuas foram comparadas por meio dos testes t de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. A acurácia diagnóstica dos marcadores de fase aguda foi analisada através de curvas ROC (receiver operating characteristics) e através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para os pontos de corte escolhidos. Valores de  $p$  menor que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados são bi-caudais e foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).





### 3. RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA

Foram avaliadas todas as admissões hospitalares por cirrose hepática descompensada ocorridas no período entre dezembro de 2010 e novembro de 2011. Vinte delas foram excluídas do estudo tendo em vista que a coleta dos exames ocorreu 12 horas após o início da antibioticoterapia. Sendo assim, foram elegíveis para a pesquisa 64 pacientes, totalizando 81 internações.

As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes estudados estão descritas na Tabela 1. Para os pacientes que internaram mais de uma vez, foram utilizados os dados da primeira internação hospitalar. A média de idade foi de  $54,31 \pm 11,87$  anos, sendo a maioria do gênero masculino (68,8%) e da raça branca (87,5%). Consumo atual de álcool e história de uso de drogas ilícitas foi relatado por 46,9% e 6,5% dos pacientes, respectivamente. As principais causas de cirrose hepática foram vírus da hepatite C e álcool, presentes em 28 (43,8%) e 19 (29,7%) pacientes, respectivamente. Episódio prévio de descompensação da doença hepática foi referido por 37 (59,7%) pacientes, e dois (3,1%) faziam uso de antibiótico profilático.

#### 3.2 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE INFECÇÃO NA ADMISSÃO HOSPITALAR

Vinte e quatro pacientes (29,6%) apresentaram infecção e 13 (54,2%) deles sinais de sepse. As infecções mais frequentes foram peritonite bacteriana espontânea e infecção do trato urinário, em 10 (41,7%) e 4 (16,7%) admissões por descompensação da cirrose, respectivamente. Pneumonia e infecção de pele foram encontradas em outras 6 (25,0%) admissões. A tabela 2 descreve quais foram os focos de infecção encontrados no momento da admissão hospitalar. Infecção foi confirmada por cultura em 14 (58,3%) admissões, sendo que as bactérias isoladas mais frequentes foram *Escherichia coli* e *Enterococcus sp.* (Tabela 3).

**Tabela 1.** Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com cirrose hepática descompensada\*

Variáveis	Pacientes incluídos (n = 64)
Idade (anos); média ± DP (mediana)	54,31 ± 11,87 (55,0)
Sexo masculino, n (%)	44 (68,8)
Raça branca, n (%)	56 (87,5)
Etilismo atual <sup>†</sup> n (%)	30 (46,9)
Causa da cirrose, n (%)	
Hepatite C	28 (43,8)
Hepatite B	4 (6,3)
Álcool	19 (29,7)
Hepatite auto-imune	1 (1,6)
Outros	12 (18,8)
Descompensação hepática prévia, n	37 (57,8)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (25)
Infecção pelo HIV, n (%)	1 (1,6)
Uso de antibiótico profilático, n (%)	2 (3,1)
Uso de drogas ilícitas, n (%)	4 (6,25)

DP = desvio-padrão. HIV = Vírus da imunodeficiência humana. \* Para os pacientes que internaram mais de uma vez, foram utilizados somente os dados da primeira internação hospitalar. <sup>†</sup> Consumo diário de > 20 gramas de álcool no último mês antes da admissão hospitalar.

A tabela 4 exhibe a comparação entre o grupo de pacientes infectados e não infectados. A mediana da idade foi semelhante entre os grupos. Por outro lado, os pacientes infectados apresentavam valores significativamente maiores no escore MELD e maior proporção de indivíduos classificados como classe C de Child-Pugh. Quanto às manifestações clínicas da cirrose hepática descompensada, não houve diferença na presença de encefalopatia hepática ( $p = 0,306$ ) ou de

hemorragia digestiva alta ( $p = 0,943$ ), enquanto a ascite e SIRS foram mais frequentes nos pacientes infectados ( $p = 0,004$  e  $p = 0,019$ , respectivamente).

Os resultados dos exames laboratoriais observados nos pacientes cirróticos são mostrados na tabela 4. Quanto às medianas dos valores de leucócitos totais e neutrófilos, foram significativamente maiores nos pacientes com infecção ( $p = 0,049$  e  $p = 0,016$ , respectivamente). O valor da mediana da creatinina e da RNI foi maior nos pacientes com infecção ( $p = 0,003$  e  $p = 0,004$ , respectivamente). A média das concentrações séricas de albumina foram mais baixas nos pacientes infectados ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença nas concentrações séricas de sódio ( $p = 0,517$ ) e bilirrubinas totais ( $p = 0,132$ ) entre os grupos.

**Tabela 2.** Focos de infecção observados nos pacientes com cirrose hepática descompensada que foram admitidos na unidade de emergência hospitalar

<b>Focos de infecção</b>	<b>n (%)</b>
Peritonite bacteriana espontânea	10 (41,7%)
Infecção do trato urinário	4 (16,7%)
Pneumonia	3 (12,5%)
Infecção de pele	3 (12,5%)
Infecção sem foco identificado	2 (8,3%)
Gastroenterite	1 (4,2%)
Bacterascite	1 (4,2%)
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>

As medianas dos níveis séricos de PCR e PCT nos pacientes incluídos foram de 12,3 mg/L (média  $47,02 \pm 69,95$  mg/L) e 0,35 ng/ml (média  $2,93 \pm 7,16$ ). Foram observadas concentrações mais elevadas das medianas dos marcadores inflamatórios nos cirróticos infectados no momento da admissão hospitalar quando comparados aos demais (PCR mediana: 81,55 vs. 6,78 mg/L;  $p < 0,001$  e PCT mediana: 2,50 vs. 0,19 ng/ml;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 3.** Microorganismos isolados em 81 admissões hospitalares de pacientes com cirrose hepática descompensada

<b>Microorganismos*</b>	<b>n (%)</b>
<i>Escherichia coli</i>	5 (25)
<i>Enterococcus sp.</i>	5 (25)
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	3 (15)
<i>Staphylococcus sp.</i>	3 (15)
<i>Streptococcus sp.</i>	3 (15)
<i>Morganella morganii</i>	1 (5)
<b>Total</b>	<b>20 (100)</b>

\*5 pacientes apresentavam mais de um microorganismo na mesma cultura

**Tabela 4.** Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção na admissão

Variáveis	Ausência de infecção (n = 57)	Presença de infecção (n = 24)	<i>p</i>
Média de idade (anos) ± DP	54,58 ± 11,93	54,17 ± 13,28	0,891
Ascite, n (%)	23 (40,4)	18 (75)	<b>0,004</b>
Encefalopatia, n (%)	31 (54,4)	16 (66,7)	0,306
HDA, n (%)	28 (49,1)	12 (50,0)	0,943
Classificação Child-Pugh, n (%)			<b>0,027</b>
A	9 (15,8%)	0 (0)	
B	28 (49,1)	9 (37,5)	
C	20 (35,1)	15 (62,5)	<b>0,023</b>
MELD, média ± DP	14,74 ± 5,99	20,29 ± 6,25	<b>&lt;0,001</b>
SIRS, n (%)	15 (28,6)	13 (54,2)	<b>0,019</b>
T <sub>ax</sub> >38,0°C ou <36,0°C, n (%)	11(19,6)	4 (16,7)	1,00
Leucócitos totais (mm <sup>3</sup> ), mediana	7.035	10.040	<b>0,049</b>
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> ), mediana	4.343	8.112	<b>0,016</b>
Sódio (mEq/L), média ± DP	134,64 ± 4,81	133,87 ± 4,77	0,517
Creatinina (mg/dL), mediana	1,00	1,70	<b>0,003</b>
RNI, mediana	1,38	1,53	<b>0,004</b>
Albumina (g/dL), média ± DP	2,54 ± 0,64	1,87 ± 0,39	<b>&lt; 0,001</b>
Bilirrubina total (mg/dL), mediana	1,66	2,80	0,132
PCR (mg/l), mediana	6,78	81,55	<b>&lt; 0,001</b>
PCT (ng/ml) mediana	0,19	2,50	<b>&lt; 0,001</b>

DP = Desvio padrão. HDA = hemorragia digestiva alta. MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*. SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica. RNI = relação normatizada internacional. PCR = proteína C reativa. PCT = procalcitonina. T<sub>ax</sub> = temperatura axilar.

### 3.3 EFETIVIDADE DA PROTEÍNA C REATIVA E DA PROCALCITONINA NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO NA ADMISSÃO HOSPITALAR

A efetividade das concentrações séricas da PCR e da PCT no diagnóstico de infecção foi avaliada por curva ROC. Todas as internações foram incluídas para a análise da acurácia da PCT, em contrapartida, para a análise da PCR, foi possível incluir 75 admissões, tendo em vista que em 6 casos, a coleta deste marcador não foi realizada no momento da admissão. A figura 1 mostra a acurácia dos dois marcadores. As áreas sob a curva ROC da PCR e da PCT para o diagnóstico de infecção foram  $0,835 \pm 0,052$  e  $0,856 \pm 0,047$ , respectivamente.

Três pontos de corte foram utilizados para análise e obtenção da acurácia diagnóstica da PCR, de acordo com a curva ROC (tabela 5). Quando foi estabelecido o valor de 5 mg/L como ponto de corte no diagnóstico de infecção, encontrou-se acurácia de 53% com sensibilidade de 96% e especificidade de 36%. A utilização do ponto de corte de 10 mg/L apresentou acurácia de 69%, com sensibilidade e especificidade de 86% e 62%, respectivamente. A acurácia, sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 81%, 82% e 81% quando se utilizou o valor de 29,5 mg/L.

