

---

# *Avaliação da Monitorização Diária da Proteína C-Reactiva no Doente Crítico*

*Dissertação de Doutoramento*

*Faculdade de Ciências Médicas*

*Universidade Nova de Lisboa*

*Orientadora – Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Aleixo*

*Pedro Manuel Sarmiento Rodrigues Póvoa*

---

*2006*

*“A essência da racionalidade é nunca estar  
absolutamente certo de nada.”*  
Bertrand Russell (1872-1970)

*“Somos aquilo que fazemos repetidamente”.*  
Aristotles (384-322 BC)

A reprodução dos artigos publicados foi autorizada pelos respectivos Editores.

## Lista de Abreviaturas

ACCP	American College of Chest Physicians
ADN	ácido desoxirribonucleico
ALI	acute lung injury
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ARN	ácido ribonucleico
BRC	bacteriemia relacionada com CVC
CD14	cluster determinant 14
CID	coagulação intravascular disseminada
CPIS	clinical pulmonary infection score
CVC	cateter venoso central
Da	Daltons
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care Study
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO <sub>2</sub>	fracção de oxigénio do ar inspirado
FMO	falência múltipla de órgãos
GLM	General Linear Model
HELICS	Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance –
ICU	
ICAM-1	intercellular adhesion molecule
IHI	Institute of Healthcare Improvement
IKK1	quinase I $\kappa$ B1
IKK2	quinase I $\kappa$ B2
IL	interleucina
iNOS	sintetase do óxido nítrico induzida
IRA	insuficiência renal aguda
IRAK	interleukin-1 receptor-associated kinase
LPS	lipopolissacárido
MAP3K	mitogen-activated protein kinase kinase kinase
MD-2	proteína MD-2 (antigénio linfocitário 96)
MyD88	myeloid differential primary response protein 88
NMO <sub>2</sub>	necessidades metabólicas de oxigénio
NF- $\kappa$ B	factor de transcrição nuclear kappa B
NTA	necrose tubular aguda
PaCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAF	factor activador das plaquetas
PAI-1	plasminogen activator inhibitor 1
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	relação pressão parcial de oxigénio do sangue arterial com a fracção de oxigénio do ar inspirado
PAV	pneumonia associada ao ventilador
PAU	pneumonia adquirida na UCI
PCT	procalcitonina
PEEP	positive end-expiratory pressure
PCR	proteína C-reactiva
PRR	pattern-recognition receptors
ROC	receiver operating characteristic
SAA	serum amyloid A
SAP	serum amyloid P component

SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment score
SR	supra-renal
TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
TNF	factor de necrose tumoral
TLR	toll-like receptors
TRAF6	tumor necrosis factor-associated factor 6
UCI	unidade de cuidados intensivos
VO <sub>2</sub>	consumo de oxigénio
VS	velocidade de sedimentação

## Índice

AGRADECIMENTOS .....	3
RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
<b>Capítulo 1 – Preâmbulo</b> .....	<b>6</b>
1.1 Introdução.....	6
1.2 Definição do Problema .....	11
1.3 Metodologia .....	13
1.4 Descrição da Tese .....	14
1.5 Bibliografia .....	16
<b>Capítulo 2 – Infecção e Sepsis – perspectiva histórica e actual</b> .....	<b>19</b>
2.1 Introdução.....	19
2.2 Fisiopatologia da sepsis .....	23
2.3 Resposta de Fase Aguda.....	26
2.4 Proteína C-Reactiva .....	29
2.4.1 Estrutura.....	29
2.4.2 Função e Biologia.....	31
2.4.3 Produção, secreção e concentração .....	32
2.4.4 Métodos de medição da PCR .....	34
2.4.5. Aplicações Clínicas da Proteína C-Reactiva .....	35
2.5 Artigo 1.....	39
2.6 Artigo 2.....	44
2.7 Bibliografia .....	53
<b>Capítulo 3 – Proteína C-reactiva como marcador de infecção</b> .....	<b>61</b>
3.1 Marcadores da infecção em Cuidados Intensivos .....	61
3.1.1 Temperatura corporal.....	62
3.1.2 Contagem leucocitária.....	65
3.1.3 Taquicardia e taquipneia.....	66
3.1.4 Radiografia do tórax.....	66
3.1.5 Disfunção/falência orgânica.....	67
3.1.6 Outros marcadores – procalcitonina e proteína C-reactiva .....	71
3.2 Artigo 3.....	75
3.3 Bibliografia .....	83
<b>Capítulo 4 – Monitorização diária da PCR como sentinela da infecção</b> .....	<b>91</b>
4.1 Proteína C-reactiva – monitorização diária vs determinação isolada .....	91
4.2 Metodologia de análise .....	92
4.3 Sentinelas da infecção – proteína C-reactiva e outros marcadores.....	93
4.4 Artigo 4 (artigo submetido para publicação).....	97
4.5 Bibliografia .....	127
<b>Capítulo 5 – Monitorização diária da proteína C-reactiva como marcador da     evolução clínica da Pneumonia Associada ao Ventilador</b> .....	<b>131</b>
5.1 Pneumonia Associada ao Ventilador .....	131
5.1.1 Introdução .....	131
5.1.2 Avaliação da resposta à terapêutica .....	134
5.2 Artigo 5.....	143
5.3 Bibliografia .....	152

---

<b>Capítulo 6 – Monitorização diária da proteína C-reactiva como marcador da evolução clínica da Bacteriemia .....</b>	<b>157</b>
6.1 Bacteriemia.....	157
6.1.1 Introdução .....	157
6.1.2 Manifestações clínicas e diagnóstico de bacteriemia .....	158
6.1.3 Avaliação da resposta clínica e duração da terapêutica antibiótica .....	160
6.2 Artigo 6.....	166
6.3 Bibliografia .....	169
<b>Capítulo 7 – Discussão, conclusões e direcções para trabalhos futuros .....</b>	<b>173</b>
7.1 Discussão.....	173
7.2 Conclusões .....	176
7.3 Direcções para futura investigação .....	177
7.3.1 Distinção entre colonização e infecção .....	177
7.3.2 Adequação da duração da terapêutica antibiótica à resposta clínica.....	177
7.3.3 Modificação do mau prognóstico nas situações de padrão não resposta ou padrão resposta bifásica .....	178
7.3.4 Distinção entre causas infecciosas e não infecciosas da exacerbação aguda da bronquite crónica .....	178
7.3 Bibliografia .....	179

## AGRADECIMENTOS

Um trabalho deste tipo não pode, evidentemente, ser produzido por um só indivíduo. Gostaria por isso de ressaltar que a presente Tese, para além da iniciativa pessoal que representa, resulta do trabalho, da ajuda e do estímulo de um pequeno grupo de pessoas às quais quero expressar o meu reconhecimento e agradecimento. Sem esta preciosa ajuda e com os constrangimentos impostos pela minha actividade clínica como Intensivista, que sempre desempenhei sem restrições ao longo da realização deste trabalho, não teria sido possível chegar a este ponto.

Gostaria de exprimir a minha gratidão à Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Aleixo que acreditou que este projecto tinha potencialidade para ser realizado e que poderia trazer resultados interessantes. Para alguém como eu, que não pertence a nenhuma instituição universitária, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Aleixo sempre me apoio e estimulou envidando todos os esforços para resolver os mais diversos problemas associados ao meu projecto de Doutoramento.

Ao Prof. Fernando Moura Pires que se disponibilizou sem reservas para rever a análise estatística dos meus trabalhos tendo feito sugestões muito enriquecedoras.

Finalmente, ao Dr. Luís Coelho que acompanhou este trabalho desde o seu começo, quando ainda não era possível imaginar os resultados que viria a ter, manifesto o meu reconhecimento pelo apoio, cooperação e amizade. Sem a sua colaboração este trabalho, tal como está, teria sido impossível. Sempre encorajador, mesmo nas alturas de maior dificuldade, para ele vai um agradecimento muito especial.

Finalmente, a presente Tese resultou da minha actividade clínica na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Garcia de Orta, pelo que quero enviar a todos que para ela contribuíram activamente o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

O objectivo desta Tese de Doutoramento foi estudar o valor da Proteína C-Reactiva (PCR) como marcador de infecção e sepsis. Por definição, um marcador da infecção não está presente se o doente não está infectado, deve aparecer concomitantemente ou idealmente preceder a instalação da infecção, deve desaparecer com a instituição de terapêutica antimicrobiana adequada e permanecer elevado se a infecção for refractária ao tratamento. Do ponto de vista biológico, a PCR é o protótipo das proteínas de fase aguda, com uma marcada elevação da sua concentração sérica em resposta a diversos estímulos inflamatórios em particular infecções bacterianas. A sua concentração sérica depende apenas da intensidade do estímulo e da velocidade de síntese hepática, não sendo influenciada por nenhum factor ou tratamento a não ser que este tenha influência directa sobre o estímulo desencadeante, o que a torna um marcador de infecção com grande potencial.

Nesta Tese comparou-se a PCR com marcadores clássicos de infecção, temperatura e contagem leucocitária, em diversas situações clínicas analisando doentes com infecções documentadas e doentes controlos, sem infecção. Globalmente os resultados dos trabalhos desta Tese mostram que a PCR é um bom marcador de infecção de acordo com a definição previamente apresentada. Em conjunto com a restante avaliação clínica e laboratorial, a monitorização diária da PCR nos doentes sem infecção mostrou ser útil como sentinela da infecção, isto é, apresenta valores baixos nos doentes sem infecção e sobe precocemente nos doentes que desenvolvem uma infecção. Nos doentes com infecção documentada revelou um ser bom marcador de resposta à terapêutica e evolução clínica, diminuindo naqueles que melhoravam e persistindo elevada nos que tinham mau prognóstico, bem assim como identificar diferentes perfis evolutivos. Em suma, a monitorização diária da PCR mostrou utilidade ao longo de todo o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos, quer na presença quer na ausência de infecção. Deste modo, a monitorização diária da PCR pode possibilitar uma utilização mais racional e judiciosa da terapêutica antimicrobiana, contribuindo dessa forma para uma diminuição da toxicidade e da pressão antibiótica, menor risco de emergência de resistências e finalmente diminuição dos custos.

Uma vez que, os doentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos apresentam as mesmas doenças que os restantes doentes admitidos no hospital apenas se distinguindo pela sua maior gravidade, poder-se-á extrapolar que a PCR também é potencialmente um bom marcador de infecção nestes doentes.

## **ABSTRACT**

The aim of this PhD Thesis was to assess the value of C-Reactive Protein (CRP) as a marker of infection and sepsis. A marker of infection should be absent in a non-infected patient, should increase alongside or ideally precede the development of an infection, and finally should assess the therapeutic response, that is to say decrease or even disappear with adequate antimicrobial therapy or on the opposite remain elevated if the infection is refractory to the prescribed treatment. The biology of CRP makes it the prototype of acute phase proteins, with marked and sharp elevations of its serum concentration in response to several inflammatory stimulus in particular bacterial infections. Besides, CRP level depends only of the intensity of the stimulus and the rate of hepatic synthesis. Its concentration is not modified by any therapy or intervention. Only those interventions affecting the inflammatory process responsible for the acute phase reaction can change the CRP level. These properties make CRP a potentially good marker of infection.

In this Thesis the value of CRP was studied in comparison to traditional markers of infection, like temperature and white cell count, in different clinical situations analysing patients with documented infections and a control group without infection. The aggregated results of the analysis presented in this Thesis illustrate that CRP could be used as a marker of infection. In conjunction with other clinical and laboratory manifestations of sepsis, daily CRP measurement in patients without infection was useful in prediction of infection as its concentration remains low in patients without infection whereas if an infection appears its levels raise markedly. In addition, in patients with documented infections CRP was useful as a marker of therapeutic response and follow-up, with marked decreases in patients with good outcome and remaining elevated in those with poor prognosis, as well as the recognition of different patterns of evolution. In summary, daily CRP measurement was helpful in critical ill patients along the entire Intensive Care Unit stay, both in the presence and in the absence of infection. As a result, daily CRP measurement can assure a better and more rational use of antibiotics and consequently contribute to a decrease in the antibiotic toxicity and demand, reducing the risks of emergence of resistant strains as well as costs

Provided that patients admitted to an Intensive Care Unit presented the same clinical diagnosis as those admitted to the wards but with higher severity, one can speculate that CRP is also a potentially good marker of infection in these of patients.

## Capítulo 1

### Preâmbulo

#### 1.1 Introdução

As infecções graves são o quadro clínico mais prevalente nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e são frequentemente o motivo de admissão na UCI, como por exemplo a pneumonia grave ou a peritonite. Podem ser adquiridas na comunidade ou durante o internamento, estas últimas denominadas infecções nosocomiais.

Os doentes críticos, dada a grave situação clínica, as co-morbilidades existentes, a terapêutica invasiva (ventilação mecânica, cateteres venosos centrais, algiação) entre outros factores, apresentam um elevado risco de desenvolver infecções nosocomiais. Num estudo de prevalência realizado sob os auspícios da European Society of Intensive Care Medicine, o European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study, constatou-se que num total de 10038 doentes internados em UCI Europeias, no dia do estudo 44.8% estavam infectados e destes 45.9% adquiriram a infecção na UCI [1]. Outro aspecto a ter presente, resulta do facto das próprias UCI poderem ser o epicentro de epidemias de infecções nosocomiais, habitualmente a agentes multi-resistentes [2], levando em situações extremas ao seu próprio encerramento.

Presentemente, está em curso na Europa, envolvendo vários países, um estudo de vigilância epidemiológica das infecções adquiridas nas UCI denominado HELICS, Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance – ICU [3]. Os dados relativos ao período de 2000 a 2004 foram recentemente publicados (<http://helics.univ-lyon1.fr/home.htm>) e merecem uma leitura atenta. Apesar de em Portugal só 14 UCI terem participado no estudo, isto é menos de 1/3 das UCI Portuguesas, e o período de recolha de dados ter sido apenas de 15 meses os resultados obtidos mostraram que cerca de 1/4 dos doentes admitidos adquiriram uma infecção grave, pneumonia ou bacteriemia relacionada com cateter venoso central, durante o internamento. Na tabela 1.1 é

apresentado um resumo dos dados demográficos e epidemiológicos relativos aos países e UCI envolvidas no HELICS.

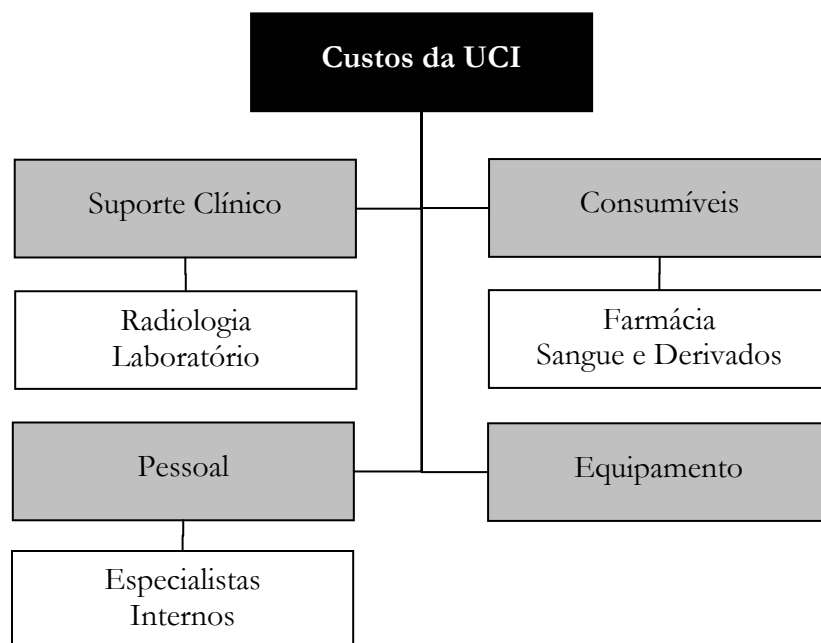
No doente crítico, as infecções, em particular as nosocomiais, constituem um problema acrescido à sua já debilitada situação clínica e resultam num aumento do tempo de internamento, que pode atingir mais de 14 dias [4], num aumento da mortalidade em 20 a 50% [5] e num aumento dos custos [6].

**Tabela 1.1** – Resumo das características demográficas e epidemiológicas; adaptado do Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance – ICU, Statistical Report 2002-2004 [3]

	AT	BE	ES	FR	LU	NL	PT	EU
Hospitais, N	13	92	128	52	1	21	<b>14</b>	321
UCI, N	13	140	128	60	1	38	<b>14</b>	394
Doentes, N	2095	42544	18654	14403	1047	3913	<b>832</b>	83488
Idade, média	61,8	63,5	60	61	58,3	62,8	<b>59,2</b>	60,9
Sexo, m:f	1,87	1,41	2,16	1,76	1,92	1,59	<b>1,53</b>	1,73
Tempo de internamento, média	10,6	7,1	8,2	11,4	13,2	10,5	<b>13,9</b>	10,7
Mortalidade na UCI, %	16,3	8,5	12,1	17,8		13,7	<b>22,2</b>	15,1
SAPS II, média	42	32,2	27	38,6		33,9	<b>41,3</b>	35,9
Tempo de internamento até admissão UCI, d		4,6	3,6			4,6	<b>5,5</b>	4,5
Tipo de admissão, %								
médico		59,9	68,3	65,4	98,2	51,2	<b>69,9</b>	68,8
cirurgia electiva		28,4	20,6	15,1	1,8	47,7	<b>11,2</b>	20,8
cirurgia urgente		11,7	11,1	19,5	0	1,1	<b>19</b>	10,4
Trauma, %		6,3	11,2	13,3		3,6	<b>10,6</b>	9
Coronários, %		20,9	31,7			12,8	<b>1,8</b>	16,8
Antibióticos <>48h da admissão, %	23,4	30,2	43,7	44,3		45,9	<b>80,8</b>	44,7
Doentes com ≥ 1d de entubação, %	66,3	39,2	42,9	63,4	62,4	62,4	<b>82</b>	59,8
<b>PAU, %</b>	<b>8,0</b>	<b>5,6</b>	<b>6,1</b>	<b>9,2</b>	<b>4,0</b>	<b>12,3</b>	<b>15,5</b>	<b>6,8</b>
<b>BRC, %</b>	<b>2,2</b>	<b>2,0</b>	<b>3,9</b>	<b>4,0</b>	<b>4,3</b>	<b>6,4</b>	<b>6,9</b>	<b>3,1</b>
<b>PAU*1000/ dias de entubação</b>	<b>13,6</b>	<b>8,7</b>	<b>8,2</b>	<b>8,7</b>	<b>3,1</b>	<b>12,5</b>	<b>11,9</b>	<b>8,9</b>
<b>BRC*1000/dias CVC</b>	<b>2,2</b>	<b>3,0</b>	<b>5,3</b>	<b>3,7</b>	<b>3,3</b>	<b>6,7</b>	<b>5,3</b>	<b>3,9</b>

Países e períodos de recolha de dados: AT – Áustria (12/2002 a 11/2003); BE – Bélgica (1/2000 a 07/2004); ES – Espanha (1/2002 a 12/2003); FR – França (1/2003 a 12/2003); LU – Luxemburgo (1/2001 a 9/2003); NL – Holanda (7/1997 a 12/2000); PT – Portugal (10/2001 a 12/2002)  
 Abreviaturas: BRC – bacteriemia relacionada com CVC; CVC – cateter venoso central, PAU – pneumonia adquirida na UCI, SAPS II – Simplified Acute Physiology Score II [7], UCI – unidade de cuidados intensivos

Para simplificar a análise dos custos numa UCI estes podem ser decompostos em 4 blocos [8]: a) custos com pessoal, que abrangem médicos, enfermeiros e restante pessoal de uma UCI, b) custos com equipamento, c) custos com serviços de suporte clínico, como o laboratório, bloco operatório, radiologia e d) custos com consumíveis, que englobam os gastos com material de consumo, fármacos, sangue e derivados (Figura 1.1). Os doentes com infeções acarretam um aumento de custos em três dos referidos blocos: aumento de custos com pessoal, em particular médicos e enfermeiros para prestar assistência e cuidados ao doente infectado, aumento de custos com serviços de suporte clínico, dado que necessitam de mais exames complementares de diagnóstico e finalmente aumento de custos com consumíveis, principalmente associado a maior consumo de fármacos nomeadamente antibióticos.