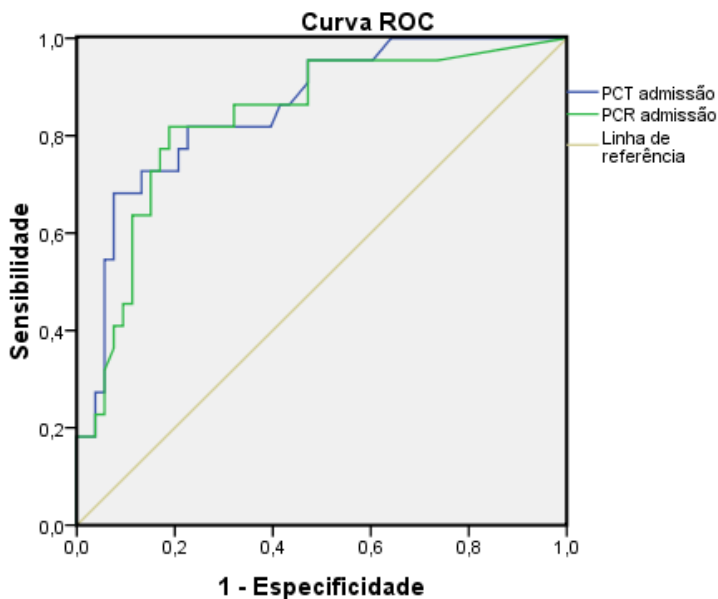
De forma semelhante, três pontos de corte da PCT foram utilizados na avaliação da efetividade no diagnóstico de infecção (tabela 5). Valor de corte de 0,10 ng/ml apresentou acurácia de 57%, sensibilidade de 96% e especificidade de 40%. Quando se avaliou o nível de 0,5 ng/ml, evidenciou uma acurácia de 78%, com sensibilidade e especificidade de 75% e 79%, respectivamente. Ponto de corte de 1,1 ng/ml mostrou acurácia de 83%, sensibilidade de 67% e especificidade de 90%.

### 3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE A PROTEÍNA C REATIVA E A PROCALCITONINA COM A MORTALIDADE EM SETE DIAS E TRÊS MESES APÓS A ADMISSÃO HOSPITALAR

Com relação às concentrações da PCR e a classificação de Child-Pugh, o estudo demonstrou tendência de aumento no valor da mediana da PCR quando foram comparadas a combinação das classes A e B com a classe C (8,6 mg/L vs. 29,5 mg/L  $p = 0,084$ ). Por outro lado,

a mediana das concentrações da PCT foi significativamente maior ( $p = 0,002$ ) no grupo Child C (0,57 ng/ml) do que no grupo combinado Child

A + B (0,19 ng/ml). Valores de mediana da PCR e da PCT também foram relacionadas com o escore MELD. Pacientes com pontuação MELD  $< 15$  evidenciaram menores concentrações da PCR com mediana de 6,6 mg/L, enquanto o grupo com escore MELD  $\geq 15$  apresentou mediana de 41,1 ( $p = 0,002$ ). Observaram-se resultados semelhantes quando foram comparadas as medianas da PCT. O grupo com MELD  $< 15$  apresentou mediana de 0,17, já o valor de 0,89 foi encontrado no grupo com MELD  $\geq 15$  ( $p < 0,001$ ).



**Figura 1.** Curvas ROC da proteína C reativa (PCR) e da procalcitonina (PCT) para o diagnóstico de infecção na admissão hospitalar. A área sob a curva representa o poder dos testes.

**Tabela 5.** Efetividade dos pontos de corte da proteína C reativa e da procalcitonina no diagnóstico de infecção durante a admissão hospitalar

	<b>Pontos de corte</b>	<b>Acurácia (%)</b>	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
	<b>0,10</b>	<b>57</b>	<b>96</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>96</b>
<b>PCT</b>	<b>0,50</b>	<b>78</b>	<b>75</b>	<b>79</b>	<b>60</b>	<b>88</b>
	<b>1,10</b>	<b>83</b>	<b>67</b>	<b>90</b>	<b>73</b>	<b>86</b>
	<b>5,0</b>	<b>53</b>	<b>96</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>95</b>
<b>PCR</b>	<b>10.0</b>	<b>69</b>	<b>86</b>	<b>62</b>	<b>49</b>	<b>92</b>
	<b>29,6</b>	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>81</b>	<b>64</b>	<b>92</b>

PCT = Procalcitonina (ng/ml). PCR = Proteína C reativa (mg/L).

S = sensibilidade. E = especificidade. VPP = valor preditivo positivo. VPN = valor preditivo negativo.

Para a avaliação da mortalidade dos pacientes admitidos mais de uma vez, levou-se em consideração somente a última internação. Dez pacientes (15,6%) faleceram até o sétimo dia após a admissão hospitalar. Não foram observadas diferenças na proporção de indivíduos infectados quando os pacientes que morreram foram comparados aos que sobreviveram (20,0% vs. 27,3%,  $p = 1,00$ ). Quando avaliados após 90 dias da admissão, 22 indivíduos (34,9%) faleceram e um paciente foi excluído da análise devido à perda do acompanhamento. A proporção de infectados entre os que faleceram no acompanhamento de 90 dias após a admissão hospitalar foi numericamente superior quando comparada aos que sobreviveram, porém sem diferença estatística (36,4% vs. 19,0%  $p = 0,129$ ).



As dosagens da PCR e da PCT também foram relacionadas com o óbito no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão hospitalar (Tabela 6). Não foi observada diferença entre a mediana da PCR e o óbito no sétimo dia ( $p = 0,531$ ). No entanto, notou-se diferença significativa no valor da mediana da PCT quando relacionada ao óbito em sete dias (0,22 vs. 0,94  $p = 0,009$ ). Na comparação das medianas da PCR e da PCT com o óbito em três meses após a internação, evidenciou-se diferença com significância estatística para os dois marcadores (PCR 7,04 vs. 41,05  $p = 0,026$  e PCT 0,16 vs. 0,94  $p = 0,001$ ).

**Tabela 6.** Relação da proteína C reativa e da procalcitonina com o óbito no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão hospitalar

<b>Óbito 7 dias</b>			
<b>(n:10)</b>			
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b><i>p</i></b>
PCR mg/L (mediana)	9,0	33,15	0,531
PCT ng/ml (mediana)	0,22	0,94	<b>0,009</b>
<b>Óbito 3 meses*</b>			
<b>(n: 22)</b>			
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b><i>p</i></b>
PCR mg/L (mediana)	7,04	41,05	<b>0,026</b>
PCT, ng/ml (mediana)	0,16	0,94	<b>0,001</b>

Abreviações: PCR = proteína C reativa. PCT = procalcitonina.

\*Houve perda de contato com um paciente, no acompanhamento de 3 meses.



#### 4.DISSCUSSÃO

O diagnóstico de cirrose hepática representa impacto negativo considerável, aumentando o risco de sepse, falência respiratória aguda e morte durante a internação hospitalar.<sup>34</sup> Dessa maneira, diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para proporcionar um prognóstico mais favorável a estes indivíduos.<sup>35</sup>

Um estudo prospectivo multicêntrico avaliou mais de 400 admissões hospitalares de pacientes com cirrose hepática descompensada, encontrando uma prevalência de infecção de 34%, sendo que destes, 60% foi diagnosticada no momento da admissão hospitalar.<sup>36</sup> Esta porcentagem é similar ao resultado encontrado no nosso estudo que evidenciou uma prevalência de infecção bacteriana de 29,6% no momento da admissão hospitalar. Tandon e colaboradores observaram que a gravidade da doença hepática crônica, avaliada por meio das concentrações séricas de albumina e da classificação de Child-Pugh, é um preditor independente de infecção entre os cirróticos.<sup>10</sup> A associação entre infecção e a classificação C de Child-Pugh, score MELD elevado, baixas concentrações séricas de albumina e prolongamento do tempo de protrombina também foi observada no nosso estudo, indicando que a deterioração da função hepática possivelmente está relacionada à ocorrência de infecção.

A translocação bacteriana é comum em pacientes cirróticos com ascite.<sup>37</sup> Pacientes com hepatopatia crônica avançada, classe C de Child-Pugh, apresentam mais episódios de translocação bacteriana que os demais cirróticos.<sup>38</sup> Este distúrbio leva à ativação de monócitos e linfócitos e o aumento das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>39</sup> Portanto, episódios repetitivos de endotoxemia podem contribuir para o desequilíbrio do sistema circulatório e imune dos pacientes cirróticos com ascite.<sup>39</sup> Papp e colaboradores observaram uma prevalência maior de ascite entre os pacientes com hepatopatia crônica que estavam infectados do que naqueles cirróticos sem infecção.<sup>21</sup> No nosso trabalho, também se observou esta associação, sendo que os pacientes com ascite apresentaram mais infecção na admissão hospitalar do que os cirróticos sem ascite.

Estudos clínicos prévios, envolvendo um número variável de pacientes, encontraram resultados conflitantes quanto à análise da PCR como marcador de infecção nos pacientes cirróticos.<sup>20-22,40</sup> A acurácia

para o diagnóstico de infecção, avaliada através da área sob a curva ROC, variou de 0,79 a 0,93.<sup>20-22,40</sup> Le Moine e colaboradores estudaram prospectivamente 57 pacientes com cirrose hepática descompensada, e concluíram que a PCR tem valor limitado no diagnóstico de infecção neste grupo de pacientes.<sup>18</sup> Já outro estudo que utilizou o valor de corte de 5 mg/L, na avaliação prospectiva de infecção em indivíduos cirróticos, encontrou uma área sob a curva ROC de 0,641.<sup>41</sup> Um fato interessante observado nestes estudos descritos acima, foi a diferença nos pontos de corte utilizados para identificação de infecção, sendo encontrado valores de 9,2 mg/L até 80 mg/L. Esta grande variação nos pontos de corte pode ser explicada pela diferença na gravidade dos episódios de infecção entre os estudos, além do pequeno número de indivíduos estudados. Em um estudo transversal que avaliou 98 pacientes com cirrose hepática admitidos numa unidade de emergência, sugeriu que o ponto de corte de 24,7 mg/dl é o melhor valor para auxiliar no diagnóstico de bacteremia e sepse neste grupo de indivíduos.<sup>21</sup> Este ponto de corte apresentou uma acurácia para o diagnóstico de sepse de 81%, quando avaliado através da curva ROC. No nosso estudo, concentrações da PCR foram superiores entre os pacientes infectados em comparação aos não infectados, sendo que o valor 29,5 mg/L foi o melhor ponto de corte avaliado através do emprego da curva ROC. Neste valor, a acurácia para o diagnóstico de infecção foi de 81% com sensibilidade e especificidade acima de 80%. Papp e colaboradores avaliaram prospectivamente 368 pacientes com cirrose hepática admitidos em uma unidade hospitalar.<sup>21</sup> Estes autores observaram que o valor da PCR de 9,2 mg/L é o melhor ponto de corte para o diagnóstico de infecção, com uma acurácia de 93%. Deve-se considerar que 25% dos pacientes deste estudo apresentavam infecções leves e localizadas, principalmente do trato urinário.<sup>21</sup> Em nosso estudo, utilizando o ponto de corte da PCR de 10 mg/L, notou-se diminuição considerável da acurácia e da especificidade. Um dos fatores que pode ter influenciado a piora da acurácia diagnóstica neste valor de corte foi a presença de quadros infecciosos graves, já que mais da metade dos pacientes cirróticos admitidos com infecção apresentavam sinais de sepse.