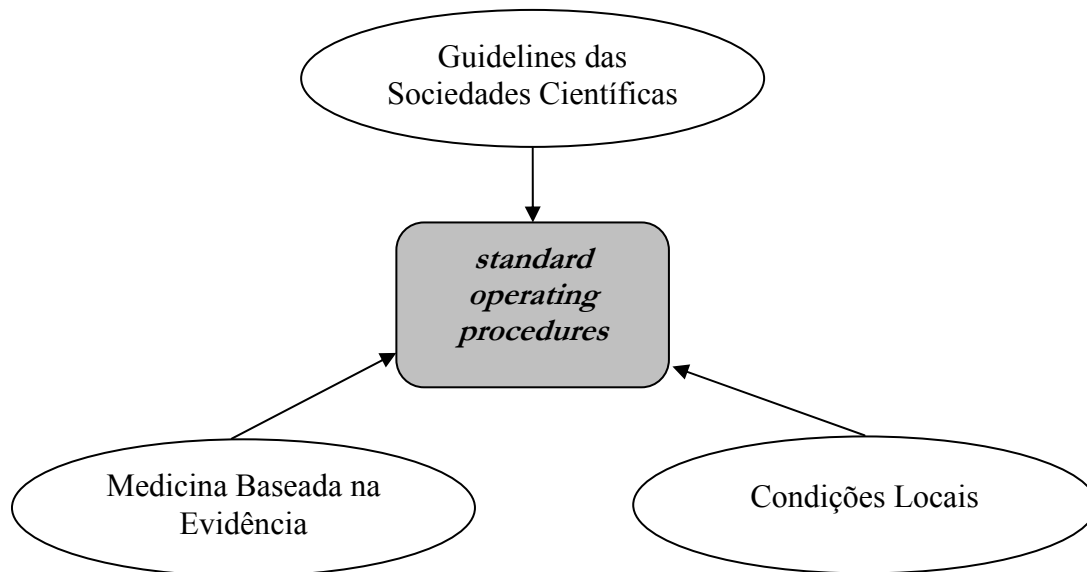


**Figura 1.1** – Estrutura de custos de uma UCI [8]

Nos Estados Unidos da América estima-se que o custo do tratamento da sepsis por doente ronde os 50 000 dólares [9], o que globalmente resulta num gasto anual de cerca 17 biliões de dólares/ano [6]. Na Alemanha, estes valores são igualmente muito elevados, cerca de 5 a 10 biliões de euros/ano, o que torna a sepsis não apenas uma doença com elevada morbidade e mortalidade, mas também um verdadeiro problema económico que tem crescido ao longo dos anos [10].

Por razões que saem fora do âmbito desta Tese, tem havido ultimamente uma grande pressão política e social no sentido de contenção e optimização dos gastos com a Saúde. Por estes motivos, diversas organizações e sociedades científicas começaram a desenvolver estratégias para reduzir e racionalizar a utilização dos recursos disponíveis, mantendo a mesma qualidade de cuidados assistenciais [11]. A elaboração e execução de procedimentos operativos estandardizados (*standard operating procedures – SOP*) e de protocolos de actuação (*clinical pathways*) são formas de implementação e de transferência dos conhecimentos da medicina baseada na evidência para a prática clínica (Figura 1.2). Estes protocolos estão organizados em objectivos terapêuticos e fornecem uma sequência de actuações necessárias para atingir esses objectivos de forma optimizada [12]. Recentemente, tem havido muito interesse nestes sistemas de informação pela grande potencialidade que têm na redução de custos. É importante distinguir estes protocolos operacionais das *guidelines*, as quais são desenvolvidas para auxiliar o médico assistente na abordagem e decisões de uma determinada situação clínica. Apesar das *guidelines* poderem ser adaptadas para protocolos de actuação, estas modificações não foram testadas nem sequer as *guidelines* abordam este problema. Um exemplo recente desta situação pode ser comprovado pelas *guidelines* da Surviving Sepsis Campaign [13], onde são feitas 51 recomendações avulsas com diferentes graus de evidência clínica, mas não se faz qualquer referência à forma de implementação das mesmas. Esta omissão foi resolvida pelo Institute of Healthcare Improvement ([www.ihp.org](http://www.ihp.org)). O IHI é uma organização não lucrativa fundada em 1991 em Cambridge, Massachusetts, com o objectivo de fornecer produtos compreensíveis e fáceis de usar para melhorar a qualidade dos serviços de saúde. Neste caso em particular, introduziu um novo conceito, as “*sepsis bundles*”; uma “*bundle*” é formada por um grupo de intervenções relacionadas com uma determinada doença, que quando implementadas em conjunto, resultam num melhor prognóstico do que quando a sua implementação é feita de forma isolada ([www.ihp.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/](http://www.ihp.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/)).

Do exposto anteriormente fica claro que a abordagem do problema da infecção e sepsis sob as mais diversas vertentes tem um potencial impacto sobre a morbilidade, mortalidade e ainda sobre os custos. No nosso trabalho fomos estudar uma proteína de fase aguda, a proteína C-reativa (PCR), caracterizando o seu comportamento durante a infecção no doente crítico [14].



**Figura 1.2** – Relação entre as *guidelines* das Sociedades Científicas, a Medicina Baseada na Evidência e as condições locais na elaboração dos procedimentos operativos.

As manifestações clínicas e laboratoriais da sepsis, nomeadamente a febre, a taquicardia, a taquipneia e a leucocitose, são marcadores muito sensíveis mas pouco específicos para o diagnóstico de infecção e além disso todas essas manifestações podem ser alteradas por factores não infecciosos, designadamente por fármacos comumente empregues em Cuidados Intensivos [15]. Como exemplos, temos o efeito dos antipiréticos sobre a febre, dos corticóides sobre a febre e a contagem leucocitária ou dos  $\beta$ -bloqueantes sobre a frequência cardíaca [16-19]. Contudo, o diagnóstico definitivo de sepsis só pode ser feito com a documentação microbiológica da infecção. Na sua ausência, o diagnóstico de sepsis apenas poderá ser suspeitado mesmo quando a suspeição é muito forte [20]. O conhecimento de que as manifestações clínicas da sepsis podem estar associadas a situações não infecciosas, algumas das quais frequentes em Cuidados Intensivos, como o trauma e a pancreatite, torna o diagnóstico definitivo da sepsis ainda mais difícil. Por isso, os antimicrobianos são frequentemente prescritos sem um diagnóstico seguro de sepsis, uma vez que deixar uma infecção sem tratamento está associado a um aumento de morbilidade e mortalidade. Porém, tratar quadros clínicos não infecciosos com antimicrobianos para além de ineficaz, aumenta os custos e o risco de emergência de agentes multi-resistentes.

O conhecimento mais detalhado dos mediadores envolvidos na cascata inflamatória [21] em conjunto com as manifestações clínicas da sepsis torna-os potenciais marcadores de infecção e preciosos auxiliares no diagnóstico da sepsis. A PCR é um destes mediadores.

## 1.2 Definição do Problema

Os mediadores inflamatórios podem ser usados como factores de risco de infecção ou como marcadores de infecção. Nesta altura, é importante definir claramente estes dois conceitos distintos. Um factor de risco de infecção é um sinal, clínico ou laboratorial, que quando presente identifica um grupo de doentes com um determinado risco para desenvolver uma infecção no futuro, nada informando acerca de quando essa infecção poderá ter lugar. Em contraste, um marcador da infecção não está presente se o doente não está infectado, deve aparecer concomitantemente ou idealmente preceder a instalação da infecção, deve desaparecer com a instituição de terapêutica antimicrobiana eficaz e permanecer elevado se a infecção for refractária ao tratamento [14]. Todo o nosso estudo ao longo desta Tese foi no sentido de estudar o valor da PCR como marcador de infecção.

A análise dos trabalhos publicados revela que a investigação clínica da PCR no doente crítico infectado tem tido 2 abordagens fundamentais [22]. A primeira está orientada para avaliação de uma única determinação da concentração sérica da PCR com o objectivo de estudar o seu valor no diagnóstico da infecção e da sepsis, e como marcador prognóstico, tendo ainda sido encontrada uma correlação entre a sua concentração e a gravidade da doença. No entanto, a PCR não é um marcador estático mas, pelo contrário, tem um comportamento dinâmico, isto é, a sua concentração varia ao longo do tempo e essa variação depende apenas da intensidade do estímulo, em particular uma infecção bacteriana. Deste facto deriva a outra vertente da investigação que tem a ver com a avaliação da sua monitorização diária, com o objectivo de diagnosticar precocemente a infecção, de monitorizar a resposta da infecção à terapêutica antimicrobiana instituída bem assim como identificar diferentes perfis evolutivos da PCR após a instituição de terapêutica antimicrobiana.

Estes dados apontam para a necessidade de estudar de forma sistematizada o valor da PCR como marcador da infecção, investigando em particular:

- a) as variações da PCR antes do diagnóstico da infecção,
- b) o “*cut-off*” da PCR para diagnóstico de infecção,
- c) as variações da PCR após instituição da terapêutica antimicrobiana com o objectivo de monitorizar a evolução clínica.

Para estudar estes três pontos, desenhámos várias hipóteses que nos propusemos investigar. Sucintamente são as seguintes:

- a) as manifestações clínicas da infecção são precedidas, nos 3 a 5 dias anteriores ao seu diagnóstico, por elevações da concentração sérica da PCR, ou seja, a PCR também funciona como sentinela da infecção (*infection prediction*); comparou-se a evolução de doentes que vieram a desenvolver infecção com doentes controlo, não infectados; foi feita a comparação da PCR com marcadores clássicos de infecção, febre e contagem leucocitária.
- b) o valor discriminativo de um única determinação da PCR no diagnóstico da infecção em comparação com marcadores clássicos, como a febre e a contagem leucocitária, analisando doentes infectados e doentes não infectados; simultaneamente, pretendia-se estudar qual a concentração sérica “normal” do doente crítico não infectado uma vez que deve ser diferente da população saudável.
- c) a monitorização diária da PCR em doentes com infecção documentada (pneumonia associada ao ventilador e bacteriemia) após a instituição da terapêutica antimicrobiana é diferente nos sobreviventes e falecidos, sendo possível identificar precocemente, entre o 3º a 4º dia de evolução, os doentes sem resposta à terapêutica; simultaneamente, identificar os perfis evolutivos da PCR e estudar a sua correlação com a evolução clínica.

Após a conclusão deste trabalho ficar-se-á com um conhecimento mais aprofundado do comportamento da PCR em resposta à infecção no doente crítico. Deste modo a monitorização diária da PCR, em conjunto com o exame físico e os achados laboratoriais e imagiológicos, poderá auxiliar em diversas decisões clínicas:

- a) num doente admitido na UCI com PCR baixa, é muito pouco provável que as manifestações clínicas sejam de causa infecciosa, podendo com razoável segurança não serem prescritos antimicrobianos.
- b) num doente admitido na UCI com PCR baixa, e que durante o internamento se observe uma subida não relacionada com outras potenciais causas não infecciosas (exemplo: trauma, cirurgia), dever-se-á suspeitar de uma infecção, a qual deverá ser documentada com culturas adequadas à situação clínica do doente, assim como ponderar a instituição de antimicrobianos empiricamente.
- c) após o diagnóstico da infecção, a rapidez de descida da PCR poderá ser usada para ajustar a duração da terapêutica antimicrobiana; doentes com descidas muito rápidas da PCR poderão ter cursos terapêuticos mais curtos enquanto

que doentes com respostas mais lentas deverão ter maior duração de terapêutica antimicrobiana.

- d) após o diagnóstico da infecção, se entre o 3º e 4º dia de terapêutica antimicrobiana, a concentração da PCR persiste sem alteração ou se aumentou ainda mais, dever-se-á ponderar estarmos perante uma situação de não resposta, de uma complicação séptica (exemplo: empiema, abscesso) ou de um diagnóstico errado; face a esta situação, os doentes devem ser reavaliados, nomeadamente do ponto de vista microbiológico e imagiológico, para tentar inverter esta evolução de mau prognóstico.
- e) após o diagnóstico de infecção, se depois de uma descida inicial da PCR se observar uma subida secundária, este comportamento poderá ser atribuído a uma recorrência da infecção, ao aparecimento de uma complicação séptica (exemplo: empiema, abscesso, apendicite) ou eventualmente a uma re-infecção; tal como anteriormente estes doentes também devem ser sujeitos a uma exaustiva reavaliação clínica, laboratorial e imagiológica, com o objectivo de alterar o mau prognóstico associado a esta evolução.

Em conclusão, a monitorização diária da PCR poderá ser um marcador muito útil no diagnóstico da infecção assim como na avaliação da resposta à terapêutica antimicrobiana. Deste modo, pode vir a possibilitar uma utilização mais racional e judiciosa da terapêutica antimicrobiana, contribuindo dessa forma para uma diminuição da toxicidade, diminuição da pressão antibiótica, menor risco de emergência de resistências e finalmente diminuição dos custos.

### 1.3 Metodologia

Num período inicial, de Novembro de 2001 a Dezembro de 2002, foi construída uma base de dados de doentes críticos. Essa base de dados foi realizada na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Garcia de Orta (Director – Dr. Henrique Sabino) e todos os doentes admitidos por um período superior a 24 horas foram consecutivamente incluídos. De cada doente foram registadas as suas características demográficas: diagnósticos de admissão na UCI, o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [23], o Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28 [24]. Diariamente foram registadas a PCR, critérios de systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (temperatura máxima e mínima, frequência cardíaca máxima, frequência

respiratória máxima, pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial – PaCO<sub>2</sub> e contagem leucocitária) [25], nos doentes infectados se apresentavam sepsis, sepsis grave ou choque séptico [25], lactato, critérios do sequential organ failure assessment (SOFA) score [26] (relação pressão parcial de oxigénio no sangue arterial com a fracção de oxigénio no ar inspirado – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ventilação, plaquetas, bilirrubina, tensão arterial média, aminas vasopressoras, creatinina, necessidade de técnicas de depuração extra-renal, score de coma de Glasgow [27]), terapêutica antimicrobiana, procedimentos cirúrgicos, produtos para microbiologia e respectivos isolamentos; foi registada a data da alta da UCI, a data da alta hospitalar assim como o resultado, sobrevivente ou falecido, para cada doente. Esta base de dados foi construída em Excel (Microsoft Corp.).

Durante o período de análise de 14 meses foram incluídos 260 doentes, tendo sido perdido apenas o registo de um doente. Após divisão dos doentes em diferentes coortes, foi possível analisar os dados recolhidos de forma a responder às hipóteses anteriormente apresentadas. Em cada capítulo, que corresponde a uma das hipóteses formuladas, é feita uma descrição pormenorizada da metodologia empregue e da análise estatística utilizada.

Este estudo foi realizado com a autorização da Comissão de Ética do Hospital Garcia de Orta. Foi igualmente autorizada pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do Hospital Garcia de Orta a utilização destes dados para efeitos da realização da presente Tese de Doutoramento.

## 1.4 Descrição da Tese

Esta Tese está dividida em sete capítulos.

Neste Capítulo, **Capítulo 1**, apresenta-se uma breve introdução à questão da infecção e da sepsis, chamando a atenção para as dificuldades de diagnóstico e de monitorização da resposta à terapêutica. É brevemente apresentado o potencial papel da PCR como marcador de infecção. Finalmente são definidos os principais objectivos da Tese.

No **Capítulo 2**, realiza-se uma revisão do problema da infecção e da sepsis, abordando a fisiopatologia da sepsis e a resposta de fase aguda. De seguida faz-se uma descrição exhaustiva da PCR abordando a sua estrutura, fisiologia e possíveis papéis na resposta inflamatória e imunológica. Nesse capítulo são incluídos dois artigos, um artigo original em que se avaliou o valor de uma determinação isolada da PCR como marcador da sepsis (Artigo 1) e um artigo de revisão sobre a PCR como marcador eficaz da sepsis

---

(Artigo 2), ambos publicados no Intensive Care Medicine, órgão oficial da European Society of Intensive Care Medicine.

No **Capítulo 3**, faz-se uma revisão do valor de diferentes marcadores no diagnóstico da infecção. O nosso trabalho consistiu em estudar o valor discriminativo para o diagnóstico de infecção de uma determinação isolada de PCR em comparação com marcadores clássicos, temperatura e contagem leucocitária. Estes resultados encontram-se publicados num artigo (Artigo 3) do Clinical Microbiology and Infection, órgão oficial da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, o qual está incluído no final do capítulo.

No **Capítulo 4**, foi analisado o comportamento da PCR antes do diagnóstico da infecção estudando doentes que desenvolveram infecção nosocomial durante o internamento na UCI e que não se encontravam sob terapêutica antimicrobiana antes do diagnóstico. Neste capítulo é incluído um artigo (Artigo 4), que foi submetido para publicação, com os resultados deste estudo.

No **Capítulo 5**, aborda-se o tema da pneumonia associada ao ventilador focando o problema da monitorização da resposta à terapêutica. No nosso estudo fomos analisar a evolução das concentrações séricas da PCR após a instituição de antibioterapia em doentes com pneumonia associada ao ventilador bacteriologicamente documentada comparando sobreviventes e falecidos. Nesse capítulo é incluído um artigo (Artigo 5) publicado no European Respiratory Journal, órgão oficial da European Respiratory Society, onde são apresentados os resultados desta avaliação.


No **Capítulo 6**, fez-se uma análise semelhante à anterior mas em doentes com bacteriemia adquirida na comunidade e nosocomial. Os resultados deste estudo foram publicados (Artigo 6) no Clinical Infectious Diseases, órgão oficial da Infectious Diseases Society of América, e o manuscrito está incluído neste capítulo.

Finalmente, no **Capítulo 7**, faz-se um resumo e uma análise conjunta dos resultados dos estudos supracitados assim como um comentário sobre as limitações e as potencialidades dos nossos dados. Concluiu-se com a referência a futuros projectos de investigação a elaborar com base nestes resultados.

## 1.5 Bibliografia

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
2. Harbarth S, Pittet D: Identification and management of infectious outbreaks in critical care unit. *Curr Opin Crit Care* 1996; 2: 352-360.
3. Surveillance of nosocomial infections in intensive care units, HELICS implementation phase II, HELICS-ICU statistical report, 2000-2004: European Community, 2005 Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance.
4. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.
5. Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
7. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
8. Edbrooke D, Hibbert C, Ridley S, Long T, Dickie H: The development of a method for comparative costing of individual intensive care units. The Intensive Care Working Group on Costing. *Anaesthesia* 1999; 54: 110-20.
9. Chalfin DB, Holbein ME, Fein AM, Carlon GC: Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to gram-negative endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis in ICU patients. *JAMA* 1993; 269: 249-54.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
11. Weingarten SR, Riedinger MS, Conner L, Lee TH, Hoffman I, Johnson B, Ellrodt AG: Practice guidelines and reminders to reduce duration of hospital stay for patients with chest pain. An interventional trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 257-63.
12. Coffey RJ, Richards JS, Remmert CS, LeRoy SS, Schoville RR, Baldwin PJ: An introduction to critical paths. *Qual Manag Health Care* 1992; 1: 45-54.

13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
14. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ, Jr., Faist E, Reinhart K: Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-7.
15. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.
16. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
17. Adnet F, Borron SW, Vicaute E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ: Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; 112: 466-71.
18. Greisman LA, Mackowiak PA: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 241-5.
19. Abramson N, Melton B: Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053-60.
20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
21. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
22. Povoia P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
24. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W: Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 64-73.
25. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.

26. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
27. Teasdale G, Jennet B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
- 

## Capítulo 2

### Infecção e Sepsis – perspectiva histórica e actual

#### Resumo

Neste capítulo é feita uma introdução à questão da infecção e sepsis. Começa-se por situar o tema numa perspectiva histórica até aos nossos dias, seguida de uma breve revisão bibliográfica da imunidade inata e da resposta de fase aguda. Um dos mediadores da resposta de fase aguda é a proteína C-reativa, sendo descritas, de forma exaustiva, as suas propriedades e biologia. A infecção e a sepsis continuam a ser a principal causa de morte nos doentes críticos. Só o isolamento dos agentes bacteriológicos permite o diagnóstico definitivo da sepsis. No entanto, muitas vezes não se conseguem obter culturas positivas apesar de ser óbvio que o doente se encontra infectado. É então necessário recorrer às manifestações clínicas e laboratoriais da sepsis para se fazer um diagnóstico o mais rigoroso possível. Este capítulo conclui-se com a discussão das potencialidades da proteína C-reativa como marcador de infecção. São incluídos dois artigos, um artigo original em que se avaliou a proteína C-reativa como marcador da sepsis e um artigo de revisão sobre a proteína C-reativa como marcador da sepsis ambos publicados no *Intensive Care Medicine*, sendo este último realizado a convite do então Editor para os Artigos de Revisão, o Prof. Mervin Singer, University College, Londres.