A PCT possui uma propriedade farmacocinética favorável. O rápido pico plasmático (em torno de 6 horas) após a endotoxemia<sup>42</sup> favorece o diagnóstico precoce de infecção bacteriana, auxiliando a abordagem diagnóstica e o adequado tratamento dos pacientes com

hepatopatia crônica descompensada. Postula-se que o fígado seja a principal fonte de PCT durante os episódios infecciosos.<sup>23,24</sup> Bota e colaboradores avaliaram prospectivamente 864 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva, sendo que destes, 79 indivíduos eram portadores de cirrose hepática. Não foi encontrada diferença entre as concentrações da PCR e da PCT entre pacientes com ou sem cirrose hepática, sugerindo que, embora o fígado seja considerado o principal produtor destes biomarcadores inflamatórios, as concentrações séricas não estão suprimidas nos pacientes com insuficiência hepática crônica.<sup>41</sup>

Há poucos estudos avaliando a acurácia diagnóstica da PCT em pacientes com doença hepática crônica, porém os resultados encontrados foram favoráveis.<sup>20-21,40-41,43-45</sup> Nestes estudos, a área sob a curva ROC variou entre 0,68 e 0,98. Connert e colaboradores avaliaram prospectivamente 127 pacientes com cirrose hepática com ou sem quadro de descompensação.<sup>43</sup> O ponto de corte de 0,58 ng/ml foi considerado o melhor valor para o diagnóstico diferencial de infecção nos pacientes descompensados.<sup>43</sup> No estudo de Elefsiniotis e colaboradores, a PCT foi dosada em 106 pacientes internados com doença hepática aguda ou crônica, sendo que o ponto de corte de 0,5 ng/ml apresentou a melhor acurácia no diagnóstico de infecção bacteriana.<sup>44</sup> No entanto, 46% dos pacientes não infectados com hepatite alcoólica e cirrose sobreposta, assim como 30% dos pacientes não infectados com hepatite aguda viral, especialmente naqueles com cirrose ou fibrose significativa, apresentaram elevações leves da PCT. Os autores concluíram que é necessário empregar um valor de corte maior que 0,5 ng/ml no diagnóstico diferencial de infecção nestes grupos de indivíduos com doença hepática. Neste presente estudo, as concentrações séricas da PCT foram significativamente mais elevadas nos pacientes infectados, mostrando-se efetivas no diagnóstico de infecção, com uma área sob a curva ROC de 0,86. Quando foi utilizado o ponto de corte de 0,5 ng/ml, a acurácia foi de 78%. No entanto, aumentando o limite de corte para 1,1 ng/ml, percebeu-se uma superioridade no desempenho diagnóstico, com um aumento considerável da especificidade. Um dos fatores que pode ter influenciado para a melhoria da efetividade diagnóstica com o aumento do ponto de corte no presente trabalho, foi a piora da função renal entre os pacientes com cirrose hepática e infecção. Os cirróticos infectados apresentavam concentrações séricas significativamente mais elevadas de creatinina do que os não infectados, com uma mediana de 1,7 mg/dl. A

infecção provoca uma resposta inflamatória sistêmica com aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias e consequente produção de mediadores vasoativos que podem piorar a função circulatória e causar falência renal.<sup>46</sup> Amour e colaboradores investigaram a relação entre a acurácia das concentrações da PCT no diagnóstico de infecção pós-operatória e a função renal.<sup>47</sup> Os autores observaram que a função renal influenciou significativamente as concentrações séricas da PCT. O ponto de corte para o diagnóstico de infecção foi maior naqueles pacientes com disfunção renal, sendo que o seu desempenho diagnóstico foi significativamente melhor quando o limiar foi ajustado de acordo com a função renal. Diante desta variabilidade no ponto de corte da PCT para o diagnóstico diferencial de infecção, estudos prospectivos são necessários para avaliar quais são os melhores valores de referência para a confirmação de infecção em pacientes com hepatopatia crônica.

Na presente pesquisa, observou-se relação entre as concentrações da PCR e da PCT e a gravidade da hepatopatia crônica. Os dados mostraram que os indivíduos com quadro avançado de disfunção hepática (classe C de Child-Pugh) apresentavam medianas mais elevadas dessas proteínas de fase aguda do que o restante do grupo (Child-Pugh A e B). Postula-se que a hepatopatia avançada predisponha o supercrescimento bacteriano, alteração da permeabilidade intestinal e a translocação de bactérias e endotoxinas provenientes do intestino.<sup>6</sup> Esta última alteração leva à ativação de monócitos e linfócitos com consequente aumento das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o TNF $\alpha$ .<sup>39</sup> Ambas estão envolvidas no início da resposta inflamatória de fase aguda nos humanos.<sup>48</sup> Dessa maneira, bacteremia transitória provavelmente resultaria em concentrações séricas elevadas de PCT nos pacientes com hepatopatia crônica.<sup>44</sup> A relação do aumento da PCR com o avanço da gravidade da hepatopatia crônica, sugerindo a presença de translocação bacteriana foi descrita por Papp e colaboradores, em 2011.<sup>21</sup> No entanto, estudos prospectivos futuros necessitam ser realizados para confirmar a relação das concentrações da PCR e da PCT com a gravidade da hepatopatia crônica, encontrada no presente estudo.

Não foi observada diferença na prevalência de mortalidade no sétimo dia e no terceiro mês após a admissão hospitalar entre os cirróticos infectados e não infectados no presente estudo. Sabe-se que a infecção provoca uma piora considerável no prognóstico dos pacientes com hepatopatia crônica.<sup>49</sup> No entanto, a pequena amostra no presente

estudo pôde ter contribuído para a semelhança desses resultados entre os grupos.

Neste trabalho, as medianas da PCR e da PCT foram maiores entre os pacientes que morreram quando comparadas com a mediana dos sobreviventes após o acompanhamento de três meses. Papp e colaboradores analisaram a relação das concentrações das proteínas de fase aguda com a presença de infecção durante o acompanhamento de um ano.<sup>21</sup> Estes autores observaram que os pacientes não infectados com concentrações basais de PCR > 10 mg/L apresentaram taxas de infecção significativamente maiores no período de três meses quando comparados aos pacientes com níveis basais < 10 mg/L ( $p = 0,003$ ), sugerindo que a PCR é um marcador útil em prever a chance de ocorrência de infecção bacteriana nos pacientes sem processos infecciosos no momento da avaliação inicial. Connert e colaboradores encontraram associação entre concentrações de PCT maiores de 0,58 ng/ml ( $p < 0,001$ ) e mortalidade no acompanhamento de dois meses.<sup>43</sup> Um estudo retrospectivo incluindo 202 cirróticos avaliou os níveis da PCR da admissão e não observou a sua relação com a mortalidade em 30 dias, no entanto a redução desses níveis nos dias quatro ou cinco pós-admissão mostrou ter associação com o aumento da sobrevida destes pacientes<sup>50</sup>. A cinética da PCT também foi avaliada em outros estudos.<sup>51,52</sup> O declínio das concentrações da PCT durante as primeiras 72 horas no acompanhamento de pacientes criticamente enfermos mostrou ser um preditor de sobrevida mais eficaz do que as concentrações iniciais.<sup>52</sup> Jensen e colaboradores encontraram resultados semelhantes em pacientes internados em unidade de terapia intensiva.<sup>53</sup> Além das concentrações iniciais elevadas deste biomarcador, o aumento da PCT durante a internação foram preditores independentes de mortalidade em 90 dias após a admissão na unidade de terapia intensiva. Diante do exposto acima, parece que a cinética das concentrações de PCR e PCT durante o tratamento de infecção bacteriana é útil em prever o risco de mortalidade. No presente estudo, a avaliação da cinética da PCR e da PCT não foram realizadas, dessa maneira, não foi possível confirmar os dados apresentados pelos estudos descritos acima.

O presente estudo foi realizado em uma unidade de emergência, sendo que os dados dos pacientes que foram analisados simulam a situação real dos indivíduos infectados com cirrose hepática descompensada. Além disso, os quadros infecciosos encontrados em

alguns dos indivíduos no presente estudo proporcionaram valores de pontos de corte mais fidedigno da PCR e da PCT para o diagnóstico de infecção quando comparados aos pontos de corte encontrados por estudos realizados em unidades ambulatoriais.<sup>21-22, 43</sup>

Algumas limitações do presente estudo merecem ser abordadas. O número relativamente pequeno de pacientes e a inclusão dos indivíduos que foram readmitidos devido à descompensação hepática após terem recebido alta hospitalar, podem permitir a ocorrência de vieses de seleção, prejudicando a interpretação dos resultados. No entanto, o número de pacientes incluídos na maioria dos estudos que avaliaram marcadores inflamatórios para o diagnóstico de infecção nos pacientes portadores de cirrose hepática, foi semelhante ao número da nossa amostra. Ainda assim, é necessária validação externa dos resultados aqui apresentados através de estudos prospectivos com maior número de pacientes, especialmente no que diz respeito aos pontos de corte dos marcadores de fase aguda. Outra limitação está no fato de que trabalho foi realizado em uma unidade de emergência, sem padronização para o diagnóstico de infecção no momento da admissão hospitalar, o que pode ter proporcionado uma categorização equivocada entre os indivíduos do estudo. No entanto, a natureza prospectiva do presente estudo, com seguimento de todos os pacientes incluídos durante a admissão hospitalar e a análise do prontuário médico torna improvável esse viés.