#### 2.1 Introdução

Nos anos 40 e 50 constatou-se que o suporte de algumas falências orgânicas tinha um impacto muito grande sobre a mortalidade. O choque hemorrágico deixava de ser uma doença invariavelmente letal se fluidos intravenosos fossem adequados e atempadamente administrados [1]. A mortalidade da insuficiência respiratória aguda das crianças com poliomielite diminuía de 85% para 25% se os doentes fossem traqueostomizados e ventilados com pressão positiva [2]. Este tipo de doentes criou a necessidade de conceber espaços nos hospitais com tecnologia e pessoal experiente, quer médicos quer enfermeiros, para tratar estas situações clínicas. Surgem assim, nos anos 50, as primeiras Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [3].

Estes sucessos também criaram novas situações clínicas características do doente crítico, a maioria das quais ainda não totalmente esclarecidas. A terapêutica do choque hemorrágico tinha frequentemente como complicação insuficiência respiratória aguda, por vezes muito grave a que se denominou síndrome de dificuldade respiratória do adulto [4], a ventilação mecânica destas síndromas marcadamente hipoxemiantes parece condicionar aparecimento e/ou agravamento de falências de outros órgãos e deste modo contribuir para o aparecimento da chamada falência múltipla de órgãos (FMO) tão frequente em Cuidados Intensivos [5, 6]. Finalmente, a infecção grave e a resposta do hospedeiro a essa

---

infecção, a que se denomina sepsis, são uma das causas mais frequentes de FMO e a principal causa de morte nas UCI [7, 8].

A palavra sepsis deriva do grego e significa putrefacção. Pensa-se que tenha sido introduzida no léxico médico por Hipócrates para designar a degradação dos tecidos, a exsudação e o mau cheiro de algumas feridas [9]. Só no século XIX, com a aplicação do método científico à Medicina por Claude Bernard [10] e de algumas outras brilhantes observações, se começou a ter alguma compreensão acerca dos mecanismos etiológicos e de prevenção da sepsis. Ignaz Philipp Semmelweis [11], médico húngaro a trabalhar em Viena, constatou em 1847 que a “febre puerperal” era muito mais frequente na ala ao cuidados dos médicos que na ala ao cuidado das parteiras! Além disso, ao efectuar a autópsia a um professor seu que morrera em consequência de um pequeno ferimento sofrido durante um exame *post mortem*, verificou que os achados patológicos eram indistinguíveis dos das mulheres vitimadas pela “febre puerperal”. Devido a esta constatação, passou a observar, de forma sistemática, o percurso dos médicos dentro do hospital e reconheceu que se estes lavassem as mãos antes de cuidarem das parturientes, a “febre puerperal” era muito mais rara, sem contudo perceber qual o motivo. A simples lavagem das mãos com uma solução com cloreto de cálcio resultou numa descida dramática da incidência da infecção para valores inferiores ao da ala ao cuidado das parteiras. Quase 20 anos mais tarde, em 1865, Louis Pasteur sugere que a decomposição ou o apodrecimento dos tecidos era causado por organismos microscópicos que viviam no ar, os quais quando entravam em contacto com os tecidos causavam a sua “fermentação”. Simultaneamente, Joseph Lister, em Glasgow, verificava que cerca de 45 a 50% dos doentes amputados morriam em sepsis, facto que o motivou para as suas investigações sobre a “anti-sepsis”. Com um trabalho extremamente meticuloso, Lister estabeleceu a conexão entre as descobertas de Pasteur e a sua constatação epidemiológica da sepsis pós-amputação. Ele especulou que os micróbios do ar seriam a possível causa da “putrefacção” e que poderiam ser destruídos antes de entrarem em contacto com os tecidos. Com esse objectivo, Lister começou a usar ácido carbólico, o qual ele sabia ser empregue no tratamento de um parasita animal em explorações pecuárias. Os resultados desta experiência culminaram com 9 meses sem qualquer sepsis pós-amputação na Glasgow Royal Infirmary. Estes trabalhos pioneiros formam a base para toda a investigação que se lhe seguiu na área da sepsis e anti-sepsis.

Desde este período as palavras infecção e sepsis passaram a ser usadas, frequentemente, como sinónimos. Ao contrário do que durante muitos anos se pensou, a

síndrome séptica não aparece apenas no contexto de uma infecção, mas pode ser despoletada por muito outros estímulos, os quais têm em comum a capacidade de desencadear uma resposta imunológica no hospedeiro [12]. Estão neste caso a pancreatite, o trauma, as queimaduras, a isquemia e a reperfusão, entre outras. Estes estímulos levam à activação de diversas cascatas biológicas, tais como a inflamatória, o sistema coagulação/fibrinólise, e inclusivamente o balanço entre sobrevivência e morte celular. A activação destas vias biológicas tem um papel primordial na fisiopatologia da sepsis e disfunção de órgão [13].

Até aos anos 90, a falta de standardização da terminologia estava bem patente nos diversos trabalhos científicos publicados, o que os tornava, a maioria das vezes, não comparáveis. Com o objectivo de uniformizar a terminologia e definir conceitos, Roger Bone organizou uma Conferência de Consenso em 1991 sob os auspícios do American College of Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine [14, 15]. Pretendia-se encontrar definições claras e simples que melhorassem a capacidade de diagnosticar, monitorizar e tratar a sepsis. Paralelamente, Bone *et al.* também pretendiam que estes critérios fossem considerados standards na definição dos doentes a incluir em futuros estudos clínicos [15].

**Tabela 2.1** – Definições da Conferência de Consenso do American College of Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine [15].

---

**SIRS.** Dois ou mais dos seguintes critérios:

1. temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$
2. frequência cardíaca  $>90$  pulsações/min
3. frequência respiratória  $>20$  ciclos/min ou  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
4. contagem leucocitária  $>12.000/\text{mL}$ ,  $<4.000/\text{mL}$  ou  $>10\%$  de formas imaturas

**Sepsis** – SIRS + infecção documentada (cultura positiva)

**Sepsis Grave** – Sepsis associada a disfunção de órgão, hipoperfusão ou hipotensão; hipoperfusão inclui acidose láctica, oligúria e alteração do estado de consciência

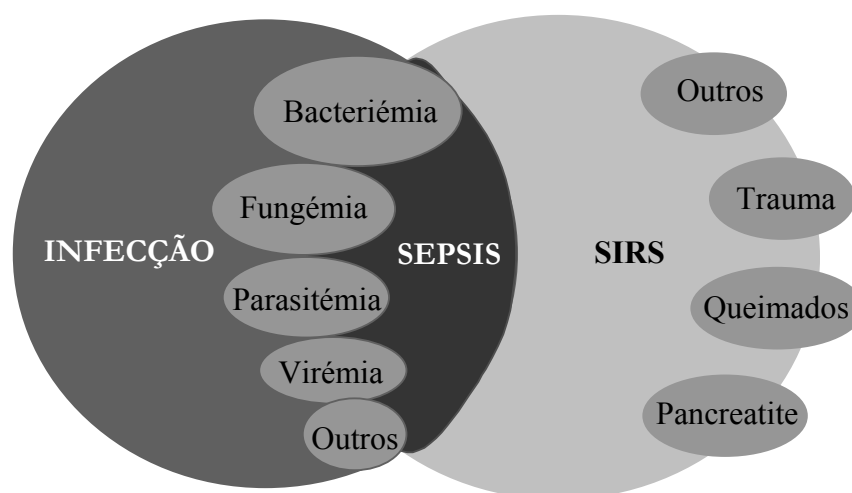
**Choque Séptico** – Hipotensão secundária à sepsis depois de adequado preenchimento vascular e hipoperfusão

---

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

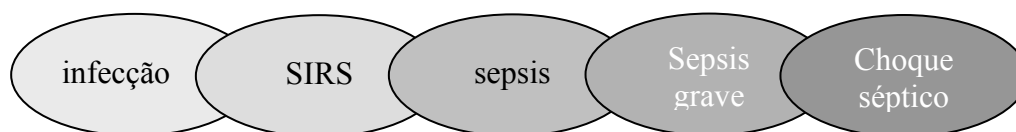
Cedo se percebeu que não era correcto definir sepsis como a presença de bactérias na corrente sanguínea. Também foi consensual, que certos doentes sem infecção podiam apresentar um quadro clínico em tudo igual à sepsis. No entanto, não era fácil encontrar uma definição alternativa. Por isso, a Conferência de Consenso achou importante distinguir a causa da resposta inflamatória da própria resposta inflamatória. Surge assim uma nova designação, “systemic inflammatory response syndrome” (SIRS), cujos critérios de diagnóstico estão apresentados no Tabela 2.1 [15]. Quando o SIRS é causado por uma

infecção o quadro denomina-se sepsis. Rapidamente se compreendeu que os critérios de SIRS são muito sensíveis mas pouco específicos de infecção, podendo estar associados a muitas situações não infecciosas (Figura 2.1). E mesmo as manifestações clínicas mais graves da infecção como a sepsis grave e o choque séptico também podem ser encontrados em doentes sem infecção [16-18].



**Figura 2.1** – Relações entre infecção, SIRS e sepsis (adaptado de Bone *et al* [14]).

A demonstração epidemiológica de que existe um contínuo entre SIRS e choque séptico/FMO [7, 19], veio reforçar a hipótese que o SIRS é um crescendo de resposta inflamatória secundária a estímulos infecciosos ou não. Em cada estágio da resposta inflamatória observa-se um aumento da FMO e da mortalidade (Figura 2.2).



**Figura 2.2** – O choque séptico representa o extremo do espectro de inflamação e da resposta do hospedeiro a um determinado estímulo (ex. infecção). Existe alguma sobreposição das manifestações clínicas dos diferentes estádios que levam ao choque séptico.

Apesar destas definições serem muito utilizadas na literatura, não trouxeram uma mais valia em termos da abordagem clínica nem da terapêutica destes doentes, pelo que tem havido alguma discussão acerca da sua verdadeira utilidade. Com a sua introdução

também não terminou a confusão que já existia anteriormente entre infecção e sepsis, continuando a haver muitos trabalhos que definiam presença de infecção como sendo sinónimo de sepsis com infecção presumida. Para pôr alguma ordem neste problema, um painel de peritos sob a égide da European Society of Intensive Care Medicine considerou que num trabalho sobre infecção e sepsis os doentes deveriam ser divididos em 3 grupos distintos: a) doentes com infecção documentada, b) doentes sem infecção e a quem não foi instituída qualquer terapêutica antimicrobiana durante o internamento na UCI e c) um último grupo de doentes em que a infecção é presumida ou apenas suspeitada mas em que são prescritos antimicrobianos [20]. Este último grupo deveria ser excluído da análise final. De notar que nestas definições nunca se faz referência à sepsis, pois o que é importante, é saber se o doente está ou não infectado.

Dado que, os resultados obtidos com as definições da Conferência de Consenso de 1991 de algum modo ficaram aquém das expectativas e que além disso quase uma década tinha decorrido, a Society of Critical Care Medicine, a European Society of Intensive Care Medicine, o American College of Chest Physicians, American Thoracic Society e a Surgical Infection Society realizaram uma nova conferência de consenso [21]. Infecção foi definida como uma situação patológica causada pela invasão de tecidos, fluidos ou cavidades normalmente estéreis por microorganismos patogénicos ou potencialmente patogénicos. Sepsis continua a ser uma síndrome clínica caracterizada por uma infecção e a resposta inflamatória sistémica. Consequentemente, a sepsis sem documentação microbiológica só poderá ser fortemente presumida. Estes conceitos são muito semelhantes aos anteriormente definidos.

## 2.2 Fisiopatologia da sepsis

Nas últimas décadas, com conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia da sepsis, percebeu-se que a síndrome clínica não resulta directamente da presença do microorganismo, mas pelo contrário, indirectamente, da activação sistémica da imunidade inata [12, 22].

Os microorganismos são ubiqüitários nos mais diferentes habitats. Ao contrário do que à primeira vista se poderia supor tanto o Homem como outros seres vivos evoluíram em perfeita simbiose com os mais diversos microorganismos. O corpo humano tem cerca de  $10^{13}$  células, divididas por cerca de 250 tipos de linhagens celulares diferentes [23]. Na pele, nas mucosas e no tubo digestivo, cada um de nós, “transporta” cerca de  $10^{14}$  bactérias de 250 a 600 espécies diferentes [23, 24]. Se por um lado, estes microorganismos são

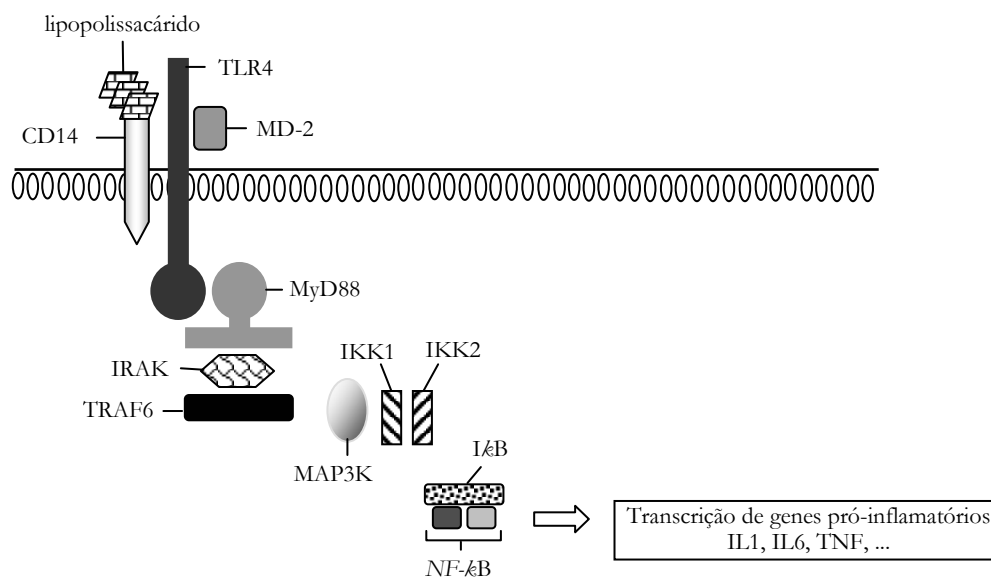
fundamentais para diversas funções imunológicas e metabólicas, por outro eles constituem uma ameaça constante se invadirem os tecidos do hospedeiro.

Em 1930, Tillet e Francis [25] identificam no soro de doentes com pneumonia a capacidade de precipitar a fracção polissacárida, fracção C, do *Streptococcus pneumoniae*. Esta propriedade desaparecia rapidamente após a convalescença dos doentes e não se encontrava em indivíduos sãos. Quando se demonstrou que a fracção C era de origem proteica, foi chamada Proteína C-Reactiva (PCR) e a designação “fase aguda” [26] foi introduzida para designar os doentes com infecções agudas em cujo soro a determinação da PCR era positiva.

O sistema imunitário é constituído por uma complexa organização de células e mediadores com funções bem definidas na defesa contra a invasão dos tecidos por microrganismos patogénicos ou potencialmente patogénicos. O sistema imunitário divide-se em dois componentes, o inato e o adaptativo, com funções e tarefas distintas mas complementares [27]. O funcionamento do sistema imunitário adaptativo depende da expansão clonal dos linfócitos em resposta a uma infecção, a qual é essencial para uma completa resposta imunológica. Contudo demora 3 a 5 dias até começar a ser eficaz, tempo mais que suficiente para a maioria dos agentes microbianos causarem graves lesões no hospedeiro. Em contrapartida, o sistema imunitário inato tem a capacidade de ser estimulado imediatamente, uma vez que este possui receptores que reconhecem fracções dos microrganismos invasores, activando a resposta de fase aguda, o complemento, a coagulação e libertação de citocinas. Deste modo, consegue um controlo imediato da replicação bacteriana [22].

A principal diferença entre o sistema imunitário inato e o adaptativo reside nos receptores e nos mecanismos usados para o reconhecimento imunológico. Ao contrário do sistema imunitário adaptativo que tem a capacidade potencial de reconhecer  $10^{14}$  a  $10^{18}$  estruturas antigénicas diferentes, o sistema inato, tem uma capacidade muito mais limitada, na ordem das centenas [22]. A estratégia de reconhecimento imunológico pelo sistema imune inato baseia-se na identificação de estruturas moleculares repetitivas em muitos microrganismos [28]. Estas estruturas denominam-se padrões moleculares associados a patogénicos (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP) e são identificadas por receptores do sistema inato denominados receptores reconhedores de padrões (*pattern-recognition receptors* – PRR). Os exemplos mais conhecidos de PAMP são os seguintes produtos bacterianos: lipopolissacárido (LPS), peptidoglicanos, ácidos lipoteicóicos, manans, ADN bacteriano, ARN dupla cadeia e glucanos.

Os PRR dividem-se em três classes, secretores, endocíticos e de sinalização. Estes últimos PRR, de sinalização, constituem uma família denominada “*toll-like receptors*” (TLR). Foram identificados 10 tipos diferentes de TLR, cada um com uma determinada especificidade para um determinado tipo de PAMP característico de certos microrganismos ou produtos de degradação celular [22]. Um dos receptores mais estudados, o TLR4, reconhece especificamente o LPS das bactérias Gram negativo [29]. No entanto, o TLR4 não é a única proteína envolvida no reconhecimento do LPS. Inicialmente, o LPS liga-se ao receptor CD14 dos macrófagos (Figura 2.3). Outra proteína, denominada MD-2, é necessária para a ligação do LPS ao TLR4. Ou seja, a estrutura de reconhecimento do LPS tem três componentes: CD14, TLR4 e MD-2. Depois de formado este complexo, o TLR4 envia um sinal para o interior da célula activando diversos mediadores intracelulares, nomeadamente quinases que vão degradar inibidores de factores de transcrição nuclear [30]. Um destes factores de transcrição nuclear, responsável pela síntese de mediadores da sepsis, é o factor de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B).



**Figura 2.3** – Activação e transdução dos “*toll-like receptors*”. O reconhecimento do lipopolissacárido envolve três componentes: CD14, *toll-like receptor* 4 (TLR4) e MD-2. Este complexo condiciona a activação do TLR4 que por sua vez na presença da proteína MyD88 estimula a quinase IRAK (*interleukin-1 receptor-associated kinase*). A IRAK é fosforilada e liga-se a outra proteína, TRAF6 (*tumor necrosis factor-associated factor 6*), que por sua vez activa outra quinase, MAP3K (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase*). A MAP3K activa a quinase IκB1 (IKK1) e quinase IκB2 (IKK2) que fosforilam a quinase IκB libertando o factor de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). O NF- $\kappa$ B dirige-se para o núcleo induzindo a transcrição de vários genes envolvidos na resposta inflamatória e imunológica como por exemplo a interleucina 1 (IL1), IL6 e o factor de necrose tumoral (TNF).

A activação do NF- $\kappa$ B é um processo rápido, tendo início poucos minutos após a estimulação extra-celular. A nível nuclear, o NF- $\kappa$ B vai estimular a transcrição de mediadores envolvidos na resposta inflamatória nomeadamente a interleucina 1 (IL1), IL6, o factor de necrose tumoral (TNF), a sintetase do óxido nítrico induzida (iNOS) e o factor activador das plaquetas (PAF).

As consequências da activação dos TLR são extremamente complexas e tornam possível que um único estímulo, como por exemplo a endotoxina, seja capaz de provocar muitas alterações da homeostasia através da produção de diversos mediadores característicos da resposta inflamatória sistémica. Um desses mediadores, a IL6, é a principal responsável pela produção das proteínas de fase aguda [31].

### **2.3 Resposta de Fase Aguda**

Estímulos tão diversos como trauma, necrose tecidual, infecções designadamente bacterianas, neoplasia sobretudo se disseminada, agudizações de doenças inflamatórias crónicas como a artrite reumatóide, têm a capacidade de desencadear uma resposta sistémica e complexa caracterizada por febre, leucocitose, catabolismo de proteínas musculares e, essencialmente a nível hepático, modificação da síntese e da secreção de um grande número de proteínas plasmáticas. A esta resposta denomina-se resposta de fase aguda. As proteínas de fase aguda (Tabela 2.2) podem ser divididas em proteínas de fase aguda positivas, cuja concentração plasmática aumenta, e as proteínas de fase aguda negativas, com uma diminuição de pelo menos 25% da sua concentração basal, como é o caso típico da albumina [32].

Simultaneamente, a resposta de fase aguda induz várias alterações sistémicas (Tabela 2.3) com modificações da fisiologia normal, mudança do comportamento e alterações bioquímicas e nutricionais [31]. A resposta de fase aguda não aparece apenas na doença orgânica, mas está demonstrada a sua activação durante o exercício físico violento, o parto, o stress psicológico e mesmo em doenças psiquiátricas [33].