Em conclusão, a PCR e a PCT apresentaram boa acurácia para o diagnóstico de infecção bacteriana em pacientes cirróticos admitidos por complicações da doença. Pontos de corte mais elevados que aqueles previamente sugeridos na literatura podem ser necessários, especialmente no contexto de pacientes admitidos em serviços de emergência nos quais quadros infecciosos mais graves e outras complicações clínicas podem estar associados ao aumento substancial dos níveis de marcadores de fase aguda. A associação entre maiores níveis de PCR e PCT e mortalidade a curto prazo sugerem potencial destes biomarcadores como preditores prognósticos nos portadores de cirrose hepática.



## REFERÊNCIAS

1. Lefton, HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin N Am* 2009;93:787-99.
2. Iida VH, Silva TJA, Silva ASF, Silva LFF, Alves VAF. Hepatic cirrhosis: morphologic aspects related to its possible complications. A study focused on necropsies. *J Bras Patol Med Lab* 2005;41:29-36.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
4. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-48.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
6. Garcia-Tsao G. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):353-72.
7. Fierer J, Finley F. Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia Coli* in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1979;63:912-21.
8. Homann C, Varming K, Hogasen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997;40:544-9.
9. Code C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987;4:8-14.
10. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):26-42.
11. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987;28:623-41.

12. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010;41(3):173-77.
13. Liu K T, Lin TJ, Chan HM. Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency department. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:248-53.
14. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:1-6.
15. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, KhairkhanH, Ashtiani MH, Abedini M et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis* 2010;14(3):252-5.
16. Lipman J, Ho KM. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 234-41.
17. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966;123:365-78.
18. Le Moine O, Devière J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-24.
19. Park WB, Lee KD, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:227-30.
20. Li CH, Yang RB, Pang JHS. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011;18:122-6.
21. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012;32(4):603-611.
22. Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29(10):1538-42.
23. Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeister W. Procalcitonin following elective partial liver resection – origin from the liver?. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1162–7.

24. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19(2):187-90.
25. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
26. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1384-9.
27. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal* 2010;10:1941-6.
28. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infectious. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
29. Runyon B A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis : an update. *Hepatology* 2004;49(6):2087-107.
30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
31. Bajaj JA. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
32. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003(52):879-85.
33. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A Model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
34. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death. *Chest* 2003;114:1016-20.
35. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> meeting of the international ascites club. *Gut* 2005;54:718-25.

36. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
37. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:27-31.
38. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis *J Hepatol* 2001;34(1):32-7.
39. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-1.
40. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G et al. Serum and ascitis procalcitonina levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis:diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-8.
41. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincebt JL et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005;146:347-51.
42. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
43. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003;41:165-70.
44. Elefsiniotis I S, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:525-30.
45. Schepis F, Bianchini M, Ferretti I, Marino M, Bonfreschi S, Dattomo G et al. Procalcitonin is the best diagnostic and prognostic marker of sepsis in decompensated cirrhotic patients. *J Hepatol* 2010;52:S59-182.
46. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.

47. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Critical Care Medicine* 2008;36(4):1147-54.

48. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27(5):1227-32.

49. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.

50. Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Joung MK, Chung DR, Peck KR et al. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia. *Korean J Intern Med* 2011;26(2):195-200.

51. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13(2):R38.

52. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14(6):R205.

53. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34(10):2596-602.



## ANEXOS

### ANEXO A - Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584 GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

PROCESSO: 1822 FR: 402205

**TÍTULO:** AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

**AUTOR:** Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Buzaglo Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Rousoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

\_\_\_\_\_  
Coordenador do CEPSH UFSC





## ANEXO B - Critérios diagnósticos de infecção conforme o “Center for Diseases Control”

As definições são baseadas em vários princípios importantes. A informação utilizada para determinar a presença de uma infecção envolve várias combinações de achados clínicos e resultados laboratoriais. A evidência clínica é baseada na observação direta do paciente ou na revisão do prontuário do mesmo. Evidência laboratorial de infecção leva em conta os resultados das culturas, teste com antígeno e detecção de anticorpos ou visualização microscópica do microorganismo. Outros dados complementares relevantes são os métodos diagnósticos de imagem, como a radiografia, exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada e ressonância magnética, além dos procedimentos endoscópicos, biópsias e punção aspirativa por agulha.

**Pneumonia:** utilizar qualquer um dos dois critérios:

1 - estertoração ou macicez à percussão no exame físico do tórax associado à qualquer um desses achados: início de escarro purulento ou mudança na sua característica; microorganismo isolado na hemocultura; isolamento de patógeno obtido através do aspirado endotraqueal, escovado brônquico ou biópsias

2 - radiografia de tórax mostrando novo infiltrado, cavitação ou efusão pleural associado à qualquer um desse achados: início de escarro purulento ou mudança na sua característica; microorganismo isolado na hemocultura; isolamento de patógeno obtido através do aspirado endotraqueal, escovado brônquico ou biópsias; isolamento de vírus ou detecção de antígeno viral na secreção respiratória; surgimento de IgM ou aumento de 4 vezes nos títulos séricos de IgG para patógenos específicos; evidência histopatológica de pneumonia.

**Infecção do trato urinário:** utilizar qualquer um dos dois critérios:

1 - um desses achados sem causa conhecida: febre  $> 38^{\circ}$  C, urgência, polaciúria, disúria ou dor suprapúbica associado à cultura de urina com  $\geq 10^5$  UFC/ml com duas ou menos espécies de microorganismos.

2 - dois dos seguintes achados: febre  $> 38^{\circ}$  C, urgência, polaciúria, disúria ou dor suprapúbica associado à qualquer uma dessas apresentações: esterase leucocitária ou nitrito positivo; piúria ( $\geq 10$  leucócitos/mm<sup>3</sup> ou  $\geq 3$  leucócitos por campo de grande aumento);

visualização de microorganismos na urina pela coloração de Gram; 2 culturas de urina positivas para o mesmo microorganismo (Gram negativa ou *Staphylococcus saprophyticus*) com  $\geq 10^2$  UFC/ml; urocultura com patógeno único com  $\leq 10^5$  UFC/ml em pacientes sendo tratados com antimicrobianos adequados; diagnóstico médico prévio de infecção.

**Infecção de pele:** utilizar qualquer um dos dois critérios:

1 - drenagem purulenta, pústulas, vesículas ou bolhas no local afetado.

2 – dois dos seguintes achados: dor localizada, edema, rubor ou calor associados à qualquer um dos seguintes: organismo isolado após aspiração ou drenagem da secreção local (se o organismo for da flora normal da pele, a cultura deve conter um único germe); hemocultura positiva; teste de antígeno positivo no sangue ou no tecido afetado; visualização de células gigantes multinucleadas no tecido afetado através do exame microscópico; surgimento de IgM ou aumento em 4 vezes nos títulos de IgG para patógenos específicos.

**Gastroenterite:** utilizar qualquer um dos dois critérios:

1 – diarreia de início agudo (consistência líquida por mais de 12 horas) com ou sem vômitos ou febre ( $> 38^\circ$  C) e nenhuma causa não infecciosa

2 – dois dos seguintes achados com nenhuma causa estabelecida: náuseas, vômitos, dor abdominal ou cefaléia e qualquer um dos seguintes: patógeno entérico isolado em cultura de fezes ou swab retal; patógeno entérico detectado em exame microscópico; detecção através de teste com antígeno ou detecção de anticorpos nas fezes ou sangue; pesquisa de toxina positivo; surgimento de IgM ou aumento em 4 vezes nos títulos de IgG para patógenos específicos.

## ANEXO C - Conceitos e definições da “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine”

Os conceitos descritos a seguir foram estabelecidos de acordo com a definição da “American College of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM) e baseados no Comitê da Conferência de Consenso de 1992.

**Infecção:** fenômeno patológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecido normalmente estéril do hospedeiro por germes patogênicos.

**Bacteremia:** presença de bactéria viável no sangue. Vírus, fungos, parasitas, e outros patógenos no sangue devem ser descritos de uma maneira similar (viremia, fungemia, parasitemia).

**Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS):** resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves. Esta resposta pode ocorrer na ausência de infecção, como por exemplo, em pacientes com traumatismos, queimaduras e pancreatites.

Clinicamente a SIRS é manifestada por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura axilar  $> 38^{\circ} \text{C}$  ou  $< 36^{\circ} \text{C}$
- Frequência cardíaca  $> 90$  bpm
- Frequência respiratória  $> 20$  mpm ou  $\text{PCO}_2 < 32$  mmHg
- Contagem de leucócitos  $> 12.000$  células/ $\text{mm}^3$ ,  $< 400$  células/ $\text{mm}^3$ , ou  $> 10\%$  de formas jovens

**Sepse:** resposta sistêmica à infecção que se manifesta através dos critérios da SIRS.

**Sepse grave:** sepsis associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades perfusionais que podem incluir, mas não são limitadas à acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental.



ANEXO D – Graduação da encefalopatia hepática conforme os critérios de West-Haven

<b>Estágio</b>	<b>Crítérios de West Haven</b>
<b>0</b>	Nenhuma anormalidade detectada
<b>1</b>	Falta de atenção leve Euforia ou ansiedade Diminuição do tempo de atenção Desempenho de adição prejudicado
<b>2</b>	Letargia ou apatia Desorientação leve no tempo e espaço Mudanças súbitas de personalidade e comportamento inadequado Desempenho de subtração prejudicado
<b>3</b>	Sonolência mais importante, porém responsiva aos estímulos verbais Importante confusão e desorientação
<b>4</b>	Coma



## ANEXO E – Classificação de Child-Pugh

<b>Critério</b>	<b>1 ponto</b>	<b>2 pontos</b>	<b>3 pontos</b>
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
RNI	<1,7	1,71-2,20	>2,20
Ascite	Nenhuma	Leve	Intensa
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

Interpretação:

Classe A = 5 a 6 pontos

Classe B = 7 a 9 pontos

Classe C = 10 a 15 pontos





ANEXO F – Fórmula matemática para o cálculo do modelo MELD  
(*Model for End-Stage Liver Disease*)

**MELD (Model for End-Stage Liver Disease) =**

10 x (0,957 Log creatinina [mg/dl] + 0,378 Log



## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa: *Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada.* Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado.

Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) no primeiro dia da sua internação e 48 horas depois. Além disso, uma coleta de sangue será realizada por punção periférica na veia do antebraço também nestes dois momentos. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante a internação) e uma outra porção será armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}$  C para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo, que são: Anti-HEV IgG, procalcitonina, GST- $\alpha$ , neopítos da CK-18 e queratina 18 solúvel.

Não existem riscos importantes relacionados a tal procedimento, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local.

Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são o Dr. Marcelo Ronsoni, o Dr. Cesar Lazzarotto e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: [cesarlazzarotto@ig.com.br](mailto:cesarlazzarotto@ig.com.br) ou [marceloronsoni@terra.com.br](mailto:marceloronsoni@terra.com.br). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; Pró-

Reitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

**Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada”**.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome do participante	Assinatura	Data
Ou		

---

Responsável legal	Assinatura	Data
-------------------	------------	------

---

Responsável pelo estudo	Assinatura	Data
-------------------------	------------	------



APÊNDICE B - Questionário de avaliação dos cirróticos  
descompensados na admissão hospitalar

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM  
PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

Ficha admissão

Dados identificação:

<b>Nome:</b>		<b>Num Emerg:</b>	
<b>Data internação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____		<b>Data avaliação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____	
<b>Registro:</b>	<b>Nasc:</b> ____/____/____	<b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<b>Raça:</b> <input type="checkbox"/> Br <input type="checkbox"/> Negr <input type="checkbox"/> Pard <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Verm
<b>Telefone1:</b> (____) _____		<b>Telefone2:</b> (____) _____	
<b>Profissão:</b>		<b>Estado civil:</b> <input type="checkbox"/> Solt <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Amaziado <input type="checkbox"/> Viúvo	

Dados da doença de base:

<b>Causa da cirrose:</b> <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> Álcool <input type="checkbox"/> HAI <input type="checkbox"/> CBP <input type="checkbox"/> CEP <input type="checkbox"/> Hemocr <input type="checkbox"/> NASH <input type="checkbox"/> Criptogênica <input type="checkbox"/> Outra: _____	
<b>Já fez biópsia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Onde _____ Ano _____	<b>Paciente da gastro HU:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Médico
<b>Diagnóstico da cirrose (hipertensão portal = varizes esôfago/gástricas ou ascite com GASA <math>\geq</math> 1,1 ou USG Doppler sugestivo):</b> <input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + exame imagem <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + estigmas clínicos <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + laboratório <input type="checkbox"/> Outro _____	
<b>Descompensações anteriores:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Encefalopatia	<b>Data primeira descompensação (mês e ano):</b> ____/____

## Antecedentes:

<b>Comorbidades:</b> <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Pneumo: _____ <input type="checkbox"/> Cardio: _____ <input type="checkbox"/> Gastro: _____ <input type="checkbox"/> Nefro: _____ <input type="checkbox"/> Endocrino: _____ <input type="checkbox"/> Reumato: _____ <input type="checkbox"/> Psiquiatria: _____ <input type="checkbox"/> Infecto: _____ <input type="checkbox"/> Outras _____	
<b>Medicações:</b> <input type="checkbox"/> Propranolol _____mg/d <input type="checkbox"/> Espironolactona _____mg/d <input type="checkbox"/> Furosemida _____mg/d <input type="checkbox"/> Lactulose _____mL/d <input type="checkbox"/> Outras: _____	
<b>Cirurgias:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <b>Quais/a</b> _____	
<b>Tabagismo:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Anos/maço _____	<b>Etilismo atual:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim __g/dia <b>Etilismo prévio:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim __g/dia Ano início: _____ Ano final: _____
<b>Uso drogas atual:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais ? _____ <b>Uso drogas prévio:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais ? _____	

## Descompensação atual:

<b>Motivo internação:</b> <input type="checkbox"/> Descompensação da cirrose <input type="checkbox"/> Realização de exame <input type="checkbox"/> Outro _____
<b>Descompensações atuais(marcar mais de uma s/n):</b> <input type="checkbox"/> ascite <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> encefalopatia <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> SHR <input type="checkbox"/> icterícia
<b>Início dos sintomas (que motivaram internação):</b> ____/____/____

## Dados exame físico (exame físico realizado pelo PESQUISADOR)

<b>Peso:</b>	<b>Altura:</b>	<b>PAS:</b>	<b>PAD:</b>	<b>FC:</b>	<b>FR:</b>	<b>SatO2 e FiO2:</b>
<b>Temperatura:</b> °C		<b>Febre:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Hipotensão:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
<b>Icterícia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Eritema palmar:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Telangiectasias:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Ginecomastia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	



Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

<b>Início do aumento volume abdominal:</b> ____/____/____
<b>Gradação:</b> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Grau 1 (apenas USG) <input type="checkbox"/> Grau 2 (moderada não tensa) <input type="checkbox"/> Grau 3 (ascite importante/tensa)
<b>Paracentese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia ____/____/____ Volume: _____

Hemorragia digestiva alta (preencher se paciente com **HDA**)

<b>Início dos sintomas:</b> __/__/__	<b>Hematêmese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Melena:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Episódios ant:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<b>Instabilidade hemodinâmica:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Transusão:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> _____ Unidades Concentrado Hemáceas		
<b>EDA:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Fonte sangramento: <input type="checkbox"/> Varizes esôfago <input type="checkbox"/> Varizes gástricas <input type="checkbox"/> Gastropatia <input type="checkbox"/> Úlcera gástrica <input type="checkbox"/> Úlcera duodenal <input type="checkbox"/> outra _____			
<b>Tratamento endoscópico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> <input type="checkbox"/> Escleroterapia <input type="checkbox"/> Ligadura elástica <input type="checkbox"/> Cianocrilato <input type="checkbox"/> outro _____			

Encefalopatia hepática (preencher para **TODOS**)

<b>Critérios de West Haven:</b> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<b>Glasgow:</b> AO ____ RV ____ RM ____ Total: _____
<b>Fator precipitante:</b> <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Infecção sítio _____ <input type="checkbox"/> Constipação <input type="checkbox"/> Distúrbio hidroeletrólítico <input type="checkbox"/> Benzodiazepínicos <input type="checkbox"/> Diuréticos <input type="checkbox"/> Outra _____	

Infecção (preencher para **TODOS** na admissão)

<b>Infecção presente:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Tipo infecção:</b> <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> outro _____
<b>Confirmado com exame laboratorial:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Confirmado com cultura:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Germe _____

Prescrição atual (medicamentos **JÁ INICIADOS** no momento da avaliação)

<b>Octreotide:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____	<b>Antibiótico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual _____ Dose _____
<b>Espironolactona:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Furosemida:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Dose _____
<b>Lactulose:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Metronidazol:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____
<b>Neomicina:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Total volume (cristalóides/colóides) até o momento:</b> _____ mL
<b>Outras:</b>	

Laboratório (apenas exames **ADMISSÃO**)

SANGUE					
<b>Hb:</b>	<b>Ht:</b>	<b>Leuco:</b>	<b>Formas jovens (n):</b>		<b>Neutr (n) :</b>
<b>Linfócitos (n):</b>		<b>Monócitos (n):</b>	<b>Eosinof (n):</b>	<b>Basof (n):</b>	<b>Plaquetas:</b>
<b>Na:</b>		<b>K:</b>	<b>Ur:</b>	<b>Cr:</b>	<b>TP:</b>
<b>AP:</b>		<b>RNI:</b>	<b>TTPA (seg):</b>	<b>TTPA (rel):</b>	<b>Albumina:</b>
<b>Glicemia:</b>		<b>Insulina:</b>	<b>TSH:</b>	<b>T3:</b>	<b>T4L:</b>
<b>PCR:</b>		<b>Lactato:</b>	<b>AST:</b>	<b>ALT:</b>	<b>GGT:</b>
<b>FA:</b>		<b>BT:</b>	<b>BD:</b>	<b>IGF-I:</b>	<b>IGFBP3:</b>
<b>Procalcitonina :</b>					

LÍQUIDO ASCÍTICO				
<b>PT:</b>	<b>Alb:</b>	<b>pH:</b>	<b>DHL:</b>	<b>Gli:</b>

<b>ADA:</b>	<b>Citol total:</b>	<b>Hem:</b>	<b>PMN:</b>	<b>Linfo/mono:</b>
<b>URINA</b>				
<b>pH:</b>	<b>Leuco:</b>	<b>Hem:</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA</b> Ficha 7 dias				

Dados identificação:

<b>Nome:</b>	<b>Num Emerg:</b>
<b>Data internação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> ____	<b>Data avaliação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> ____

Dados da internação:

<b>Ainda internado:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Óbito	<b>Se óbito:</b> Data do óbito _____ Causa do óbito _____
---	---

**PREENCHER ABAIXO PARA OS PACIENTES QUE AINDA ESTÃO INTERNADOS**

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

<b>Gradação:</b> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Grau 1 (apenas USG) <input type="checkbox"/> Grau 2 (moderada não tensa) <input type="checkbox"/> Grau 3 (ascite importante/tensa)
<b>Paracentese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia ____/____/____ Volume: _____

Hemorragia digestiva alta (preencher se paciente com **HDA**)

<b>Início dos sintomas:</b> ____/____/____	<b>Hematêmese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Melena:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Episódios ant:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<b>Instabilidade hemodinâmica:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Transfusão:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim __ Unidades Concentrado Hemáceas		
<b>EDA:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Fonte sangramento: <input type="checkbox"/> Varizes esôfago <input type="checkbox"/>			