**Tabela 2.2** – Variações das concentrações plasmáticas das proteínas de fase aguda

	umentam	diminuem
Antiproteases	$\alpha$ 1-antitripsina	
Coagulação	$\alpha$ 1-antiquimotripsina	
	Fibrinogénio	
	Protrombina	
	Factor VIII	
	Plasminogénio	
Complemento	Proteína S	
	C1s	Properdina
	C3, C4, C5	
Proteínas de transporte	Inibidor C1	
	Haptoglobina	
	Hemopexina	
Outros	Ceruloplasmina	
	Proteína C-reactiva	Albumina
	Amilóide A do soro	HDL
	Fibronectina	LDL
	Ferritina	
	Glicoproteína $\alpha$ 1-ácida	

A resposta de fase aguda persiste enquanto o estímulo que a desencadeou estiver presente. Mesmo em situações clínicas muito graves e a não ser que se instale um quadro de insuficiência hepática aguda muito grave, a resposta de fase aguda mantém-se até o doente falecer [34]. A constatação de que todos os animais endotérmicos têm a capacidade de desencadear respostas semelhantes pressupõe que a resposta de fase aguda constitui uma importante vantagem evolutiva [35].

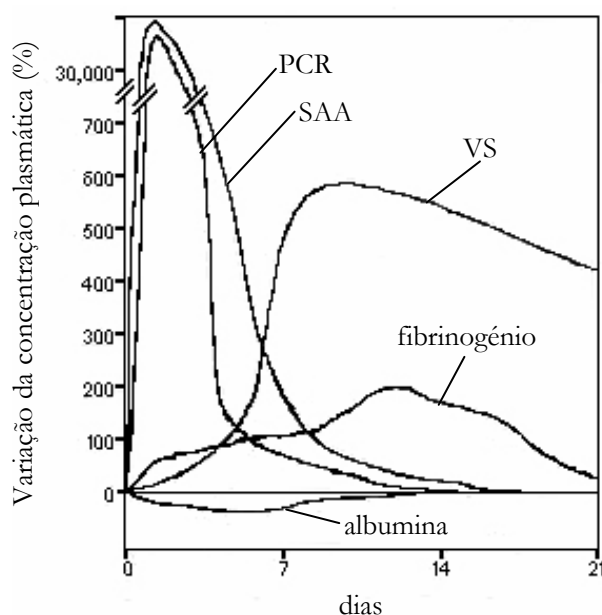
**Tabela 2.3** – Outras alterações da resposta de fase aguda

neuroendócrinas	febre, sonolência, anorexia $\uparrow$ secreção de CRH, corticotropina e cortisol $\uparrow$ secreção vasopressina $\uparrow$ secreção de catecolaminas (supra-renal) $\downarrow$ produção " <i>insulin-like growth factor I</i> "
hematopoiéticas	anemia das doenças crónicas leucocitose trombocitose
metabólicas	catabolismo proteico; balanço azotado negativo $\downarrow$ gluconeogénese osteoporose $\uparrow$ lipólise $\uparrow$ lipogénese hepática caquexia

CRH –corticotropin releasing hormone

As citocinas libertadas durante a resposta inflamatória estimulam a produção pelo fígado das proteínas de fase aguda. A IL6 é a principal citocina estimuladora, no entanto, outras citocinas influenciam certos subgrupos de proteínas. Podemos dividir as proteínas de fase aguda em dois tipos. As de tipo I cuja produção é estimulada por citocinas mais precoces na resposta inflamatória, como a IL1, IL6 e TNF, e que incluem a glicoproteína  $\alpha$ 1-ácida, a PCR e o amilóide A do soro (*serum amyloid A* – SAA) [36]. E as proteínas de fase aguda tipo II, como o fibrinogénio, a haptoglobina,  $\alpha$ 1-antitripsina e  $\alpha$ 1-antiquimotripsina, que são produzidas em resposta à família IL6 de citocinas (oncostatina M, factor inibidor da leucemia, factor neurotrófico ciliar) [37].

As concentrações plasmáticas das proteínas de fase aguda são em larga medida dependentes do ritmo da sua produção a nível hepático. As concentrações do complemento e dos factores de coagulação aumentam cerca de 50 a 100 vezes, ao passo que as antiproteases e a glicoproteína  $\alpha$ 1-ácida aumentam 3 a 5 vezes [31]. A PCR e o SAA têm a particularidade de aumentar mais de 1000 vezes em relação aos seus valores basais e, a cada momento, a sua concentração sérica depende apenas intensidade do estímulo e da velocidade de síntese [37]. A Figura 2.4 mostra a evolução temporal das variações de diferentes parâmetros de fase aguda, assim como a magnitude dessas variações [38].



**Figura 2.4** – Resposta de fase aguda. As concentrações séricas da proteína C-reativa (PCR) e do amilóide A do soro (SAA) sobem rapidamente, sendo um aumento de várias ordens de grandeza, após o estímulo inflamatório. O fibrinogénio sobe mais lentamente e com menor amplitude. A concentração de albumina desce. A velocidade de sedimentação (VS) tem uma subida e descida muito lentas.

Em geral, a resposta de fase aguda leva a um aumento de todos os seus componentes, mas existem situações em que, inexplicavelmente, isso não se verifica. Na tabela 2.4, estão descritas as situações clínicas em que, por motivos ainda desconhecidos, a exacerbação da doença de base não induz aumento da concentração sérica de PCR ainda que seja evidente um marcado quadro inflamatório sistémico. Também não se sabe, porque estes mesmos doentes quando infectados apresentam uma resposta de fase aguda intacta com marcada elevação da PCR. O exemplo típico desta situação é o doente com Lúpus Eritematoso Sistémico em fase de exacerbação da sua doença, com febre, anorexia, anemia, mas em que os níveis de PCR são normais. Contudo, se houver uma infecção concomitante, a PCR destes doentes tem o comportamento esperado, isto é, aumenta. Esta particularidade do comportamento da PCR é usada para distinguir as exacerbações da doença de base de uma infecção. Existem outras situações em que os níveis dos diferentes componentes das proteínas de fase aguda não estão uniformemente aumentados, o que significa que estes são de alguma forma regulados individualmente e não de forma colectiva [31, 35].

**Tabela 2.4** – Doenças inflamatórias/neoplásicas associadas a pequenas variações da PCR.

---

lúpus eritematoso sistémico
esclerodermia
dermatomiosite
colite ulcerosa
leucemia
doença do enxerto contra o hospedeiro

---

## 2.4 Proteína C-Reactiva

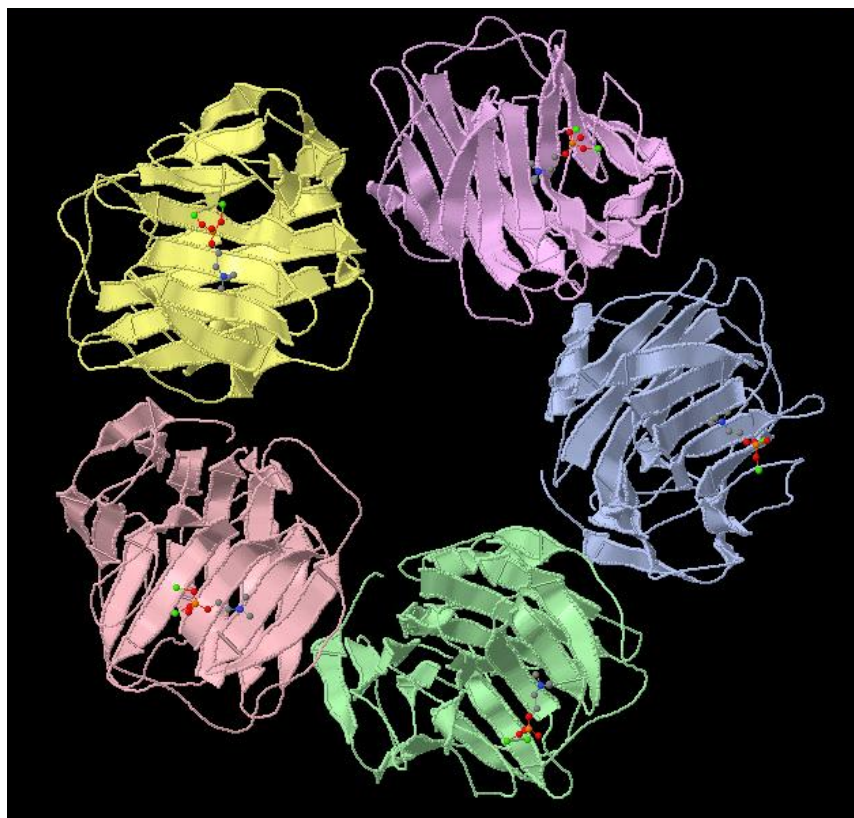
### 2.4.1 Estrutura

A PCR é o protótipo da proteína de fase aguda, com uma marcada elevação da sua concentração sérica em resposta a diversos estímulos inflamatórios em particular infecções bacterianas. Pertence a uma família de proteínas denominada pentraxinas que são proteínas plasmáticas multiméricas cujos monómeros estão estabilizados por iões cálcio [37, 39]. O outro membro desta família é o componente P do amiloide sérico (*serum amyloid P component* – SAP).

A PCR humana tem um peso de 115135 Da e é formada por cinco polipéptidos não glicosilados idênticos (23027 Da) de 206 aminoácidos cada (Figura 2.5). Os

monómeros encontram-se ligados de forma não covalente, organizados numa estrutura discóide muito estável com marcada resistência à proteólise [40, 41]. Em cada monómero podem-se reconhecer duas faces. Uma das faces tem uma estrutura proteica em hélice  $\alpha$ . Na outra face a cadeia proteica está organizada em estrutura  $\beta$ , na qual se forma uma fenda denominada “*lectin fold*”. Esta estrutura proteica, a que se associam 2 íões cálcio, reconhece os resíduos fosfocolina do polissacárido C do *Streptococcus pneumoniae* [42, 43].

Para além da fosfocolina foram identificados outros produtos que são reconhecidos e para os quais a PCR tem uma grande afinidade. Temos por um lado ligandos autólogos, que são componentes de células danificadas e/ou destruídas, como por exemplo produtos derivados das membranas celulares como fosfatidilcolina e a esfingomiéline [44], produtos nucleares como histonas e mesmos ácidos nucleicos [45], que têm a capacidade de formar complexos com a PCR. Os ligandos extrínsecos são resíduos constituintes de microrganismos, capsulares ou somáticos, tais como bactérias, fungos e parasitas. Entre estes componentes estão identificados glucanos e fosfolípidos [46].



**Figura 2.5** – Estrutura (pentaxina) da Proteína C-reativa; imagem da face com as “*lectin folds*” onde se encontram os íões de cálcio; estes são os locais de reconhecimento e fixação da fosfocolina do polissacárido C do *Streptococcus pneumoniae* (imagem disponível na página da Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org); Protein Data Bank: <http://pdbeta.rcsb.org/pdb/images.do?structureId=1b09>; acedido em 26/06/2005)

## 2.4.2 Função e Biologia

Estes complexos PCR-ligando têm a capacidade de se ligar à fracção C1q do complemento com a consequente activação da via clássica do complemento [47]. Apesar das semelhanças na forma de activação da via clássica do complemento pela PCR e pelos anticorpos, o local de ligação e reconhecimento da PCR ao C1q é distinto da zona onde os anticorpos se ligam [48]. A activação da via clássica do sistema do complemento pela PCR leva à activação do C3, que promove a adesão dos microrganismos às células fagocitárias, assim como do complexo terminal de lise celular, C5-C9 [49, 50]. Além deste mecanismo, a PCR também parece influenciar a activação da via alternativa do sistema do complemento. O factor H compete com o factor B para a formação do complexo C3bBb, diminuindo a semi-vida do C3b, de que resulta uma diminuição da actividade da via alternativa do sistema do complemento. Dado que a PCR tem a capacidade de se ligar e inibir o factor H pode deste modo amplificar a via alternativa de activação do sistema do complemento [46].

O papel da PCR *in vivo* não está bem definido [37] e os resultados de estudos animais e experimentais têm evidenciado dados algo contraditórios. Após a formação do complexo PCR-ligando algumas das propriedades da PCR são sobreponíveis à dos anticorpos. A PCR promove a opsonização de certos substratos para posterior fagocitose e apresenta efeitos pró-inflamatórios que consistem na estimulação da libertação de citocinas inflamatórias como a IL6 [37, 39, 46]. No entanto, ratos transgénicos, que produzem elevadas concentrações de PCR, ficam parcialmente protegidos de inóculos letais de endotoxina, dos efeitos da administração do PAF e dos efeitos da administração conjunta de IL1+TNF, mas não de TNF isoladamente [40]. Estes achados poderão resultar do efeito da PCR nas células endoteliais, com diminuição da expressão da L-selectina e portanto menor adesão de neutrófilos e de estimular a produção do antagonista do receptor da IL1 [51]. Em contrapartida, existe evidência que a PCR pode ter um efeito directo sobre as células endoteliais induzindo a expressão de moléculas de adesão intercelular tipo 1 (*intercellular adhesion molecule* – ICAM-1) [52] e a produção de citocinas inflamatórias como a IL6 [53]. Além disso, a PCR inibe a fibrinólise estimulando a libertação do activador-inibidor do plasminogénio 1 (*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1) [54] facto comprovado pela administração de PCR a voluntários com aumento da concentração plasmática do PAI-1 [55]. Finalmente, em doentes sépticos demonstrou-se uma correlação inversa entre a concentração da PCR e a capacidade fibrinolítica do plasma assim como o facto deste estado de hipofibrinólise ser muito precoce na evolução da sepsis [56].

Contudo, existem estudos animais que apontam para um potencial papel protector da PCR nas infecções bacterianas. Ratos transgênicos que expressam concentrações muito elevadas de PCR humana em resposta à endotoxina estão parcialmente protegidos contra infecções letais quer por bactérias Gram positivo quer por bactérias Gram negativo, como o *Streptococcus pneumoniae* [57] e a *Salmonella typhimurium* [58].

O facto de praticamente todos os seres vivos, incluindo invertebrados primitivos, possuírem PCR ou moléculas muito semelhantes, de não serem conhecidos défices de produção e de só terem sido descritos dois polimorfismos [59, 60], faz supor que esta proteína de fase aguda tem um papel muito importante e essencial nos mecanismos de defesa e por isso constitua uma importante vantagem evolutiva [37, 39]. Em suma, existem dados experimentais e evolutivos que apontam para um papel central da PCR na imunidade inata. Porém, a observação de que os doentes com exacerbação do lúpus eritematoso sistémico não apresentam elevação da PCR [35] e de que ratos sem SAP (SAP *knockout mice*) apresentam espontaneamente anticorpos antinucleares [61] faz supor que as pentraxinas também possuam um papel regulador da auto-imunidade.

Para terminar é fundamental referir que algumas das propriedades atribuídas à PCR são algo improváveis. É pouco provável que uma proteína que apresenta uma variação da sua concentração superior a 10000 vezes em poucas horas possa desempenhar uma função de modulação de qualquer sistema celular ou fisiológico [39]. Igualmente é pouco provável que as subunidades da PCR, a chamada neo-PCR, às quais foram atribuídas diversos efeitos biológicos, tenham uma existência real pois a desnaturação da PCR exige condições físico-químicas que não se encontram *in vivo* [62, 63]. Além disso, não existe qualquer evidência que as subunidades da PCR persistam em circulação dado serem rapidamente degradadas.

### 2.4.3 Produção, secreção e concentração

Nos adultos saudáveis a concentração plasmática da PCR apresenta uma mediana de 0.08 mg/dL (intervalo interquartil 0.03 a 0.17 mg/dL), sendo < 1 mg/dL em 99% dos indivíduos [35, 37]. Valores mais elevados que estes são sempre anormais e implicam a presença de doença [64].

O gene da PCR está localizado no cromossoma 1 que também contém o gene do SAP [65, 66]. Após um estímulo inflamatório, a concentração pode ultrapassar os 50 mg/dL, isto é, uma variação superior a 10000 vezes. A PCR plasmática, como a maioria das proteínas de fase aguda, é sintetizada exclusivamente no fígado principalmente em resposta à IL6 [31]. Contudo foram identificados outros órgãos com síntese local de PCR e

eventualmente também secreção [67, 68]. A síntese *de novo* da PCR inicia-se muito rapidamente após o estímulo, começa a ser secretada cerca de 6h depois e as concentrações duplicam cada 8 h atingindo o pico por volta das 48-50 h [64]. Após a suspensão ou cessação do estímulo, os níveis da PCR diminuem rapidamente, apresentando uma semi-vida de 19 h, a qual é independente da situação clínica do doente assim como da patologia de base [37]. As elevadas concentrações de PCR persistem enquanto o estímulo existir [35, 37, 69, 70]. Com a exceção da insuficiência hepática aguda muito grave, a PCR eleva-se sempre que houver um quadro inflamatório, e o seu valor depende apenas da intensidade do estímulo e da velocidade de síntese. A sua concentração não é influenciada pela patologia de base do doente, nem por intervenções terapêuticas nomeadamente as técnicas de depuração extra-renal [71]. Apenas a terapêutica dirigida ao estímulo inflamatório inicial propriamente dito é que pode influenciar a concentração da PCR [64]. Finalmente, não se encontraram diferenças entre os picos de concentração de PCR em episódios sépticos sucessivos no mesmo doente, isto é, a resposta da PCR à infecção não apresenta um comportamento que indicie “habituação” ou “esgotamento” [72].

A concentração plasmática da PCR na população saudável tende a aumentar ligeiramente com a idade, provavelmente em consequência do aparecimento de diversas doenças ainda em estádios sub-clínicos [73]. Aparentemente cada indivíduo tem o seu valor basal de PCR que mantém ao longo dos anos, sem grandes variações diurnas nem sazonais. Também não é alterada pela alimentação [39]. Os gémeos apresentam uma grande concordância no seu valor basal da PCR que é independente da idade e do peso.

Para explicar as diferenças nas concentrações basais da PCR nos indivíduos saudáveis foi sugerida a existência de polimorfismos na IL1 e IL6. Outra possibilidade era a existência de polimorfismos no próprio gene da PCR. Recentemente foi identificado um polimorfismo caracterizado por repetições GT no intron do gene da PCR que tem sido repetidamente associado a diferentes concentrações plasmáticas basais da PCR tanto em indivíduos saudáveis como em doentes lúpus eritematoso sistémico [60]. Além disso, este polimorfismo parece condicionar uma susceptibilidade aumentada à infecção pneumocócica. Se este tipo de polimorfismos, em particular do gene da PCR, estiver associado a diferentes concentrações basais da PCR, a diferentes magnitudes de produção de PCR durante a resposta de fase aguda, assim como diferentes prognósticos, então a hipótese do papel da PCR na defesa do hospedeiro e na patogenia da situação clínica fica francamente reforçada.

## 2.4.4 Métodos de medição da PCR

A qualidade dos métodos laboratoriais de medição da PCR sofreu um grande desenvolvimento desde a sua identificação nos anos 30.

Os primeiros métodos imunológicos disponíveis faziam apenas uma determinação qualitativa da PCR a qual era positiva em quase todas as doenças, quer infecciosas quer não infecciosas. Por este motivo, tinha muito pouca utilidade prática. Posteriormente, desenvolveram-se métodos semi-quantitativos, o teste de aglutinação com látex, em que a resposta era dada em cruces. Uma resposta francamente positiva era expressa por três ou quatro cruces. Estes métodos eram rápidos, económicos e simples, todavia a sua aplicação prática continuava a ser pouco importante [39].

O advento da imunoprecipitação revolucionou a metodologia de medição das proteínas de fase aguda, em particular da PCR, obtendo resultados mais específicos e mais sensíveis. A imunoprecipitação depende da polivalência do antigénio e da bivalência do anticorpo, que ao formarem complexos imunes resultam num aumento de tamanho assim como de índice de refração com o conseqüente aumento da capacidade de dispersão da luz [74]. A luz dispersa-se em todas as direcções com intensidades diferentes dependendo do tamanho das partículas e da cinética da reacção. Por isso, a optimização do método depende da aptidão do sensor da luz. Os métodos mais usados para detecção de complexos imunes são a nefelometria e a turbidimetria.

Após a caracterização bioquímica da PCR [35, 37] foi possível desenvolver anticorpos monoclonais para o seu emprego em imuno-ensaios, a imunoturbidimetria e a imunonefelometria. Estes métodos são muito fiáveis, estáveis e com elevada reprodutibilidade [75]. Demoram cerca de 15 a 30 minutos a ser executados, têm um limite de quantificação de 0,3 a 0,5 mg/dL e um baixo custo [76]. Este limite de detecção é suficiente para a utilização da PCR na monitorização da resposta da infecção [77].

Nos anos 90, reconheceu-se que um dos mais importantes componentes do aparecimento e desenvolvimento da aterosclerose era a presença de um quadro de ligeira a moderada inflamação sistémica crónica [78]. Simultaneamente, diversos trabalhos mostraram que a PCR estava associada a várias doenças arteriais como a doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica [79-81]. Para detectar estas pequenas variações de PCR foi necessário desenvolver novos métodos denominados de alta sensibilidade [77, 82]. Estes testes ultra-sensíveis podem apresentar limites de detecção de 0.07 mg/dL.

### 2.4.5. Aplicações Clínicas da Proteína C-Reactiva

Como foi anteriormente descrito, a PCR é um marcador inespecífico da resposta de fase aguda pelo que são de esperar aumentos da sua concentração plasmática nas mais diversas situações clínicas desde que envolvam inflamação, infecção e necrose [31, 83]. Em consequência desta baixa especificidade foi considerado um marcador com pouco ou nenhum interesse clínico [39].

No entanto, tanto a PCR como qualquer outro marcador, seja clínico, laboratorial ou outro, nunca devem ser utilizados isoladamente para fazer um diagnóstico ou para monitorizar a resposta à terapêutica. A interpretação da sua determinação deve ser sempre feita, à cabeceira do doente, em conjunto com os achados clínicos e laboratoriais, sabendo o valor discriminativo de cada um. Desta forma a monitorização da PCR pode ser um marcador muito útil [31] com uma vasta utilização clínica em diversas áreas da Medicina (Tabela 2.5).

**Tabela 2.5** – Exemplos de utilização clínica da proteína C-reactiva

<b>Avaliação da actividade de doenças inflamatórias</b>	
	Artrite crónica juvenil
	Artrite reumatóide
	Espondilite anquilosante
	Doença de Reiter
	Artropatia psoriática
	Vasculites
	Granulomatose de Wegener
	Poliarterite Nodosa
	Polimialgia reumática
	Doença de Crohn
	Febre reumática
	Febre Mediterrânica familiar
	Pancreatite aguda
<b>Diagnóstico e monitorização de infecções</b>	
	Endocardite bacteriana
	Meningite e bacteriemia neonatal
	Infecções nos doentes com lúpus eritematoso sistémico
	Infecções nos doentes com leucemia e linfomas
	Complicações pós-operatórias
<b>Diagnóstico diferencial e classificação de doenças inflamatórias</b>	
	Lúpus eritematoso sistémico vs. Artrite reumatóide
	Doença de Crohn vs. Colite ulcerativa

A PCR mostrou utilidade não só em adultos [31, 35] mas também em pediatria [38] assim como em neonatologia [84, 85]. O espectro de situações nas quais a PCR é usada vai desde as doenças inflamatórias [35], como a artrite reumatóide [86, 87] e o lúpus erimatoso sistémico [87, 88], a oncologia e a hemato-oncologia [89], o transplante nomeadamente o transplante de medula óssea [89] e o transplante hepático [90, 91], as doenças cardiovasculares [39, 92], a apneia do sono [93, 94], a pancreatite aguda como marcador de prognóstico [95, 96] e finalmente como marcador nas doenças infecciosas em particular bacterianas [72, 97, 98].

Na prática clínica diária, os médicos são frequentemente confrontados com dois problemas, saber se um doente está ou não infectado, e caso esteja, saber se a terapêutica antimicrobiana está ou não a ser eficaz. Não tratar uma infecção acarreta graves complicações, mas tratar causas não infecciosas com antimicrobianos para além de ser ineficaz, aumenta os custos, a toxicidade e o risco de aparecimento de resistências. Para resolver este problema, idealmente, deveríamos dispor de um marcador diagnóstico de infecção que reunisse as seguintes características:

- a) simples de usar e de interpretar
- b) objectivo
- c) rápido de obter
- d) reprodutível
- e) sensível
- f) específico
- g) inalterável com intervenções terapêuticas que não estejam directamente relacionadas com o controlo do foco infeccioso e/ou terapêutica antimicrobiana
- h) ser uma variável contínua, e não discreta
- i) correlacionar-se com a gravidade e mortalidade
- j) ser barato
- k) facilmente disponível

Ainda se está muito longe de encontrar o marcador da infecção que reúna todos estes critérios. Por isso, continuamos a usar indicadores imperfeitos mas que, apesar de tudo, nos podem dar uma ideia aproximada da evolução da resposta inflamatória e em

última análise da sepsis em conjunto com os restantes dados do exame físico e dos outros exames complementares, laboratoriais, radiológicos e microbiológicos. Entre estes a PCR é um dos marcadores mais usados.

A utilidade da PCR no diagnóstico da infeção é indiscutível [31, 99]. A discussão centra-se sobre qual o valor de “*cut-off*” mais discriminativo. Em 1998, fomos avaliar prospectivamente em doentes críticos a utilidade da PCR no diagnóstico da sepsis em comparação com os marcadores clássicos, temperatura e contagem leucocitária. O melhor valor de “*cut-off*” encontrado para o diagnóstico da sepsis foi de 5 mg/dL (sensibilidade 98.5%, especificidade 75%) e além disso verificámos que valor absoluto da PCR nos doentes sépticos se correlacionava com a gravidade da sepsis e o número de órgãos em falência. Este trabalho foi apresentado como comunicação livre no 10<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine estando publicado como abstract [100]. Foi submetido ao concurso 1999 International Federation of Clinical Chemistry – AVL Award ([www.ifcc-avl.ch/pages/national\\_winners.htm](http://www.ifcc-avl.ch/pages/national_winners.htm)), tendo sido o 1<sup>o</sup> classificado a nível nacional (Júri: Prof. Halpern) e foi publicado num livro que englobava os trabalhos premiados (Advances in Critical Care Testing. The 1999 International Federation of Clinical Chemistry – AVL Award, Ed. Werner F. List, Mathias M. Muller, Andrew St John, AVL Medical Instruments AG, Schaffhausen, 1999, p. 75-77). Os dados desta análise foram publicados *in extenso* (Artigo 1) em 1998 no Intensive Care Medicine (factor de impacto – 2.971), órgão oficial da European Society of Intensive Care Medicine, e segundo o Institute of Scientific Information teve 30 citações até 2004 na literatura referenciada na PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>), National Library of Medicine [101].

Em Medicina Intensiva, os doentes apresentam muitos estímulos capazes de induzir grandes subidas de PCR como o trauma, a grande cirurgia e a pancreatite, entre outras. No entanto, estas causas de elevação da PCR são habitualmente de fácil reconhecimento e diagnóstico. Em contrapartida a infeção, em Cuidados Intensivos, tem de ser suspeitada e os exames bacteriológicos quando positivos só ficam disponíveis 48 a 72 horas depois de serem colhidos. É nestes doentes que a PCR pode ter um papel muito útil. Em 2002, a convite do Prof. Mervin Singer, University College, Londres, à data Editor dos Artigos de Revisão do Intensive Care Medicine, escrevi um artigo de revisão sobre o papel da PCR como marcador da infeção e sepsis em particular em Cuidados Intensivos (Artigo 2). Neste manuscrito abordei a fisiologia da PCR, os diferentes métodos de medição disponíveis e as aplicações clínicas deste marcador. Relativamente a este último aspecto,

discuti o valor de uma única determinação da PCR mas acima de tudo quis chamar a atenção para a importância da sua monitorização diária tanto no diagnóstico da infecção como na avaliação da resposta da infecção à terapêutica antibiótica [64]. Segundo o Institute of Scientific Information este artigo teve 5 citações na literatura referenciada na PubMed, National Library of Medicine, até 2004.

## 2.5 Artigo 1

Intensive Care Med (1998) 24: 1052–1056  
© Springer-Verlag 1998

ORIGINAL

P. Póvoa  
E. Almeida  
P. Moreira  
A. Fernandes  
R. Mealha  
A. Aragão  
H. Sabino

# C-reactive protein as an indicator of sepsis

Received: 22 December 1997  
Accepted: 8 July 1998

**Abstract** *Objective:* To determine the use of plasma C-reactive protein (CRP) concentrations, body temperature (BT) and white blood cell count (WBC) in the detection of sepsis in critically ill patients.

*Design:* All patients admitted for more than 24 h in the intensive care unit (ICU) were prospectively included. Patients were followed up to ICU discharge and each patient-day was classified in one of four categories according to the infectious status: 1) *Negative*, patient-day without systemic inflammatory response syndrome (SIRS); 2) *Definite*, patient-day with SIRS and a positive culture; 3) SIRS, patient-day with SIRS and negative or no cultures. The last group was subdivided according to the following criteria:

a) new, or persistence of, pulmonary infiltrates, b) the presence of pus in a place known to be sterile. Patient-days without these criteria were classified as SIRS with improbable sepsis (*Unlikely*), and with one criteria or more as SIRS with probable sepsis (*Probable*).

*Setting:* Medical/surgical intensive care unit.

*Patients:* Twenty-three patients were followed.

*Measurements and results:* A total of 306 patient-days were analysed: 20 Negative, 15 Definite, 63 Unlikely and 208 Probable. The median (range) CRP values for Negative, Unlikely, Probable and Definite groups were as follows: 24.5 (7–86), 34 (5–107), 143 (39–544), and 148 (52–320) mg/l. The plasma CRP levels were significantly related to the infectious status (Negative, Unlikely, Probable or Definite) of the patient-day classification ( $p < 0.05$ ). Concentrations of CRP in the Negative and Unlikely groups were significantly lower than in the Probable and Definite ones ( $p < 0.05$ ). A plasma CRP of 50 mg/l or more was highly suggestive of sepsis (sensitivity 98.5%, specificity 75%).

*Conclusions:* Daily measurement of CRP is useful in the detection of sepsis and it is more sensitive than the currently used markers, such as BT and WBC.

**Key words** C-reactive protein · Sepsis

P. Póvoa (✉) · E. Almeida ·  
P. Moreira · A. Fernandes · R. Mealha ·  
A. Aragão · H. Sabino  
Unidade de Cuidados Intensivos,  
Hospital Garcia de Orta, Apartado 10,  
Pragal, P-2806 Almada Codex, Portugal  
Tel.: + 351 (1) 272 7262  
Fax: + 351 (1) 295 7004  
email: povoap@mail.telepac.pt

### Introduction

Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in the intensive care unit (ICU) [1]. A delay in making the diagnosis and instituting appropriate therapy has been associated with increased mortality [2].

Moreover, its diagnosis is frequently difficult since clinical signs of sepsis are often misleading and/or absent and, in addition, traditional markers of infection such as body temperature (BT) and white blood cell count (WBC) can remain unchanged, mainly in the early stages of the process.

C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein produced by the liver. Plasma concentrations are normally under 10 mg/l but increase several fold after trauma, inflammation and other stimuli that involve tissue damage [3]. Bacterial infection is also a potent stimulus, leading to a rapid elevation of CRP levels within hours [4]. Interleukin 6 (IL-6) is thought to be the main mediator stimulating CRP production, but other cytokines like IL-1 and tumour necrosis factor are also involved [5, 6]. Changes of plasma CRP levels can be useful in the diagnosis of infection [7–9] and in the follow-up of the clinical course, with a fall indicating resolution of infection [10–12]. However, to the best of our knowledge, a comparison of classical markers of sepsis (BT and WBC) with CRP in the diagnosis of sepsis has not been undertaken.

The aim of this study was, therefore, prospectively to evaluate the use of plasma CRP levels, BT and WBC in the detection of sepsis in critically ill patients.

## Materials and methods

Over a period of 3 months all the patients admitted to the ICU for more than 24 h were prospectively included in the study. The following parameters were evaluated and recorded daily: BT, heart rate, respiratory rate, arterial partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ), WBC, presence of organ system failure (OSF), type and result of bacteriologic cultures and plasma CRP levels.

Patient-days were considered to have OSF if they fulfilled the following criteria [13]: 1) respiratory failure if the arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ): inspired oxygen concentration ratio ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ) was less than 250 mmHg, 2) renal failure if serum creatinine was more than 1.2 mg/dl, 3) hepatic failure if bilirubin was more than 1.1 mg/dl, 4) cardiovascular failure if the heart rate was more than 120 beats/min or if there was a need for inotropes to maintain the mean arterial blood pressure above 80 mmHg, 5) hematological failure if the platelet count was less than 120,000/ $\text{mm}^3$  and 6) central nervous system failure if the Glasgow Coma Score was lower than 14.

Each patient-day was classified in one of four categories, prior to the knowledge of CRP level, according to the infectious status: 1) *Negative*, a patient-day without systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [14]; 2) *Definite*, a patient-day with SIRS and a positive culture (blood culture, broncho-alveolar lavage or central venous catheter); 3) SIRS without documented infection, a patient-day with SIRS and negative or no cultures. This last group was subsequently subdivided according to the following criteria: a) new, or persistence of, pulmonary infiltrates in the absence of left ventricular failure or a pulmonary capillary wedge pressure lower than 16 mmHg, b) the presence of pus in a location known to be sterile with the exception of purulent secretions. A patient-day with at least one of these criteria was classified as 3a) *Probable* and as 3b) *Unlikely* if none was present. In *Negative* and *Unlikely* patient-days sepsis was likely to be absent. By contrast, on *Definite* and *Probable* patient-days sepsis was expected to be present.

Prior to the beginning of the study, a CRP cut-off of 50 mg/l was adopted, based on data published in the literature [8, 9, 11, 12]. The measurement of CRP was performed using a turbidimetric method with a commercially available kit (Turbiquant CRP, Behringwerke

**Table 1** Clinical characteristics of patient population (*APACHE II* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *AMI* acute myocardial infarction)

Number of patients	23
Age (mean $\pm$ SD)	61.3 $\pm$ 17
Sex (M/F)	17/6
Length of stay	13
APACHE II	23
Mortality	30.4% (7/23)
N° of patient-days	306
Diagnosis of admission:	
COPD/pneumonia	7
Trauma	5
AMI	2
Cardiac failure	2
Acute abdomen/peritonitis	2
Septic abortion	1
Organophosphate poisoning	1
Dermatomyositis	1
Pancreatitis	1
Aortic aneurysm	1

AG, Marburg, Germany). The reference range in our laboratory was less than 5 mg/l and the range of detection was 5–600 mg/l.

Statistical analysis was performed by multilevel statistical analysis for repeated measures data [15]. One model was created for each dependent variable in the study: CRP, BT and WBC, in order to analyze the between- and within-patient variability. In each model, the explanatory variable was the infectious status (*Definite*, *Probable*, *Unlikely* or *Negative*) of each patient-day. For the variables *Definite*, *Probable* and *Unlikely*, dummies were created. The variable *Negative* was taken as reference. The two-level hierarchy was defined as follows: level 1 units were the measurements (one for each day in the ICU) and the level 2 units were the patients. Hypothesis testing was carried out based upon the likelihood ratio statistics to study differences between defined groups. To test the null hypothesis  $H_0$  against an alternative  $H_1$  involving the fitting of additional variables, a log-likelihood ratio was performed comparing the likelihoods for the null and alternative hypotheses. The result of the comparison was referred to tables of the chi-squared distribution with degrees of freedom equal to the difference in the number of variables fitted under the two models. The association between CRP concentrations and number of OSF was made by the determination of Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ). Statistical significance was denoted by  $p$  less than 0.05.

## Results

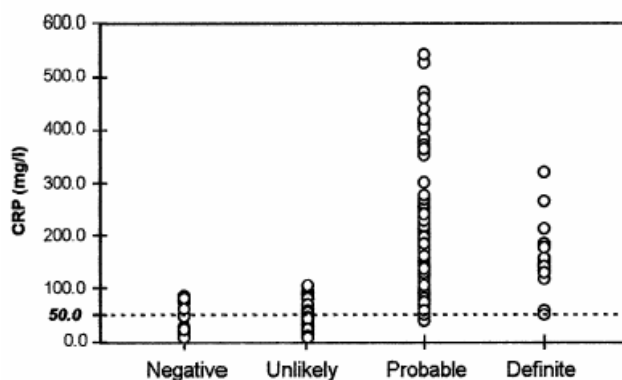
Twenty-three patients were admitted to the ICU for more than 24 h during the study period. The clinical characteristics of the patient population are presented in Table 1. The type and results of bacteriologic cultures are summarized in Table 2. A total of 306 patient-days were subdivided into four groups according to the criteria mentioned above: 1) *Negative* group with 20 patient-

**Table 2** Type and results of bacteriologic cultures (*BAL* bronchoalveolar lavage; *CVC* central venous catheter)

	Blood cultures 10/35 <sup>a</sup>	BAL 5/20	CVC 3/14 <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	1		1
<i>Aerococcus viridans</i>	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		
<i>Escherichia coli</i>	1		
<i>Proteus mirabilis</i>	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		
<i>Citrobacter freundii</i>	1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		
<i>Candida albicans</i>	1		1

<sup>a</sup> 14 of the 35 were blood cultures concomitant with CVC; the other 21 were sets of 3 blood cultures

<sup>b</sup> CVC-related bacteremia



**Fig. 1** Plasma CRP concentrations in study groups of patient-days. The dotted line represents CRP cut-off as an indicator of sepsis (50 mg/l). Only 3 patient-days of the Probable group and none of the Definite group had CRP concentrations below that level

days, 2) *Definite* with 15, 3) *Unlikely* with 63 and 4) *Probable* with 208. There were 23 CRP missing data due to loss of samples or to laboratory technical problems. The results of CRP, BT and WBC for the study patient-days are summarized in Table 3.

The results of the three models designed to study the dependent variables (CRP, BT and WBC) showed

that the differences between patient-day groups were explained by the infectious status of the patient-day (Negative, Unlikely, Probable and Definite) after correction for between- and within-patient variability ( $p < 0.05$ ).

Plasma CRP levels in the groups *Definite* and *Probable* were significantly higher than in the groups *Negative* and *Unlikely* ( $p < 0.05$ ). All the *Definite* patient-days and 98% of the *Probable* had CRP values of 50 mg/l or more, whereas only 35% and 21% of the *Negative* and *Unlikely* patient-days, respectively, exceeded this level (Fig. 1). Plasma CRP concentration was not significantly different in patient-days with documented infection (*Definite*) and those with SIRS and probable sepsis (*Probable*). The same was true between *Negative* and *Unlikely* patient-days.

Body temperature for *Definite* and *Probable* patient-days was significantly more elevated than that for *Negative* and *Unlikely* patient-days ( $p < 0.05$ ). However, the magnitude of the differences between the groups was very small, around 1 °C. Sixty-six percent of the *Definite* group had fever (BT > 38 °C) while this was the case for only 41% in the *Probable* group. Body temperature was not significantly different between *Negative* and *Unlikely* patient-days, or between *Definite* and *Probable* groups.

White blood cell count was not statistically different among all the defined groups.

Taking together *Definite* and *Probable* patient-days, where sepsis was expected to be present, and *Negative* and *Unlikely* patient-days, where sepsis was likely to be absent, plasma CRP levels of 50 mg/l or more identified 98.5% of true positives (i.e. a sensitivity of 98.5% and a specificity of 75%). Only three patient-days of the *Probable* group had CRP lower than 50 mg/l and none of the *Definite* group (Fig. 1). Body temperature of 38 °C or more can also be used as an indicator of sepsis but has a lower diagnostic efficiency compared to CRP (sensitivity of 43.1% and specificity of 94%).

As this is an indicator of the severity of sepsis, the number of OSF showed a positive correlation ( $r_s = 0.53$ ) with plasma CRP concentrations. As shown in Table 4, plasma CRP levels of patient-days with three or more OSF were significantly higher than in patient-days with two or less OSF ( $p < 0.05$ ). This relationship was not observed between OSF and BT or WBC.

**Table 3** CRP, BT and WBC in study groups of patient-days. Values are presented as median (range) (CRP C-reactive protein, BT body temperature, WBC white blood cell count)

	Negative <i>n</i> = 20	Unlikely <i>n</i> = 63	Probable <i>n</i> = 208	Definite <i>n</i> = 15
CRP (mg/l)	24.5 (7–86)	34 (5–107)	143 (39–544) <sup>a</sup>	148 (52–320) <sup>a</sup>
BT (°C)	37.1 (36.2–38)	37 (36.3–38.9)	37.7 (36–40) <sup>a</sup>	38.5 (37–39.7) <sup>a</sup>
WBC ( $\times 10^3$ /ml)	9.45 (5.5–17.3)	10.2 (1.2–24.1)	12.5 (0.4–35.9)	10.8 (6.2–15.2)

<sup>a</sup>  $p < 0.05$

**Table 4** Plasma CRP concentrations in patient-days with different numbers of OSF. Values are presented as mean (CRP C-reactive protein, OSF organ system failure, *n* number of patient-days)

Number of OSF	0	1	2	3	4	≥ 5
<i>n</i>	59	48	70	71	28	7
CRP	68.9	104.7	86.9	204.8 <sup>a</sup>	211.2 <sup>a</sup>	227.7 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *p* < 0.05

## Discussion

The diagnosis of sepsis will frequently remain illusive, until a gold-standard test is discovered. Several clinical and laboratory parameters are currently used without satisfactory results. Our study points to the usefulness of plasma CRP levels in sepsis diagnosis, and their superiority to BT and WBC. Plasma CRP of 50 mg/l or more was highly suggestive of sepsis.