Varizes gástricas <input type="checkbox"/> Gastropatia <input type="checkbox"/> Úlcera gástrica <input type="checkbox"/> Úlcera duodenal <input type="checkbox"/> outra_____
<b>Tratamento endoscópico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> <input type="checkbox"/> Escleroterapia <input type="checkbox"/> Ligadura elástica <input type="checkbox"/> Cianocrilato <input type="checkbox"/> outro_

Encefalopatia hepática (preencher para **TODOS**)

<b>Critérios de West Haven:</b> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<b>Glasgow:</b> AO_____ RV____ RM_____ Total:____
<b>Fator precipitante:</b> <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Infecção sítio_____ <input type="checkbox"/> Constipação <input type="checkbox"/> Distúrbio hidroeletrólítico <input type="checkbox"/> Benzodiazepínicos <input type="checkbox"/> Diuréticos <input type="checkbox"/> Outra_____	

Infecção (preencher para **TODOS**)

<b>Infecção presente:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Tipo infecção:</b> <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> outro
<b>Confirmado com exame laboratorial:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Confirmado com cultura:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Germe _____
<b>Antibiótico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual:_____	

## APÊNDICE C - Artigo Científico (Versão Língua Inglesa)

**Manuscript title:**

ACUTE PHASE PROTEINS FOR THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTION AND PREDICTION OF MORTALITY IN ACUTE COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

**Authors:**

César Lazzarotto<sup>1</sup>, Marcelo Fernando Ronsoni<sup>1</sup>, Leonardo Fayad<sup>1</sup>, Christiane Lourenço Nogueira<sup>2</sup>, Maria Luiza Bazzo<sup>2</sup>, Janaína Luz Narciso-Schiavon<sup>1</sup>, Leonardo de Lucca Schiavon<sup>1</sup>, Esther Buzaglo Dantas-Corrêa<sup>1</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Federal University of Santa Catarina

<sup>2</sup>Department of Clinical Analysis, Federal University of Santa Catarina

**Key words:** C-Reactive Protein, procalcitonin, bacterial infections, prognosis, liver cirrhosis

**Potential conflict of interest:** nothing to report

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the *Laboratório Médico Santa Luzia* for the support in the determination in the serum procalcitonin levels.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Bacterial infection is a frequent complication in patients with decompensated liver cirrhosis, providing negative impact during follow-up of these individuals. **Objective:** To evaluate the effectiveness of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in diagnosing infection and to investigate the relationship between these inflammatory biomarkers with mortality after hospital admission. **Methods:** Prospective study that included consecutive patients with decompensated liver cirrhosis who had infection and serum CRP and PCT investigated at hospital admission. **Results:** A total of 64 patients and 81 hospitalizations were analyzed during the study. The mean age was  $54.31 \pm 11.87$  years with male predominance (68.8%). Serum concentrations of CRP and PCT were significantly higher in infected

patients (CRP median: 81.55 vs 6.78,  $p < 0.001$ , and PCT median: 2.50 vs 0.19,  $p < 0.001$ ). Areas under ROC curve of CRP and PCT for the diagnosis of infection were  $0.835 \pm 0.052$  and  $0.86 \pm 0.047$ , respectively. Patients who died until the third month after admission had CRP and PCT medians higher than survivors (PCR 7.04 vs 41.05  $p = 0.026$ , and PCT 0.16 vs 0.94  $p = 0.001$ ). **Conclusion:** CRP and PCT were reliable markers of infection in patients with decompensated liver cirrhosis. Higher values of CRP and PCT medians were found in patients who died, although there was no association between infection at hospital admission and mortality in seven days and three months.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial infections, acute-phase proteins

## INTRODUCTION

Bacterial infections are common in patients with liver cirrhosis, especially in the decompensated phase (1). This complication quadruplicates the mortality risk, with 30% of patients who acquire bacterial infection dying within a month (2). The higher prevalence of infection among patients with advanced degree of liver dysfunction has as contributing factor the presence of abnormalities in the immune system associated with increased bacterial translocation (3).

The diagnosis of infection in patients with chronic liver disease causes a significant negative impact during the hospital stay, since it is responsible for approximately 30% of deaths in this group of patients (4). The usual clinical and laboratory findings indicative of infection such as fever and leukocytosis may be absent (5). Moreover, the bacterial cultures require 24-48 hours for providing any results, thus delaying diagnosis and treatment (6). Therefore, other clinical and laboratory parameters are required for the early identification of infection in these patients.

In recent years, inflammatory biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) have been investigated as tools for quick diagnosis of bacterial infection (7-9). It is known that CRP and PCT increase rapidly in response to non-specific inflammation produced mainly by hepatocytes (10-13). Thus, their interpretations could be misleading when used in patients with hepatic dysfunction who are admitted with infectious pictures (14,15). Nevertheless, some studies have shown that CRP and PCT are reliable markers for the differential

diagnosis of bacterial infection in patients with chronic liver disease (16-18).

The high frequency of infection as cause of hospital admission of patients with decompensated liver cirrhosis justifies the search for biomarkers that can provide an early diagnosis, and allow appropriate treatment. Furthermore, there is the possibility of these laboratory tests also serving as potential predictive markers of mortality, thus becoming important tools during hospital admission and stay of this population. In this context, the purpose of the present study was to evaluate the effectiveness of CRP and PCT as markers of infection at hospital admissions of patients with decompensated liver cirrhosis, and as predictors of mortality on the seventh day and in the third month after admission.

## **METHODS**

### **Patients**

This is a prospective study that included all patients admitted to the emergency room of a Brazilian tertiary hospital due to acute complications of liver cirrhosis (ascites, hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension and hepatorenal syndrome). We excluded patients with hospitalizations for elective procedures, admissions related to complications of liver cirrhosis, doubtful diagnosis of liver cirrhosis, use of antibiotics for a period longer than 12 hours before sampling for laboratory tests and refusal or inability of the patient or responsible to understand the terms of IC.

The diagnosis of cirrhosis was established either histologically (when available) or clinically (by combining imaging, clinical and laboratory findings, as well as evidence of portal hypertension).

The study protocol complies with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal University of Santa Catarina.

### **Methods**

Patients were evaluated within 12 hours of admission by one of the researchers involved, and the following clinical variables were collected: age, gender, race, current alcohol use, illicit drug use, associated diseases, prophylactic use of antibiotics, cirrhosis etiology, current and previous decompensation. All patients underwent laboratory

evaluation at admission, and following parameters were considered for the study: total leukocytes, neutrophils, sodium, creatinine, albumin, total bilirubin, international normalized ratio (INR), CRP. An aliquot of the serum sampled at admission was stored at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for PCT measurement, which was performed at the end of data collection. Evaluation of mortality on the seventh day and in the third month after admission was performed by phone call, in case of hospital discharge.

Individuals with suspected infection at hospital admission were submitted to clinical examination to confirm this diagnosis and to establish the primary source of infection. A retrospective analysis of medical records was also performed with all patients in the study to assess the presence of infection.

The criteria for the diagnosis of infection followed the definition of the Center for Diseases Control (19). The diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) was given when neutrophil count of the ascitic fluid was  $\geq 250$  neutrophils/ $\text{mm}^3$ , regardless of negative culture and in absence of intra-abdominal source of infection (20). The diagnosis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis was established based on the definition of the American College of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) and on diagnostic criteria of the committee of the Consensus Conference in 1992 (21). Hepatic encephalopathy was graded according to the West Haven criteria (22). Severity of liver disease was estimated by the Child-Pugh classification system (23) and MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (24) calculated based on laboratory tests on admission.

### **Determination of serum CRP and PCT**

Crp and PCT measurements were performed on samples collected on hospital admission. Crp serum concentrations were analyzed by immunonephelometry with the reagent CardioPhase<sup>®</sup> hsCRP and a Siemens BNII device (analytical sensitivity of 0.175 mg/L). Quantitative analysis of PCT was performed by immunochemiluminescence using Siemens AdviaCentaur XP device and the reagent ADVIACentaur BRAHMS PCT (quantitation limits between 0.02 ng/mL and 75 ng/mL).

### ***Statistical analysis***

We performed the Kolmogorov-Smirnov test to evaluate the



normality of variable distribution. Continuous variables were compared using Student's *t* test in the case of normal distribution or Mann-Whitney test in the remaining cases. Categorical variables were evaluated by chi-square test. The diagnostic accuracy of acute-phase markers was analyzed by ROC curves (receiver operating characteristics) and by calculating the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the cutoff points chosen. Comparisons of the ROC curves were performed by MedCalc software version 9.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) using the technique described by Hanley & McNeil (25). Values of *p* smaller than 0.05 were considered statistically significant. All tests were two-tailed and were performed by the SPSS software, version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## RESULTS

### *Characteristics of the sample*

We evaluated all hospital admissions due to decompensated liver cirrhosis during the period between December 2010 and November 2011. Twenty patients were excluded because sampling for laboratory tests occurred more than 12 hours after beginning of antibiotic therapy. Thus, from a total of 81 admissions, only 64 patients were eligible for the study.

The mean age of the patients was  $54.31 \pm 11.87$  years, most of them were male (68.8%) and Caucasians (87.5%). Current alcohol consumption and a history of illicit drug abuse was reported by 46.9% and 6.5% of the patients, respectively. The main causes of liver cirrhosis were hepatitis C and alcohol abuse, reported in 28 (43.8%) and 19 (29.7%) patients, respectively. Previous episode of decompensated liver disease was reported by 37 (59.7%) patients, while two patients (3.1%) were on antibiotics prophylaxis (Table 1).

### *Factors Associated with the Presence of Infection on Hospital Admission*

Twenty-four patients (29.6%) were reported with infection and in 13 (54.2%) signs of sepsis were found. The most frequent infections were SBP and urinary tract infection, found in 10 (41.7%) and 4 (16.7%) admissions, respectively (Table 2). Pneumonia and skin infection were found in six (25.0%) admissions. Infection was confirmed by culture in 14 (58.3%) admissions, and the strains

*Escherichia coli* and *Enterococcus sp* were found in 72% of these cultures. *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, and *Morganella morganii* were other bacteria responsible for infection in this sample.