Other authors have attempted to evaluate the role of CRP in the diagnosis of sepsis in different patient populations. In critically ill patients, Matson et al. [7] found that a 25% or greater increase in the plasma CRP level was highly suggestive of sepsis. This study pointed to the fact that the "normal" plasma CRP level in critically ill patients rarely lies within the normal range for a healthy population. However, a cut-off for the "normal" concentration in the ICU patient population was not proposed. In patients with abdominal sepsis, Schentag et al. [8] found that plasma CRP above 100 mg/l on the 5th day of antibiotic therapy was indicative of reinfection or abscess formation. In a study by Yentis et al. [12] designed to investigate the changes in CRP that accompany resolution of microbiologically-proven sepsis, all the 32 septic episodes had plasma CRP levels above 43 mg/l on the day of diagnosis, with a median of 223 mg/l (range 43–368 mg/l). Smith et al. [11] reported that in community-acquired pneumonia, CRP was above 50 mg/l (mean 135.6 mg/l; range 50.5–226.6 mg/l) in all of the 27 patients on the day of hospital admission. Adnet et al. [9] reported that CRP was useful in the detection of bacterial contamination secondary to aspiration pneumonia. A cut-off of 75 mg/l was found, with a sensitivity of 84% and a specificity of 63%. In the last study, BT and WBC were of almost no value in the detection of bacterial pneumonia.

The adopted plasma CRP cut-off for sepsis diagnosis was based on data published in previous studies [8, 9, 11, 12]. In our work, a CRP concentration of 50 mg/l or more was highly sensitive and specific for the presence of sepsis. Body temperature was also a reasonable indicator of sepsis. Fever (BT > 38°C) can be used in sepsis diagnosis with a good specificity (94%) but with a weak sensitivity (43.1%). The small magnitude of the changes in BT, around 1°C, compromises its usefulness

in daily practice. On the other hand WBC was not helpful, with a weak performance in the detection of sepsis. Similar findings had been reported by Adnet et al. [9] in the detection of bacterial pneumonia.

Sixty-six percent of Definite patient-days had BT higher than 38°C, while only 41% of patient-days with probable sepsis (Probable group) exceeded that level. Nevertheless, no relation was found between the individual plasma CRP concentration and temperature. Both fever and the acute-phase response (like elevation of plasma CRP) are the result of the systemic response to disease. However, plasma CRP levels and their daily changes reflect more precisely than BT the intensity of the underlying disease process, because the CRP level is only dependent on the synthesis rate while the latter is influenced by many non-septic factors [16]. In addition, the discrepancy between CRP levels, BT and presence or absence of documented infection could be explained in other ways. Plasma CRP was measured daily at 7 a.m., while BT was measured hourly and the worst value of the day was recorded.

In contrast to most acute-phase proteins for which there are wide variations in plasma levels, (depending on synthesis rate, consumption and catabolic rates), the plasma half-life of CRP is constant under almost all conditions [16]. Therefore, its plasma level is determined exclusively by its rate of synthesis, which reflects the presence and extent of disease activity. The number of OSF in a septic patient is related to the severity of his clinical condition as well as the intensity of the inflammatory stimulus. Our finding of a moderate relationship ( $r_s = 0.53$ ) between CRP levels and the number of OSF is in accordance with the previous data. Plasma CRP concentration appears to reflect the extent of inflammatory stimulus and severity of sepsis.

As we pointed out, an isolated CRP value can be useful in the diagnosis of sepsis. However, in clinical practice trends are more useful than isolated and/or absolute values [7, 12]. Daily CRP measurement is useful in monitoring a patient's response to therapy. Several studies have shown that a fall in CRP concentrations indicates successful therapy, whilst failure of CRP to decrease or a secondary rise indicate inappropriate antibiotic therapy, the presence of a purulent collection or a new septic episode [8, 10–12]. With the exception of severe hepatic failure, plasma CRP levels parallel acute-phase inflammatory response.

This study was designed to determine the usefulness of isolated CRP, BT and WBC values in the detection of sepsis and to compare their discriminative powers. During the 3 months of the study period, an unusually small number of patients was admitted due to the long ICU stays of three patients (over 30 days). One might argue that the small sample size could result in decreased between-patient variability. However, the plasma peak CRP levels in patients are not affected by the

number of septic episodes or by whether those episodes result from Gram-positive or Gram-negative sepsis [12]. Plasma CRP concentrations in each individual patient are likely to reflect the presence and severity of sepsis [16]. Finally, the statistical analysis used, multilevel statistical analysis for repeated measures data [15], circumvents this caveat because it demonstrates if the dependent variable was a result of the several explanatory variables and how it was influenced by the between- and within-patient variability.

We have come to the conclusion that plasma CRP level is a good indicator of sepsis diagnosis in critically ill patients, and superior to both BT and WBC. Further work is clearly needed in this field before a specific cut-off value can be indicated as a guideline in the ICU patient population.

**Acknowledgements** We thank Dr R. Moreno for his advice and cooperation.

## References

- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA, the Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group (1989) Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 17: 389-393
- British Thoracic Society Research Committee (1987) Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 62: 195-220
- Pepys MB, Baltz ML (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 34: 141-212
- Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, et al. (1990) Potential clinical applications of C-reactive protein. *J Clin Lab Anal* 4: 231-235
- Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. (1990) Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 12: 1179-1186
- Sim JE, March CD, Cosman D, et al. (1988) cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin super-family. *Science* 241: 585-589
- Matson A, Soni N, Sheldon J (1991) C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in critically ill. *Anaesth Intensive Care* 19: 182-186
- Schentag JJ, O'Keefe D, Marmion M, Wels PB (1984) C-reactive protein as an indicator of infection relapse in patients with abdominal sepsis. *Arch Surg* 119: 300-304
- Adnet F, Bekka R, Vicaut E, Lapostolle F, Giraudeau V, Bismuth C, Baud F (1996) C-reactive protein (CRP) as an indicator to detect bacterial contamination of aspiration pneumonia (abstract). *Intensive Care Med* 22 (Suppl 3):S-319
- Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB (1986) Realtime measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 15: 257-266
- Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH (1995) C-reactive protein; a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 108: 1288-1291
- Yentis SM, Soni N, Sheldon J (1995) C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 21: 602-605
- Marshall JC, Cook DJ, Sibbald WJ, Roy PD, Christou NV (1992) The multiple organ dysfunction (MOD) score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome (abstract). *Crit Care Med* 20:S80
- ACCP/SCCM Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874
- Goldstein H (1995) Models for repeated measures data. In: Harvey Goldstein, Kendall's Library of Statistics 3, Multilevel Statistical Models, 2nd edn. Arnold, London Sydney Auckland, pp 87-95
- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993) Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 90: 1351-1357

## 2.6 Artigo 2

Intensive Care Med (2002) 28:235–243  
DOI 10.1007/s00134-002-1209-6

REVIEW

Pedro Póvoa

# C-reactive protein: a valuable marker of sepsis

Received: 20 July 2001  
Accepted: 19 December 2001  
Published online: 6 February 2002  
© Springer-Verlag 2002

**Keywords** C-reactive protein · Sepsis · Infection · Intensive care unit

P. Póvoa (✉)  
Unidade de Cuidados Intensivos,  
Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Prof. Torrado da Silva, Pragal,  
2800-525 Almada, Portugal  
e-mail: povoap@netcabo.pt  
Tel.: +351-21-2727262  
Fax: +351-21-295 7004

### Introduction

The word sepsis originated from the old Greek word meaning “putrefaction”. Nowadays, this term is used to describe the host systemic response to infectious stimuli that is characterised by clinical, haemodynamic, biochemical and inflammatory responses [1]. Sepsis is still one of the leading causes of death in the critically ill [2]. Despite all the research performed over the last two decades, few specific treatments have been shown to improve outcome.

In daily practice, clinicians are often faced with two dilemmas: whether a patient is infected or not, and whether the antibiotic therapy being given is effective. The distinction between infection and sepsis is frequently difficult to make. Infection without sepsis can occur if the process remains localised. A sepsis-like syndrome without infection is also a frequent finding in conditions such as trauma and pancreatitis [3]. The attention of the clinician must be directed towards the early diagnosis of infection [4]. However, bacteriological confirmation may be difficult to obtain and negative cultures do not exclude the presence of infection. In addition, manifestations of sepsis such as fever, leukocytosis and tachycar-

dia are neither specific nor sensitive for infection, nor for monitoring the response to therapy [5]. Increasing understanding of the various inflammatory cascade mechanisms has given new insights and provided several markers that, in conjunction with other manifestations of sepsis, can be useful as indicators of infection. C-reactive protein (CRP) is one such marker.

### Physiology of C-reactive protein

C-reactive protein is a long-established marker of sepsis. In 1930, Tillet and Francis identified, in the sera of patients with pneumonia, the capacity to precipitate polysaccharide fractions, designated as fraction C, from *Streptococcus pneumoniae* [6]. This property quickly disappeared as patients recovered and was not identified in healthy volunteers. When the cause of this reaction was identified as a protein, it was named CRP. The “acute phase” designation was introduced to classify acutely ill patients with infection whose sera was CRP positive. Since then, several other acute phase proteins have been described.

C-reactive protein belongs to the pentraxin family of proteins, so called because they form a cyclic pentamer

composed of five identical non-glycosylated sub-units, non-covalently bound and organised in a very stable discoid-like structure [7]. Each monomer weighs 23027 Da and is highly resistant to proteolysis [8]. The other major member of this family is the serum amyloid P component. These proteins are conserved throughout vertebrate evolution, suggesting that CRP has a central role in the immune response [9, 10].

C-reactive protein binds to several polysaccharides and peptido-polysaccharides present in bacteria, fungi and parasites in the presence of calcium. These complexes activate the classical complement pathway, acting as opsonins and promoting phagocytosis [11]. Together with complement components, CRP is the only acute phase protein directly involved in the clearance of micro-organisms. In vitro, CRP stimulates cell-mediated cytotoxicity through activation of neutrophils, promoting platelet degranulation and enhancing NK cell activity [7, 9]. Under physiological conditions, CRP binds to small nuclear ribonucleoproteins, suggesting a direct role in the removal of necrotic tissue [12].

The potential role of CRP in eliminating bacteria has been recently demonstrated. Transgenic mice that express high levels of human CRP in serum in response to endotoxin are partially protected against lethal infection by *Streptococcus pneumoniae* [13]. This effect is probably mediated by CRP's ability to bind to phosphocoline moieties in the *Streptococcus pneumoniae* cell wall C-polysaccharide. CRP transgenic mice also exhibit increased resistance to lethal infection against the Gram-negative bacterium, *Salmonella typhimurium* [14].

The serum concentration of CRP in the normal human population has a median of 0.8 mg/l (interquartile range 0.3–1.7 mg/l) and is below 10 mg/l in 99% of normal samples [7, 10]. Levels above these values are abnormal and indicate the presence of a disease process.

As with many other acute phase proteins, CRP is predominantly synthesised by the liver, mainly in response to interleukin 6 (IL-6) [5]. A good correlation exists between CRP and IL-6 levels [15]. Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  are also regulatory mediators of CRP synthesis [5]. The secretion of CRP begins within 4–6 h of the stimulus, doubling every 8 h and peaking at 36–50 h. With a very intense stimulus, the CRP concentration can rise above 500 mg/l, i.e. more than 1000 times the reference value [7, 10, 16, 17]. After disappearance or removal of the stimulus, CRP falls rapidly, as it has a half-life of 19 h [10]. However, CRP can remain elevated, even for very long periods, if the underlying cause of the elevation persists [7, 10]. With the exception of severe hepatic failure, CRP rises whenever an inflammatory process is present; its serum concentration only depends on the intensity of the stimulus and on the rate of synthesis [7, 10]. The CRP level is independent of the underlying pathology and is not modified by any therapy or intervention such as renal replacement thera-

**Table 1** Diseases associated with only minor elevations of C-reactive protein

Systemic lupus erythematosus
Systemic sclerosis
Dermatomyositis
Sjögren's disease
Ulcerative colitis
Leukaemia
Graft-versus-host disease

py [10, 18]. Only those interventions affecting the inflammatory process responsible for the acute phase reaction can change the CRP level.

Elevations in serum CRP are seen with most invasive infections [17, 19]. Both acute systemic Gram-positive and Gram-negative bacterial infections, as well as systemic fungal infections cause marked CRP rises, even in immunodeficient patients. By contrast, CRP concentrations tend to be lower in most acute viral infections. Nevertheless, this rule is not absolute and uncomplicated infections with adenovirus, measles, mumps and influenza are sometimes associated with high CRP levels. Systemic viral infections caused by cytomegalovirus and Herpes simplex also induce marked changes in CRP concentrations. There is limited knowledge of CRP behaviour in parasitic infections, but some protozoan parasitic diseases such as malaria, pneumocystosis and toxoplasmosis are also able to cause marked rises in CRP. In chronic infections such as tuberculosis and leprosy, although abnormal, CRP levels are usually only modestly elevated.

In addition to infection, there are several other conditions that commonly lead to substantial changes in CRP concentrations. These include trauma, surgery, burns, tissue necrosis, immunologically mediated inflammatory diseases, crystal-induced inflammatory diseases and advanced cancer [5, 10]. Other clinical situations such as vigorous exercise, heat stroke and even some psychiatric diseases are associated with mild CRP changes.

As shown in Table 1, there is a group of disease processes with an unequivocal presence of inflammation and/or tissue damage that are usually associated with normal or only slightly elevated CRP, even in the presence of severe disease [7, 10]. For reasons unknown, the acute phase response induced by these diseases is unable to raise the CRP, due to failure of synthesis rather than increase in clearance. However, in response to infection these patients are still able to mount a major CRP response. This property is used to distinguish infection from a flare-up of the underlying disease process.

### Methods of C-reactive protein measurement

Since its identification, the quality of CRP measurement has greatly improved. Initially, the measurement was qualitative, which was useless in differential diagnosis as

**Table 2** C-reactive protein cut-offs of different infectious situations, sensitivity and specificity

	<i>n</i>	CRP (mg/l)	Sensitivity	Specificity	Reference
Aspiration pneumonia	66	75	87	76	[54]
Infected pancreatitis	66	225	68	70	[43]
Infections post-cardiac surgery	97	50	84	40	[39]
Sepsis	66	40	100	85.4	[53]
Sepsis	23	50	98.5	75	[30]
Sepsis	190	79	71.8	66.6	[31]
Sepsis	101	100	71	78	[66]
Sepsis	101	100	74	74	[32]
Septic shock	60	100	93	40	[68]

it was positive in almost every disease state. Subsequently, a semi-quantitative latex agglutination test was developed but, even with this improvement, clinical interest remained scanty. After the biochemical characterisation of CRP it was possible to develop specific monoclonal antibodies and thus several immunological methods of measurement, such as enzyme immunoassay, immunoturbidimetry and nephelometry [20, 21]. The latter method is the most widely used since it is very accurate, stable and reproducible. It takes 15–30 min to obtain a result and its sensitivity is within 0.04 mg/l. Another advantage is its low cost [22].

### Clinical applications of C-reactive protein

The CRP response is very non-specific and can never be used as a single diagnostic tool, however it is very helpful in several disease states. Its application in infectious diseases is unquestionable [5], not only in adults but also in paediatric patients [17]. Its application in cardiology, particularly coronary artery disease, is growing [23, 24, 25]. It is also currently used in rheumatology [26, 27] and transplantation [28, 29]. In this review, only the use of CRP in infection and sepsis will be considered.

#### Evaluation of a single C-reactive protein determination

##### *Sepsis diagnosis*

The value of a single CRP measurement in sepsis diagnosis has been investigated in different clinical situations. In two recently published studies in critically ill patients, the best cut-off for the diagnosis of sepsis was 50 mg/l (sensitivity 98.5% and specificity 75%) [30] and 79 mg/l (sensitivity 71.8%, specificity 66.6% with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.78) [31]. However, in both studies CRP was measured daily and each comparison performed subsequently against different methodologies. Table 2 summarises the findings of several CRP studies evaluating a single CRP measurement in different infectious situations. The most discriminatory CRP level has not yet

been found and it may be different in diverse infections. However, published data point to a CRP value between 50 and 100 mg/l.

In conclusion, a single CRP measurement is reasonably useful in the diagnosis of sepsis.

##### *Disease severity*

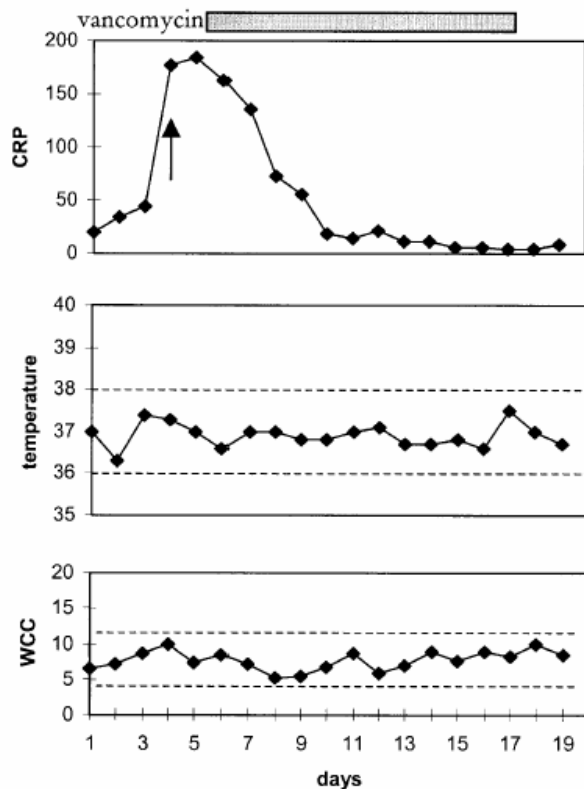
The single determinant of CRP level is its rate of synthesis, which in turn depends on the inflammatory insult intensity. In a recent study, CRP levels from each septic patient were grouped according to the ACCP/SCCM Consensus Conference classification [1]. Mean values were 70 mg/l in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) patients, 98 mg/l in sepsis, 145 mg/l in severe sepsis and 173 mg/l in septic shock, probably reflecting different degrees of inflammatory response [32]. Similar results have been found by others; for instance Ugarte reported median CRP levels of 66 mg/l, 108 mg/l and 126 mg/l, respectively for SIRS, sepsis and septic shock patients [31]. Therefore, the CRP concentration in each individual patient is likely to reflect the presence as well as the severity of sepsis.

##### *Outcome prediction*

Besides its use in the diagnosis of sepsis, CRP has also been evaluated as a prognostic marker. Non-survivors had a median CRP concentration on admission of 70 mg/l, significantly higher than that measured in survivors (18 mg/l) [33]. Peaks of CRP during their hospital stay were also higher in non-survivors [16]. In a recent study designed to evaluate outcome using several markers of inflammation on admission, CRP again performed very well, with an area under the ROC curve of 0.811 [34].

#### Evaluation of serial C-reactive protein determinations

There is a large body of literature dealing with clinical applications and the discriminative value of a single



**Fig. 1** Time course of C-reactive protein (CRP) concentrations (mg/l), temperature (°C) and white cell count (WCC,  $\times 10^3/\text{ml}$ ). Note the CRP response in simple infection (see text). Case 1: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in a kyphoscoliotic ventilated woman

CRP value. However, it is more important to follow its evolution over the duration of hospital stay. Changes are very helpful in diagnosis as well as in monitoring response to therapy, as CRP levels are only determined by the rate of synthesis. In contrast, other acute phase phenomena such as leukocytosis and fever are dependent on complex mechanisms involving several mediators. Therefore, these markers are not reliable markers of sepsis [5].

#### Sepsis diagnosis

Infection should always be suspected if there is a steady increase in CRP levels over 2–3 days in the absence of an intervention likely to mount an inflammatory response, e.g. surgery. The following case illustrates this point.