The infected patients were compared with the uninfected patients (Table 3). The median age was similar between the groups. On the other hand, patients infected showed significantly higher MELD scores and a higher rate of individuals classified as C by the Child-Pugh system. As for the clinical signs of decompensated liver cirrhosis, there was no difference in the presence of hepatic encephalopathy ( $p = 0.306$ ) or upper gastrointestinal bleeding ( $p = 0.943$ ), while ascites and SIRS were more frequent in infected patients ( $p = 0.004$  and  $p = 0.019$ , respectively).

The median values of total leukocytes and neutrophils were significantly higher in patients with infection ( $p = 0.049$  and  $p = 0.016$ , respectively), while median serum creatinine and INR ( $p = 0.003$  and  $p = 0.004$ , respectively). The mean serum albumin levels were lower in infected patients ( $p < 0.001$ ), but no difference in serum sodium ( $p = 0.517$ ) and total bilirubin ( $p = 0.132$ ) was found between the groups.

The median serum CRP and PCT levels of the patients included in the study were 12.3 mg/L (mean  $47.02 \pm 69.95$  mg/L) and 0.35 ng/mL (mean  $2.93 \pm 7.16$ ), respectively. We observed higher concentrations of inflammatory markers of the medians of infected cirrhotic patients at the time of hospital admission when compared to the remaining patients (CRP median: 81.55 vs. 6.78 mg/L,  $p < 0.001$ , and PCT median: 2.50 vs. 0.19 ng/mL,  $p < 0.001$ ).

### ***Performance of CRP and PCT in the Infection Diagnosis on Hospital Admission***

The performance of serum CRP and PCT concentrations in the diagnosis of infection was assessed by ROC curve (Figure 1). All hospitalizations were included in the analysis of the PCT accuracy; however, CRP dosages were available in 75 admissions. The areas under the ROC curve for CRP and PCT for diagnosing infection were  $0.835 \pm 0.052$  and  $0.856 \pm 0.047$ , respectively ( $p = 0.273$ ).

Three cutoffs were used for analysis and obtaining diagnostic accuracy for CRP, according to ROC curve (Table 4). When 5 mg/L was set as cutoff in the diagnosis of infection, we found an accuracy of 53% with a sensitivity of 96% and specificity of 36%. Using a cutoff

**Table 1.** Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized with decompensated cirrhosis\*

Variables	Patients (n = 64)
Age (years); mean $\pm$ SD (median)	54.31 $\pm$ 11.87 (55.0)
Male, n (%)	44 (68.8)
Caucasian, n (%)	56 (87.5)
Current alcohol use <sup>†</sup> n (%)	30 (46.9)
Cirrhosis cause, n (%)	
Hepatitis C	28 (43.8)
Hepatitis B	4 (6.3)
Alcohol	19 (29.7)
Autoimmune hepatitis	1 (1.6)
Other	12 (18.8)
Previous hepatic decompensation, n (%)	37 (57.8)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (25)
HIV infection, n (%)	1 (1.6)
Use of prophylactic antibiotics, n (%)	2 (3.1)
Use of illicit drugs, n (%)	4 (6.25)

SD = standard deviation. HIV = human immunodeficiency virus. \* For patients admitted more than once, we used only the data of the first hospital admission. <sup>†</sup>Daily intake of > 20 grams of alcohol in the last month prior to admission.

of 10 mg/L showed 69% of accuracy, with sensitivity and specificity of 86% and 62%, respectively. When using a cutoff point of 29.5 mg/L, accuracy, sensitivity and specificity were 81%, 82%, and 81%, respectively. Similarly, three cutoffs for PCT were used to assess the effectiveness in diagnosing infection (Table 4). A cutoff of 0.10 ng/mL had accuracy of 57%, sensitivity of 96%, and specificity of 40%. When

assessing at a level of 0.5 ng/mL, we obtained an accuracy of 78%, with sensitivity and specificity of 75% and 79%, respectively. A cutoff of 1.1 ng/mL showed an accuracy of 83%, sensitivity of 67%, and 90% of specificity.

With respect to CRP concentrations and Child-Pugh classification, the study showed a trend towards higher median CRP in those patients classified as C when compared to the combination of classes A and B (29.5 mg/L vs. 8.6 mg/L,  $p = 0.084$ ). On the other hand, the median of PCT concentrations was significantly higher in the Child C group than in the combined Child A/B group (0.57 ng/mL vs. 0.19 ng/mL,  $p = 0.002$ ). Median values of CRP and PCT were also correlated with the MELD score. Patients with MELD score  $<15$  showed lower concentrations of CRP with a median of 6.6 mg/L, while the group with MELD score  $\geq 15$  had a median of 41.1 ( $p = 0.002$ ). Similar results were observed when comparing the medians of the PCT. The group with MELD  $<15$  showed a median of 0.17, while a value of 0.89 was found in the group with MELD  $\geq 15$  ( $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Source of infection observed in patients with decompensated liver cirrhosis admitted to a hospital emergency unit

Infection source	n (%)
Spontaneous bacterial peritonitis	10 (41.7%)
Urinary tract infection	4 (16.7%)
Pneumonia	3 (12.5%)
Skin infection	3 (12.5%)
Infection without identified source	2 (8.3%)
Gastroenteritis	1 (4.2%)
Bacterascites	1 (4.2%)
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>

#### *Association between CRP and PCT in early mortality*

To evaluate the mortality of patients admitted more than once, we took into account only the last admission. Ten patients (15.6%) died by the seventh day after admission. There were no differences in the rate of infected individuals when comparing patients who died with those who survived (20.0% vs. 27.3%,  $p = 1.00$ ). When evaluating after 90 days of admission, 22 subjects (34.9%) died and one patient was excluded from the analysis for lack of follow-up.

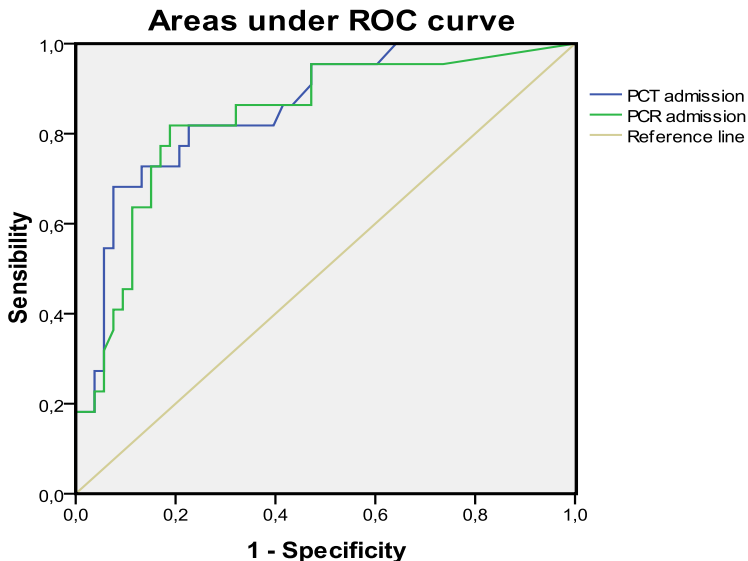
**Table 3.** Clinical and laboratory variables associated with infection on admission

Variables	Absence of infection (n = 57)	Presence of infection (n = 24)	p
Mean age (years) ± SD	54.58 ± 11.93	54.17 ± 13.28	0.891
Ascites, n (%)	23 (40.4)	18 (75)	<b>0.004</b>
Encephalopathy, n (%)	31 (54.4)	16 (66.7)	0.306
UGIB, n(%)	28 (49.1)	12 (50.0)	0.943
Child-Pugh classification, n (%)			<b>0.027</b>
A	9 (15.8%)	0 (0)	
B	28 (49.1)	9 (37.5)	
C	20 (35.1)	15 (62.5)	<b>0,023</b>
MELD, mean ± SD	14.74 ± 5.99	20.29 ± 6.25	<b>&lt;0.001</b>
SIRS, n (%)	15 (28.6)	13 (54.2)	<b>0.019</b>
T <sub>ax</sub> > 38.0 °C or < 36.0 °C, n (%)	11(19.6)	4 (16.7)	1.00
Total leukocytes (mm <sup>3</sup> ), median	7.035	10.040	<b>0.049</b>
Neutrophils (mm <sup>3</sup> ), median	4.343	8.112	<b>0.016</b>
Sodium (mEq/L), mean ± SD	134.64 ± 4.81	133.87 ± 4.77	0.517
Creatinine (mg/dL), median	1.00	1.70	<b>0.003</b>
INR, median	1.38	1.53	<b>0.004</b>
Albumin (g/dL), mean ± SD	2.54 ± 0.64	1.87 ± 0.39	<b>&lt; 0.001</b>
Total bilirubin (mg/dL), median	1.66	2.80	0.132
CRP (mg/l),median	6.78	81.55	<b>&lt; 0.001</b>
PCT (ng/ml) median	0.19	2.50	<b>&lt; 0.001</b>

SD = standard deviation. UGIB = upper gastrointestinal bleeding. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. SIRS = systemic inflammatory response syndrome. INR = international normalized ratio. CRP = C-reactive protein. PCT = procalcitonin. T<sub>ax</sub> = axillary temperature

The rate of infections among those who died during the 90-day after hospital admission follow-up was numerically higher when compared to those who survived; however, no statistical difference (36.4% vs. 19.0%,  $p = 0.129$ ) was reported.

The measurements of CRP and PCT were also correlated with death on the seventh day and in the third month after admission. There was no difference between the median CRP and death on the seventh day ( $p = 0.531$ ). However, we noticed a significant difference in median value of PCT when correlated with death in seven days (0.22 vs. 0.94,  $p = 0.009$ ). When comparing the medians of CRP and PCT to death in three months after admission, we found a statistically significant difference for both markers (CRP 7.04 vs. 41.05,  $p = 0.026$ ; and PCT 0.16 vs. 0.94,  $p = 0.001$ ).