**Case 1.** (Fig. 1) A 53-year-old woman with kyphoscoliosis was admitted to the intensive care unit (ICU) with acute decompensation of her chronic respiratory failure

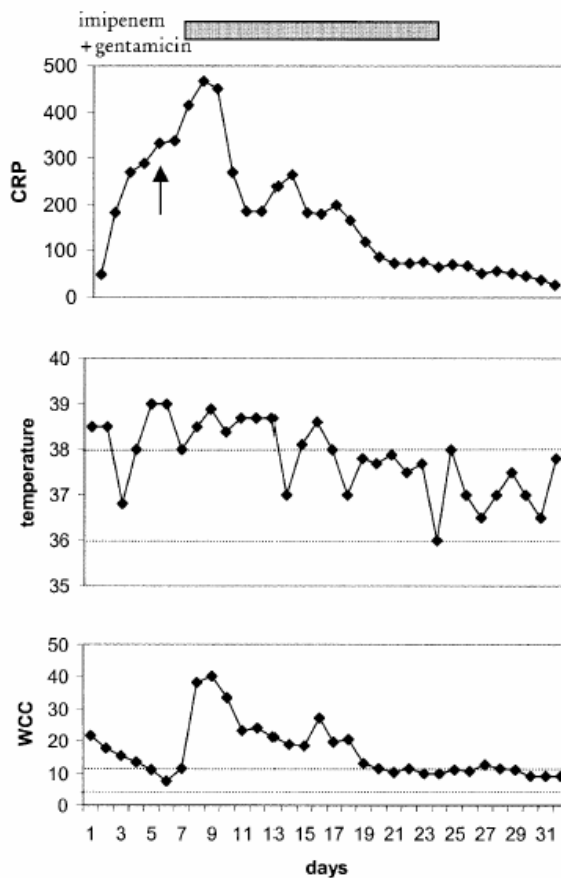
necessitating mechanical ventilation. On the 3<sup>rd</sup> day CRP was 177 mg/l and the chest X-ray showed a right pulmonary consolidation. A bronchoalveolar lavage (BAL) (arrow) was performed from which a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was identified. Vancomycin was started 2 days later. The CRP fell sharply, however temperature and white cell count (WCC) remained unchanged and within normal limits over the whole period.

Only a few publications have looked at the behaviour of CRP before the diagnosis of sepsis is made. In one study in critically ill patients, a 25% increase in plasma CRP over the previous day's level was highly suggestive of sepsis [35]. This study also emphasised that "normal" CRP levels in critically ill patients rarely lie within the normal range of a healthy population. However, they did not propose an upper cut-off for the "normal" range in the ICU patient. In a number of studies, rises in CRP were seen whenever patients became infected [28, 31, 33], CRP levels were higher in bacterial than in viral infections [28], CRP peaks were similar in Gram-positive and Gram-negative sepsis [31, 32, 36] and no differences were seen in CRP concentration between consecutive peaks in patients having multiple septic episodes [36]. In some papers, CRP time course evolutions similar to that shown in Fig. 1 were presented [16, 31, 33].

Knowledge of CRP patterns in response to an inflammatory insult, such as surgery, pancreatitis and trauma, is also helpful in the diagnosis of sepsis. CRP normally rises over 2–3 days, peaking at approximately 50 h after the stimulus. It then begins to decrease, though this depends upon the rate of disappearance of the inflammatory process. A failure to fall and a secondary rise in CRP level is highly suggestive of an infectious complication [33]. Case 2 exemplifies this CRP pattern.

**Case 2.** (Fig. 2) A 17-year-old man was admitted to the ICU after severe closed thoracic trauma with bilateral haemopneumothorax, pneumomediastinum and pulmonary contusions. He developed a severe acute respiratory distress syndrome ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 50$  mmHg). CRP rose initially as a consequence of the trauma, however it was still rising after 3–4 days. On the 5<sup>th</sup> day cultures were performed, but were negative (arrow). Meanwhile, he developed a pyrexia, though the WCC was decreasing. Antibiotics were started empirically on the 7<sup>th</sup> day. Initially, CRP diminished sharply followed by a slow decrease thereafter. Simultaneously, body temperature and WCC also normalised. Antibiotics were stopped on the 24<sup>th</sup> day and he was discharged on the 32<sup>nd</sup> day.

In a study performed in 104 surgical and trauma patients [37] the CRP level on day 1 did not discriminate between patients without infection and those that went on to develop nosocomial infection. However, on day 6 septic patients showed a CRP concentration significantly higher than patients without infection (216 versus 57 mg/l,  $p < 0.001$ ). On the 6<sup>th</sup> day a CRP level above



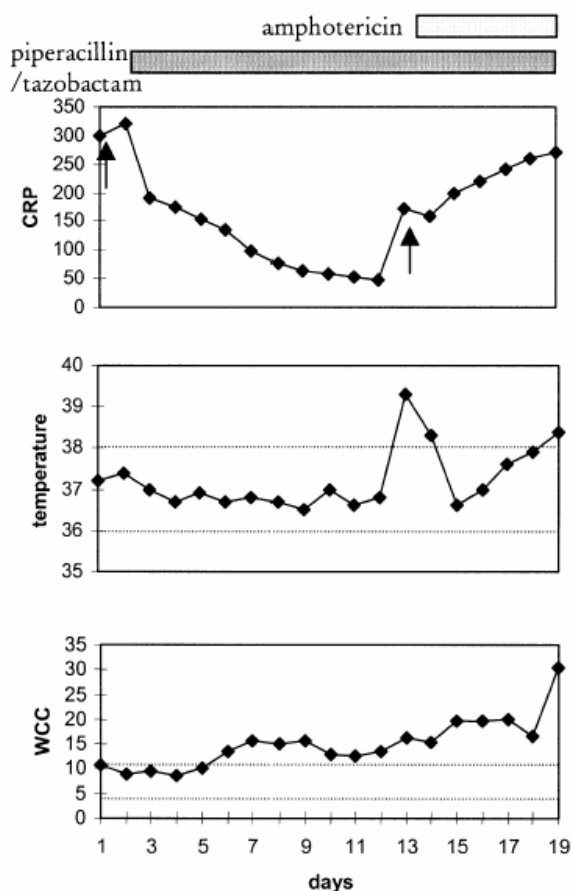
**Fig. 2** Time course of C-reactive protein (CRP) concentrations (mg/l), temperature ( $^{\circ}$ C) and white cell count (WCC,  $\times 10^3$ /ml). Note the CRP response in suppurative infection (see text). Case 2: severe chest trauma followed by a culture-negative sepsis

130 mg/l had a sensitivity of 85% and a specificity of 83% for the diagnosis of sepsis. In another large follow-up study with 151 consecutive patients who were submitted to pneumonectomy [38], CRP showed a peak between the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> post-operative days, and then declined progressively. By day 12 it was below 50 mg/l in all patients without complications, however those with infectious complications demonstrated a marked persistent elevation or a secondary rise in CRP. A CRP level above 100 mg/l after the 12<sup>th</sup> day showed a sensitivity of 100% and specificity of 94.8%. In cardiac surgery patients procalcitonin (PCT) performed better, however CRP was also found to be reasonably helpful in diagnosing infectious complications (CRP >50 mg/l; sensitivity 84%, specificity 40%, area under the ROC curve 0.68) [39]. Nevertheless, CRP was elevated in all septic patients, although PCT was below 1 ng/ml in five patients with mediastinitis, two with bacteraemia and one with pneumonia.

Pancreatitis is another situation where CRP monitoring can be useful. Apart from being a good prognostic indicator [40, 41], CRP is useful in the diagnosis of infected pancreatic necrosis, its most feared complication. The peaks in CRP concentration in patients with interstitial oedematous pancreatitis, sterile necrosis and in those who proceed to infected necrosis occur at the same time, between the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day [42, 43]. However, the more severe the disease process, the higher the CRP peak level. These initial CRP peaks are the result of the acute phase response induced by the inflammatory pancreatic necrosis, since superadded infection is a late complication [44]. The CRP level will decrease in those making a good recovery. However, in patients developing infected necrosis, markedly high CRP levels persist throughout the follow-up period. In the second week of acute pancreatitis a CRP concentration exceeding 160 mg/l is suggestive of infected necrosis (sensitivity 77%, specificity 79% and area under the ROC curve 0.856) [43]. The persistence of high CRP levels or a secondary rise reflects a new stimulus inducing another acute phase response, this time usually associated with infection of the pancreatic necrosis. In contrast, PCT was almost normal in patients with interstitial oedematous pancreatitis and sterile necrosis, but was elevated from the 3<sup>rd</sup> day onward in patients who developed infected necrosis, a time point too early to be attributed to infection.

#### Response to therapy

After the diagnosis of infection and the start of therapy, serial determinations of CRP provide important information. There are four patterns of CRP response to therapy [33]. The pattern *simple infection* is found in patients with focal infections or with bacteraemia in whom CRP describes a sharp and exponential fall after antibiotic administration. The rate of CRP decline is related to its half-life. These patients usually make a full recovery from sepsis (Fig. 1). The pattern seen when CRP concentration does not fall promptly after the initiation of therapy is called *suppurative infection*. This situation is frequently associated with the presence of purulent collections, serious non-infectious diseases or inadequate antibiotic therapy (Fig. 2). This pattern should alert the clinician to search for persisting infection. The pattern with the worst prognosis, called *complicated infection*, is characterised by the failure of the CRP concentration to fall, or even increase further, despite therapy. This is usually associated with the use of inappropriate antibiotics, the presence of a surgical complication or the presence of a severe non-infectious disease. Finally, there is a fourth pattern, *recurrent infection*, which has a bimodal CRP time course. Firstly, there is a fall in CRP in response to the initial therapy followed by a secondary rise. The second elevation of



**Fig. 3** Time course of C-reactive protein (CRP) concentrations (mg/l), temperature (°C) and white cell count (WCC,  $\times 10^3/\text{ml}$ ). Note the CRP response in recurrent infection (see text). Case 3: *Klebsiella pneumoniae* in a chronic obstructive pulmonary disease patient followed by catheter-related candidaemia with a poor outcome

CRP can be related to a recurrent infection of the same kind at the same site, but can also be due to a new infection. Prognosis depends on the response of the newly diagnosed sepsis to therapy. The following case is illustrative of this pattern.

**Case 3.** (Fig. 3) A 65-year-old man with a previous history of pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease was admitted to the ICU with respiratory failure. He had fever, purulent sputum and radiological signs of pneumonia. C-reactive protein on day 1 was 299 mg/l. A BAL was performed (arrow), revealing *Klebsiella pneumoniae* for which antibiotic therapy was started. A fall in CRP levels was registered. On the 13<sup>th</sup> day, CRP increased sharply. *Candida albicans* was isolated from blood cultures and the central venous catheter (arrow). Amphotericin B was started, but the patient's condition deteriorated with development of multiple or-

gan failure. The C-reactive protein kept on rising and he died on day 19. During his ICU stay temperature and WCC were not very helpful, either in diagnosis or in monitoring the response to therapy.

After the initiation of therapy, a CRP level that remains persistently elevated or continues to rise suggests either a wrong diagnosis or ineffective/inappropriate treatment. On the other hand, a fall in CRP indicates that the septic episode is resolving. In a study performed in critically ill patients with culture-positive sepsis, a decrease in CRP levels by 25% or more from the previous day's level was a good marker of sepsis resolution (sensitivity 97%, specificity 95%) [36]. In addition, a 25% decrease over two consecutive days further increased the specificity of CRP monitoring. The ROC curve for different changes in serial CRP determinations again showed that it is a good means of monitoring the response to therapy (area under the ROC curve 0.97). Another interesting finding was the observation that the decrease in CRP preceded the resolution of sepsis in 46% of the septic episodes.

The value of CRP changes over time has not yet been systematically investigated, but in several papers the authors recognised that decreases in CRP levels coincide with clinical improvements while, on the other hand, CRP increases suggest infectious complications [16, 31, 33, 38, 42, 43, 45, 46].

#### Initiation and suspension of antibiotics

The duration of antibiotic therapy is a matter of debate. CRP monitoring represents a possible means of stopping antibiotics safely, sparing patients from drug toxicity, probably decreasing the emergence of resistance and decreasing costs. This field of research has not yet been explored in critical care, but in paediatrics some interesting data already exist. Normalisation of CRP levels has been proposed as a guideline to stopping antibiotics [17, 47]. In 176 neonates with birth weights above 1500 g, a CRP level below 10 mg/l after 24 h correctly identified 99% of infants without sepsis [48]. The mean duration of antibiotic therapy was also shorter in infants whose CRP was monitored, namely 3.7 versus 5.5 days. In another study, antibiotics were also stopped when the CRP was below 10 mg/l; using this criteria 38% (162/425) of the infants had their therapy stopped after 48 h. None of the neonates discharged with a normal CRP were readmitted in the following month [49].

Data available in adults refer to the use of CRP in the primary care setting. The regular use of CRP monitoring was associated with a reduction in antibiotic prescribing [50, 51], though another study failed to show any difference [52].

### Other markers of infection

The classic markers of infection are fever and leukocytosis. Although cheap and easy to measure, body temperature is a specific, but not sensitive, marker of infection [30, 53, 54]. Infection is frequently not the cause of fever in febrile critically ill patients [55]. On the other hand, there is no relation between fever and disease severity [56, 57]. High fever can be associated with minor infections such as streptococcal tonsillitis, while a normal temperature or even hypothermia is possible in very severe situations such as peritonitis. In addition, fever is influenced by many non-infectious factors, such as antipyretics and ambient temperature. Despite all these limitations, body temperature continues to be used as a criterion of sepsis diagnosis [1].

The WCC count is routinely performed in almost every ICU and is also a criterion of sepsis. It is influenced by many non-infectious factors, such as acute myocardial infarction, catecholamines, corticosteroids and acute bleeding [58]. Moreover, there are some infectious diseases that characteristically progress without leukocytosis such as typhoid fever, tuberculosis, chickenpox, measles and mumps. Thus, the value of leukocytosis in the diagnosis of infection and sepsis is very poor [30, 31, 53, 54].

Procalcitonin (PCT) has been proposed as a marker of infection [59, 60]. Its origin and role in sepsis remains unclear. The administration of *Escherichia coli* endotoxin to healthy volunteers induces a rapid and short-lived peak of TNF $\alpha$  and IL-6 followed by a rise in PCT [61]. After an inflammatory stimulus PCT is detectable 3–4 h later, peaks at 14 h, remains elevated for 24 h and has a half-life in serum of 22–35 h [62]. Localised bacterial infections as well as viral infections are responsible for minor PCT increases. By contrast, systemic bacterial infections cause marked elevations [59]. However, there are several non-infectious inflammatory diseases, such as trauma, burns and surgery, that are also associated with PCT elevations [63, 64, 65]. In the diagnosis of sepsis, several studies have shown that PCT is a reliable marker [31, 39, 42, 66]. Comparison between PCT and CRP in the diagnosis of sepsis has produced all manner of results, though sometimes the differences can be explained by looking at the biology of the two markers. In

one comparative study, blood samples were collected until 8 h after the clinical onset of sepsis [67]. As CRP secretion only begins 4–6 h after the stimulus onset, it would be difficult to discern any differences between CRP levels in septic and SIRS patients.

Clinicians using PCT as a marker of infection should be aware of some important and potentially dangerous limitations. The behaviour of PCT in acute renal failure is still unknown [32]. In cardiac surgery patients complicated with mediastinitis, PCT concentrations were almost normal ( $0.8 \pm 0.58$  ng/ml) in comparison with non-infected patients ( $0.41 \pm 0.36$  ng/ml) [39]. In a study in critically ill patients, PCT was below 1.0 ng/ml in 12.5% and 62.5% of infected patients with and without septic shock, respectively [68]. Finally, in community-acquired pneumonia PCT can be normal or even undetectable (median 0.2 ng/ml, range 0.1–6.7 ng/ml,  $n=149$ ) [69]. There is no obvious explanation for these unexpected findings.

With regard to cost, measurement of PCT is considerably more expensive than CRP. In a recent paper, a CRP determination cost \$ 5 (US) whereas PCT costs were twice as high [22].

### Conclusion

Determination of CRP is a cheap, consistent and reproducible test and is available in almost every hospital. Some authors prefer CRP to other markers such as PCT, since it is more reliable in sepsis diagnosis [32, 70]. Does the utilisation of a marker make any difference to the patient? In one study, the period in which CRP measurement was routinely performed was compared retrospectively with a preceding period of the same duration, involving 144 and 187 patients, respectively. Although not statistically significant, the routine determination of CRP was associated with a trend towards lower rates of mortality and morbidity [31]. However, this finding needs further confirmation.

In conclusion, serial CRP measurement, rather than a single determination at the time of admission, is a simple and valuable instrument in the diagnosis of sepsis and infection as well as in monitoring the response to therapy.

### References

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117–123
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235–243
4. Wheeler AP, Bernard GR (1999) Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207–214
5. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454

6. Tillett WS, Francis T (1930) Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 52:561–571
7. Pepys MB, Baltz ML (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 34:141–212
8. Baumann H, Gaudie J (1994) The acute phase response. *Immunol Today* 15:74–80
9. Pepys MB (1981) C-reactive protein fifty years on. *Lancet* i:653–657
10. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993) Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 91:1351–1357
11. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW (1999) Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 42:23–30
12. Pepys MB, Booth SE, Tennent GA, Butler PJ, Williams DG (1994) Binding of pentraxins to different nuclear structures: C-reactive protein binds to small nuclear ribonucleoprotein particles, serum amyloid P component binds to chromatin and nucleoli. *Clin Exp Immunol* 97:152–157
13. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE (1995) Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol* 155:2557–2563
14. Szalai AJ, Van Cott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH Jr (2000) Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun* 68:5652–5656
15. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K (1999) Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 27:1814–1818
16. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB (1997) Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 26:153–158
17. Jaye DL, Waites KB (1997) Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 16:735–746
18. McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR (1997) Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol* 48:371–374
19. Young B, Gleeson M, Cripps AW (1991) C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 23:118–124
20. Deodhar SD (1989) C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 56:126–130
21. Urdal P, Borch SM, Landaas S, Krutnes MB, Gogstad GO, Hjortdahl P (1992) Rapid immunometric measurement of C-reactive protein in whole blood. *Clin Chem* 38:580–584
22. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA (2001) Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 27:211–215
23. Pepys MB, Berger A (2001) The renaissance of C-reactive protein. *BMJ* 322:4–5
24. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417–424
25. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R (1998) Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477–1482
26. Kushner I (1991) C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 34:1065–1068
27. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P (1997) The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 24:9–13
28. Rintala E, Remes K, Salmi TT, Koskinen P, Nikoskelainen J (1997) The effects of pretransplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation. *Infection* 25:335–338
29. Schots R, Kaufman L, Van Riet I, Lacor P, Trullemans F, De Waele M, Van Camp B (1998) Monitoring of C-reactive protein after allogeneic bone marrow transplantation identifies patients at risk of severe transplant-related complications and mortality. *Bone Marrow Transplant* 22:79–85
30. Povoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H (1998) C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 24:1052–1056
31. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL (1999) Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27:498–504
32. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R (2000) Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 26:1232–1238
33. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB (1986) Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 15:257–266
34. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37:363–368
35. Matson A, Soni N, Sheldon J (1991) C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 19:182–186
36. Yentis SM, Soni N, Sheldon J (1995) C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 21:602–605
37. Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W (1993) Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 21:1175–1180
38. Icard P, Fleury JP, Regnard JF, Libert JM, Magdeleinat P, Gharbi N, Brachet A, Levi JF, Levasseur P (1994) Utility of C-reactive protein measurements for empyema diagnosis after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 57:933–936
39. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ (2000) Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 28:3171–3176
40. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW (1989) C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 76:177–181
41. Kaufmann P, Titz GP, Lueger A, Demel U (1997) Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 23:841–848
42. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG (2000) The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 26:S159–S164
43. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG (2000) Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 28:736–742

44. Muller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Teholakov O, Buchler MW (2000) Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 46:233–238
45. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH (1995) C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 108:1288–1291
46. Eriksson S, Olander B, Pira U, Granstrom L (1997) White blood cell count, leucocyte elastase activity and serum concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein after open appendicectomy. *Eur J Surg* 163:123–127
47. Kawamura M, Nishida H (1995) The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 84:10–13
48. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F (1997) C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 99:216–221
49. Philip AG, Mills PC (2000) Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 106:E4
50. Lindbaek M, Hjortdahl P (1998) C-reactive protein in general practice. An important diagnostic tool in infections. *Tidsskr Nor Laegeforen* 118:1176–1179
51. Fagan MS (2001) Can use of antibiotics in acute bronchitis be reduced? *Tidsskr Nor Laegeforen* 121:455–458
52. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH, Munck AP, Kragstrup J (2000) Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care* 18:39–43
53. Cunha J, Glória C, Vilela H, Lopes V (1997) C-reactive protein: a good parameter for sepsis diagnosis (abstract). *Intensive Care Med* 23:S61
54. Adnet F, Borron SW, Vicaut E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ (1997) Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 112:466–471
55. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W (1998) Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 26:392–408
56. Clarke DE, Kimelman J, Raffin TA (1991) The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest* 100:213–220
57. Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, Sefcik T, Kapoor WN (1993) Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors and outcomes. *Am J Med* 95:505–512
58. Dale DC, Fauci AS, Guerry DI, Wolff SM (1975) Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin and etiocholanolone. *J Clin Invest* 56:808–813
59. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515–518
60. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L (1998) Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 26:664–672
61. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605–1608
62. Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26:1193–1200
63. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24:680–684
64. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K (1998) Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 24:185–188
65. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ (1998) Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 89:93–104
66. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977–983
67. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J (2000) Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a and interleukin-6. *Crit Care Med* 28:2793–2798
68. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, Carlet J (2000) Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 26:S153–S158
69. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W (1995) Procalcitonin – a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 11:51–54
70. Vincent JL (2000) Procalcitonin: THE marker of sepsis? *Crit Care Med* 28:1226–1228

## 2.7 Bibliografia

1. Blalock A: Acute circulatory failure as exemplified by shock and hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 1934; 58: 551.
2. Lassen HC: A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953; 1: 37-41.
3. Ibsen B: Organization of an intensive care unit in Copenhagen. Retrospective and prospective studies. *Anaesthesist* 1968; 17: 272-7.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
5. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
6. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
7. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
9. Majno G: The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991; 163: 937-45.
10. Bernard C: *Introdução à Medicina Experimental*. Lisboa: Guimarães Editores, 1978 Coleção Filosofia e Ensaaios.
11. Enersen OD: *Whonamedit.com: Ignaz Philipp Semmelweis*. vol 2005, 2001.
12. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
13. Tslotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J: Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA76-85.
14. Bone RC: Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 332-3.