**Figure 1.** ROC curves of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) for the diagnosis of infection at admission. The area under the curve represents the power of the tests.

**Table 4.** Effectiveness of cutoff points of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosing infection at hospital admission

	Pontos de corte	Acurácia (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
	<b>0,10</b>	<b>57</b>	<b>96</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>96</b>
<b>PCT</b>	<b>0,50</b>	<b>78</b>	<b>75</b>	<b>79</b>	<b>60</b>	<b>88</b>
	<b>1,10</b>	<b>83</b>	<b>67</b>	<b>90</b>	<b>73</b>	<b>86</b>
	<b>5,0</b>	<b>53</b>	<b>96</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>95</b>
<b>PCR</b>	<b>10.0</b>	<b>69</b>	<b>86</b>	<b>62</b>	<b>49</b>	<b>92</b>
	<b>29,6</b>	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>81</b>	<b>64</b>	<b>92</b>

PCT = Procalcitonin (ng/ml). CRP = C-reactive protein (mg/L). PPV = positive predictive value. NPV = negative predictive value.

**Table 5.** Relationship of C-reactive protein and procalcitonin with death on the seventh day and in the third month after admission

<b>Death 7<sup>th</sup> day (n:10)</b>			
	<b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>p</b>
CRP, mg/L (median)	9.0	33.15	0.531
PCT, ng/ml (median)	0.22	0.94	<b>0.009</b>
<b>Death 3 months* (n:22)</b>			
	<b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>p</b>
CRP, mg/L (median)	7.04	41.05	<b>0.026</b>
PCT, ng/ml (median)	0.16	0.94	<b>0.001</b>

CRP = C-reactive protein. PCT = procalcitonin. \* Lost contact with one patient during 3-month follow-up.

## DISCUSSION

The diagnosis of liver cirrhosis represents a significant adverse impact, increasing the risk of sepsis, acute respiratory failure, and death during hospitalization (26). Thus, early diagnosis and treatment are essential to provide a more favorable prognosis for these individuals (27).

Previous clinical studies involving a variable number of patients found conflicting results regarding the analysis of CRP as a marker of infection in patients with liver cirrhosis (16-18, 28,29). The accuracy for the diagnosis of infection as measured by the area under the ROC curve ranged from 0.641 to 0.93 (16-18,28,29). An interesting fact observed in these studies was the difference in the cutoffs used to identify infection, with values ranging between 9.2 mg/L and 80 mg/L. This significant variation in cutoff can be explained by differences in the severity of infection episodes among studies, as well as in the small number of individuals studied. A cross-sectional study that evaluated 98 patients with liver cirrhosis admitted to an emergency unit suggested that a cutoff of 24.7 mg/dL is the best value for diagnosing bacteremia and sepsis in this population (16). This cutoff showed an accuracy for diagnosing sepsis of 81% when evaluated using the ROC curve. In this study, 29.5 mg/L was the best cutoff evaluated with the ROC curve. Papp and colleagues prospectively evaluated 368 patients with liver cirrhosis admitted to a hospital unit (17). These authors observed that a CRP value of 9.2 mg/L is the best cutoff for diagnosing infection with an accuracy of 93%. One must consider that 25% of patients in this study had mild infections, mainly in the urinary tract (17). In our study, we noticed a considerable decrease in accuracy and specificity when using a CRP cutoff of 10 mg/L. One factor that may have influenced the poorer diagnostic accuracy at this cutoff value was the presence of serious infections, since more than half of cirrhotic patients admitted with sepsis showed signs of infection.

PCT has a favorable pharmacokinetic property. The rapid peak of plasma levels (at around 6 hours) after endotoxemia (30) favors early diagnosis of bacterial infection, helping with the diagnostic approach and an adequate treatment of patients with decompensated chronic liver disease. Bota and colleagues prospectively evaluated 864 patients hospitalized in an intensive care unit and of this total, 79 individuals were suffering from liver cirrhosis (29). No difference was found



between the concentrations of CRP and PCT in patients with or without liver cirrhosis, suggesting that although the liver is considered the main producer of these inflammatory biomarkers, serum concentrations are not suppressed in patients with chronic liver failure (29) .

In this study, the area under the ROC curve for the PCT in the diagnosis of infection was 0.856. There are few studies evaluating the diagnostic accuracy of PCT in patients with chronic liver disease, but the results reported were favorable (16,17,28,29,31-33). In these studies, the area under the ROC curve ranged between 0.68 and 0.98, which is in agreement with the findings of this study. In this study, the cutoff that showed the best overall performance was 1.10 ng/mL, with an accuracy of 83%, sensitivity of 67%, and 90% of specificity. Connert and colleagues prospectively evaluated 127 patients with liver cirrhosis with or without decompensation (31). The cutoff of 0.58 ng/mL was considered the best value for the differential diagnosis of infection in decompensated patients (31). In the study of Elefsiniotis and colleagues, PCT was measured in 106 patients hospitalized with acute or chronic liver disease, and the cutoff of 0.5 ng/mL showed the best accuracy in the diagnosis of bacterial infection (32). However, 46% of non-infected patients with alcoholic hepatitis and superimposed cirrhosis, as well as 30% of non-infected patients with acute viral hepatitis, especially those with significant cirrhosis or fibrosis, showed slight higher PCT. The authors concluded that a cutoff value  $>0.5$  ng/mL is required for the differential diagnosis of infection in these groups of patients with liver disease (32). Thus, as discussed above for the PCR, it is likely that higher cutoffs show better performance in patients admitted to emergency units, who often present with more serious infections and other medical conditions, which can lead to increased serum levels of acute phase markers.

Despite the numerical difference, no statistically significant difference in mortality on the seventh day and in the third month after hospital admission was found between infected and non-infected cirrhotic patients. Previous studies have shown that infection causes a considerable deterioration in the prognosis of patients with chronic liver disease (34). It is likely that the findings of this study are justified by the relatively small sample size.

In this study, higher levels of CRP and PCT on admission were associated with mortality in three months. These findings are similar to those reported by Cervoni and colleagues, who demonstrated that in

patients with advanced liver cirrhosis, CRP levels  $\geq 29$  mg/L were independent predictors of mortality in six months (35). Moreover, in a study involving 368 patients with liver cirrhosis (17), higher levels of CRP were also good predictors of infection in three months. However, a retrospective study of 202 cirrhotic patients evaluated CRP serum concentrations at admission and a relationship with mortality in 30 days was not observed; however, the quantitative decrease in concentrations at four or five days after admission was found to be associated with better survival rate of these patients (36). Contradicting results were also found in studies evaluating the relationship between PCT levels and mortality. Connert and colleagues demonstrated an association between PCT concentrations  $>0.58$  ng/mL ( $p < 0.001$ ) and mortality at two months follow-up (31). However, this relationship was not observed by Cervoni and colleagues in a study that followed 148 cirrhotic patients with Child-Pugh score  $\geq B8$  for a longer period (up to six months) (35). It is likely that the disparate results observed in the mentioned studies reflect the different clinical scenarios evaluated and specific characteristics of the study designs.

Some limitations of this study should be addressed. The relatively small number of patients and the inclusion of individuals who were readmitted to the hospital due to hepatic decompensation after having been discharged may allow the occurrence of selection bias, impairing the analysis of results. However, the number of patients included in most studies evaluating inflammatory markers for the diagnosis of infection in patients with hepatic cirrhosis was similar to our sample. However, the results presented herein require external validation by prospective studies with a greater number of patients, especially with regard to the acute-phase cutoff markers. Another limitation is the fact that our study was conducted in an emergency room without standardized infection diagnosis at the time of admission, which may have provided a misleading categorization of the study subjects. However, the prospective nature of this study, with follow-up of all patients included at hospital admission and analysis of medical records, makes such a bias unlikely.

In conclusion, CRP and PCT showed good accuracy in diagnosing bacterial infection in cirrhotic patients admitted due to complications of the disease. Cutoffs higher than those previously suggested in the literature may be required, especially in the context of patients admitted to emergency rooms in whom the most serious

infections and other medical complications might be associated with significantly increased levels of acute-phase markers. The association between higher CRP and PCT levels and short-term mortality suggest that these biomarkers have a potential as prognostic predictors in patients with liver cirrhosis.

## REFERENCES

1. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-48.
2. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
3. Garcia-Tsao G. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):353-72.
4. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):26-42.
5. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987;28:623-41.
6. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010;41(3):173-77.
7. Liu K T, Lin TJ, Chan HM. Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency department. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:248-53.
8. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:1-6.
9. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, KhairkhanH, Ashtiani MH, Abedini M et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis* 2010;14(3):252-5.
10. Lipman J, Ho KM. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 234-41.

11. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966;123:365-78.
12. Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeister W. Procalcitonin following elective partial liver resection – origin from the liver?. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1162–7.
13. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonina and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19(2):187-90.
14. Le Moine O, Devière J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:819-24.
15. Park WB, Lee KD, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:227-30.
16. Li CH, Yang RB, Pang JHS. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011;18:122-6.
17. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012;32(4):603-611.
18. Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29(10):1538-42.
19. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infectious. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
20. Runyon B A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis : an update. *Hepatology* 2004;49(6):2087-107.
21. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
22. Bajaj JA. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
23. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival

- in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003(52):879-85.
24. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A Model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
  25. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
  26. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death. *Chest* 2003;114:1016-20.
  27. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> meeting of the international ascites club. *Gut* 2005;54:718-25.
  28. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G et al. Serum and ascitis procalcitonina levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis:diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-8.
  29. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincebt JL et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005;146:347-51.
  30. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
  31. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003;41:165-70.
  32. Elefsiniotis I S, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:525-30.
  33. Schepis F, Bianchini M, Ferretti I, Marino M, Bonfreschi S, Dattomo G et al. Procalcitonin is the best diagnostic and prognostic marker of sepsis in decompensated cirrhotic patients. *J Hepatol* 2010;52:S59-182.
  34. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
  35. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term

mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1299-304.

36. Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Joung MK, Chung DR, Peck KR et al. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia. *Korean J Intern Med* 2011;26(2):195-200.