15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
16. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.
17. Vincent JL, Mercan D: Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1170-1.
18. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
19. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-9.
20. The problem of sepsis. An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
22. Medzhitov R, Janeway C, Jr.: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-44.
23. Marshall JC: Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 119-125.
24. Savage DC: Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-33.
25. Tillet WS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
26. Kushner I: Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.
27. Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
28. Janeway CA, Jr.: Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1: 1-13.
29. Miyake K: Endotoxin recognition molecules, Toll-like receptor 4-MD-2. *Semin Immunol* 2004; 16: 11-6.

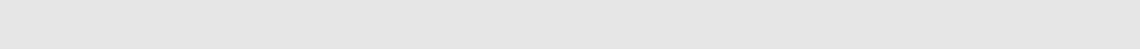
30. Takeda K, Akira S: TLR signaling pathways. *Semin Immunol* 2004; 16: 3-9.
31. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
32. Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 406-18.
33. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S: Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997; 66: 1-11.
34. Pepys MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-7.
35. Pepys MB, Baltz ML: Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
36. Moshage H: Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181: 257-66.
37. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-7.
38. Jaye DL, Waites KB: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-46.
39. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
40. Xia D, Samols D: Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2575-80.
41. Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
42. Volanakis JE, Kaplan MH: Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136: 612-4.
43. Thompson D, Pepys MB, Wood SP: The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure Fold Des* 1999; 7: 169-77.
44. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML: C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27: 83-111.
45. Du Clos TW: C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol* 1989; 143: 2553-9.
46. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW: Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23-30.

47. Kaplan MH, Volanakis JE: Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974; 112: 2135-47.
48. Jiang HX, Siegel JN, Gewurz H: Binding and complement activation by C-reactive protein via the collagen-like region of C1q and inhibition of these reactions by monoclonal antibodies to C-reactive protein and C1q. *J Immunol* 1991; 146: 2324-30.
49. Berman S, Gewurz H, Mold C: Binding of C-reactive protein to nucleated cells leads to complement activation without cytolysis. *J Immunol* 1986; 136: 1354-9.
50. Volanakis JE: Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 235-50.
51. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG: Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-9.
52. Blann AD, Lip GY: Effects of C-reactive protein on the release of von Willebrand factor, E-selectin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 from human umbilical vein endothelial cells. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 335-40.
53. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
54. Devaraj S, Xu DY, Jialal I: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
55. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, Meijers JC, Hartman D, Levi M, Stroes ES: Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96: 714-6.
56. Boudjeltia KZ, Piagnerelli M, Brohée D, Guillaume M, Cauchie P, Vincent JL, Remacle C, Bouckaert Y, Vanhaeverbeek M: Relationship between CRP and hypofibrinolysis: Is this a possible mechanism to explain the association between CRP and outcome in critically ill patients? *Thrombosis Journal* 2004; 2: 7.
57. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE: Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol* 1995; 155: 2557-63.

- 
58. Szalai AJ, VanCott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH, Jr.: Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun* 2000; 68: 5652-6.
  59. Cao H, Hegele RA: Human C-reactive protein (CRP) 1059G/C polymorphism. *J Hum Genet* 2000; 45: 100-1.
  60. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP: Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3: 14-9.
  61. Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, Mitchell DA, Cook HT, Butler PJ, Walport MJ, Pepys MB: Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med* 1999; 5: 694-7.
  62. Potempa LA, Siegel JN, Fiedel BA, Potempa RT, Gewurz H: Expression, detection and assay of a neoantigen (Neo-CRP) associated with a free, human C-reactive protein subunit. *Mol Immunol* 1987; 24: 531-41.
  63. Lee RT, Lee YC: Carbohydrate-binding properties of human neo-CRP and its relationship to phosphorylcholine-binding site. *Glycobiology* 2003; 13: 11-21.
  64. Povoia P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
  65. Mantzouranis EC, Downton SB, Whitehead AS, Edge MD, Bruns GA, Colten HR: Human serum amyloid P component. cDNA isolation, complete sequence of pre-serum amyloid P component, and localization of the gene to chromosome 1. *J Biol Chem* 1985; 260: 7752-6.
  66. Floyd-Smith G, Whitehead AS, Colten HR, Francke U: The human C-reactive protein gene (CRP) and serum amyloid P component gene (APCS) are located on the proximal long arm of chromosome 1. *Immunogenetics* 1986; 24: 171-6.
  67. Kuta AE, Baum LL: C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986; 164: 321-6.
  68. Gould JM, Weiser JN: Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun* 2001; 69: 1747-54.
  69. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB: Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153-8.

- 
70. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH: C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-91.
  71. Dahaba AA, Rehak PH, List WF: Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 579-83.
  72. Yentis SM, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-5.
  73. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB: Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
  74. Price CP, Spencer K, Whicher J: Light-scattering immunoassay of specific proteins: a review. *Ann Clin Biochem* 1983; 20 Pt 1: 1-14.
  75. Gill CW, Bush WS, Burleigh WM, CL FI: An evaluation of a C-reactive protein assay using a rate immunonephelometric procedure. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 50-5.
  76. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211-5.
  77. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM: Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-41.
  78. Whicher J, Biasucci L, Rifai N: Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 495-503.
  79. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
  80. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
  81. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.

- 
82. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N: Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
  83. Young B, Gleeson M, Cripps AW: C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
  84. Philip AG, Mills PC: Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery [abstract]. *Pediatrics* 2000; 106: E4.
  85. Hengst JM: The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 3-13.
  86. Otterness IG: The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
  87. Szalai AJ: C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 221-6.
  88. Egner W: The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-32.
  89. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, Kirschner P, Novotny J, Ganser A, Hertenstein B: Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 643-51.
  90. Izumi S, Hughes RD, Langley PG, Pernambuco JR, Williams R: Acute phase response after liver transplantation for fulminant hepatic failure and cirrhosis. *Transpl Int* 1995; 8: 340-5.
  91. Their M, Ronnholm K, Sairanen H, Holmberg C, Jalanko H: Serum C-reactive protein in pediatric kidney and liver transplant patients. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 153-60.
  92. Yeh ET: CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109: II11-4.
  93. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
  94. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM: C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1507-11.
  95. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG: Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000; 28: 736-42.

96. Papachristou GI, Whitcomb DC: Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005; 25: 17-37.
  97. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB: Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257-66.
  98. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
  99. Karzai W, Meisner M, Reinhart K: New approaches to the diagnosis of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 357-362.
  100. Povoas P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: S61.
  101. Povoas P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
- 

## Capítulo 3

### Proteína C-reactiva como marcador de infecção

#### Resumo

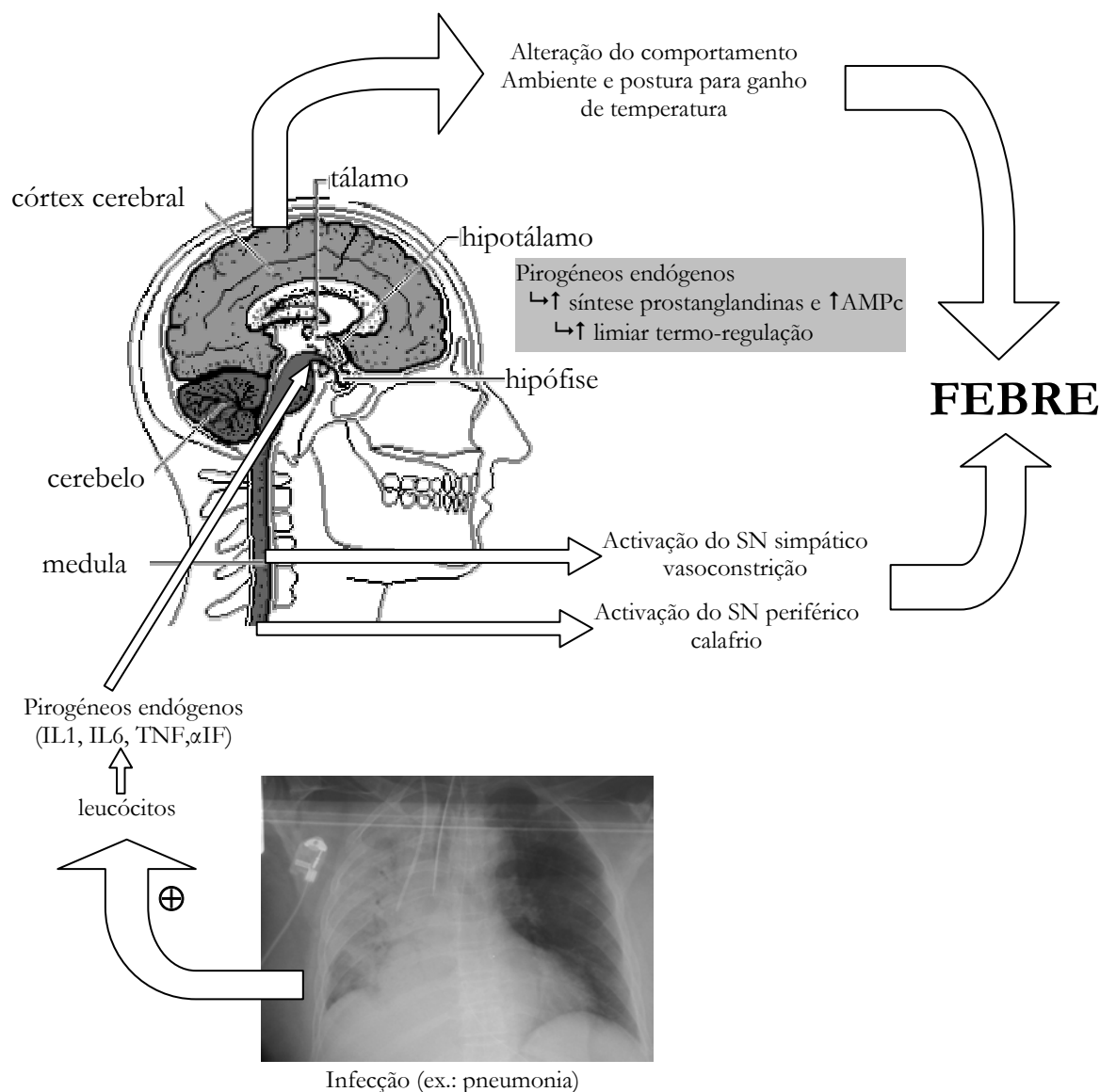
Neste capítulo aborda-se o problema do diagnóstico da infecção em particular no doente crítico. São discutidos os marcadores clássicos de infecção nomeadamente, a temperatura corporal, a contagem leucocitária, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a radiografia do tórax e a disfunção/falência orgânica que quase sempre se associa. A monitorização diária destes parâmetros em conjunto com a avaliação clínica não é suficiente para fazer um diagnóstico de presunção seguro de infecção. Outros marcadores, como a procalcitonina e a proteína C-reactiva, poderão fornecer informação suplementar acerca da possibilidade de uma infecção estar ou não presente. Neste capítulo, é incluído um artigo original publicado no *Clinical Microbiology and Infection* em que se estudou o valor de uma determinação única de proteína C-reactiva no diagnóstico de infecção em comparação com os marcadores clássicos, isto é a temperatura corporal e a contagem leucocitária, em doentes críticos. Concomitantemente, foi estudada a contribuição para o diagnóstico da infecção da combinação da proteína C-reactiva com a temperatura. Por último, foi feita a mesma análise no subgrupo de doentes com pneumonia associada ao ventilador.

#### 3.1 Marcadores da infecção em Cuidados Intensivos

Como anteriormente referido, os médicos quando estão a observar um doente são frequentemente confrontados com uma incerteza, saber se o doente está ou não infectado [1]. Esta situação é particularmente angustiante em Cuidados Intensivos, pois é bem conhecido que o atraso e a inadequação da prescrição antibiótica [2-6] assim como da abordagem clínica adjuvante [7] têm um marcado impacto negativo sobre o prognóstico do doente infectado [8]. Apesar do doente crítico ter uma vigilância muito apertada do ponto de vista clínico, laboratorial e radiológico essas dúvidas não são facilmente ultrapassadas. Este facto resulta de que muitas das manifestações típicas da resposta do hospedeiro à infecção, isto é da sepsis, estarem também associadas a causas não infecciosas, ou seja, essas manifestações são muito sensíveis mas pouco específicas e além disso podem ser modificadas por factores não infecciosos como por exemplo fármacos [9]. Entre estas manifestações destacam-se a febre e a leucitose com neutrofilia, classicamente considerados marcadores de infecção. Sai fora do âmbito deste texto a abordagem do diagnóstico microbiológico da infecção.

### 3.1.1 Temperatura corporal

Apesar da temperatura corporal ser um dos parâmetros mais frequentemente medidos, continua a existir alguma discussão sobre qual é a temperatura "normal". O valor classicamente aceite como "normal", isto é os 37°C, resulta de um estudo feito por Carl Wunderlich no século XIX, em que o autor registou a temperatura axilar em 25000 adultos saudáveis [10]. Deste trabalho também resultou o *cut-off* para febre, os clássicos 38°C.



**Figura 3.1** – Patogénia da febre. Uma infecção, por exemplo uma pneumonia, estimula a libertação de diversos pirogénios endógenos pelos leucócitos. A nível hipotalâmico estes mediadores estimulam a produção local de prostaglandinas, aumento do AMP cíclico e “regulam” o centro termo-regulador para uma temperatura superior. Em consequência desencadeiam-se uma série de alterações com o objectivo de conservar e aumentar a produção de calor, como sejam a vasoconstricção periférica e os calafrios, que em conjunto provocam febre. IF – interferão; IL – interleucina; SN – sistema nervoso; TNF – factor de necrose tumoral

Num trabalho mais recente, em que se realizaram 4 medições diárias da temperatura oral em três dias sucessivos chegou-se a um valor muito próximo do anterior, 36.8°C [11]. Neste estudo, os *cut-off* para febre encontrados foram temperatura oral  $\geq 37.2^\circ\text{C}$  de manhã e  $\geq 37.8^\circ\text{C}$  à tarde. Além disso, verificou-se que as mulheres tinham uma temperatura ligeiramente superior.

A febre resulta da libertação para a circulação de pirogénios endógenos, nomeadamente a interleucina 1 (IL1), IL6, o factor de necrose tumoral (tumor necrosis factor – TNF) e o interferão- $\alpha$ , que a nível central "regulam" o hipotálamo para uma temperatura superior, como está sucintamente descrito na Figura 1 [12]. Este aumento de temperatura corporal resulta na activação do centro vasomotor e do sistema nervoso simpático, o que conduz a um aumento da produção de calor pelo tecido adiposo castanho e diminuição da sua perda. Este fenómeno é distinto da hipertermia, pois nesta perde-se o próprio controlo sobre a regulação da temperatura corporal [13].

**Tabela 3.1** – Exemplos de causas não infecciosas de febre em UCI

Neoplasia
Doenças do sistema nervoso central
hemorragia (intracerebral, subdural e subaracnoideia)
enfarte não hemorrágico
convulsões
Cardiovascular
enfarte do miocárdio
síndrome de Dressler
pericardite
Gaстрintestinal
pancreatite
colecistite
doença inflamatória do cólon
colite isquémica
Doenças inflamatórias
conectivopatias e vasculites
gota
Outras
pós-operatório
febre induzida por fármacos
golpe de calor e hipertermia maligna
trombose venosa profunda
hipertiroidismo e insuficiência supra-renal
injecções intramusculares

A febre, como parte integrante da resposta do hospedeiro à infecção, parece constituir uma reacção benéfica uma vez que os doentes infectados sem febre têm uma maior mortalidade [14]. Além disso, não está demonstrado que seja benéfico para o doente

infectado diminuir a temperatura, por meios farmacológicos ou outros. Só para temperaturas muito elevadas,  $> 42^{\circ}\text{C}$ , é que estão demonstrados efeitos metabólicos deletérios, nomeadamente aumento do catabolismo proteico e lesões cerebrais [13].

A temperatura corporal é um sinal facilmente disponível à cabeceira do doente, de fácil medição, não invasivo e barato, contudo a sua elevação, isto é a febre, é um sinal pouco específico e pouco sensível de infecção [15, 16]. Existem muitas causas não infecciosas de febre que têm de ser identificadas e diferenciadas da infecção (Tabela 3.1) [17, 18]. Num trabalho epidemiológico envolvendo 93 doentes críticos com 100 admissões consecutivas, 70% estavam febris à data da admissão, e destes, em 53% a febre foi atribuída a causas infecciosas [19]. Por outro lado não existe correlação entre o nível de temperatura e a gravidade da infecção [20, 21]. Febre alta e calafrios podem estar associados a situações clínicas *minor*, como uma cistite ou uma amigdalite, e por outro lado temperaturas pouco elevadas, normais ou mesmo a hipotermia podem estar associadas a infecções gravíssimas, como uma peritonite secundária ou uma bacteriemia [22]. A normotermia ou mesmo a hipotermia poderão traduzir incapacidade de resposta do hospedeiro à infecção [23].

Igualmente é necessário ter em atenção que a temperatura corporal também pode ser facilmente influenciada por numerosos factores não relacionados com a infecção nem com o seu tratamento [1, 18], como seja a utilização de antipiréticos e corticóides, a própria temperatura ambiente, a temperatura do banho de diálise nos doentes a fazer técnicas de depuração extra-renal ou mesmo os antibióticos.

Apesar de todas estas limitações e imprecisões, a definição do *cut-off* adoptado para febre pela Conferência de Consenso da American College of Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine é temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$ , independentemente do local de medição, da hora do dia, do sexo e da idade do doente [24]. Embora seja pouco sensível no diagnóstico da infecção a temperatura continua a ser um parâmetro importante a monitorizar [24]. O seu desaparecimento com a instituição de terapêutica antimicrobiana adequada é um dos critérios de "cura" se usarmos o *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) para definir sepsis [25]. Num estudo em que se construiu um modelo de regressão logística para calcular o peso relativo de diferentes variáveis, nomeadamente temperatura corporal, taquicardia, taquipneia, contagem leucocitária, proteína C-reactiva (PCR) e *sequential organ failure assessment* (SOFA) score [26], em relação à presença de infecção, a temperatura  $> 37.5^{\circ}\text{C}$  ficou no modelo final mas com um valor discriminativo relativamente baixo ( $p=0.04$ ) [27].

### 3.1.2 Contagem leucocitária

Tal como a febre, também a contagem leucocitária é um dos critérios de SIRS [24] e é igualmente um dos parâmetros mais usados para a monitorização da sepsis. Do ponto de vista hematológico, leucocitose significa um aumento do número de leucócitos circulantes acima de  $10$  a  $11 \times 10^9/L$  e neutrofilia significa que cerca de 75 a 80% dos leucócitos são neutrófilos. Habitualmente, os aumentos são até  $10$  a  $12 \times 10^9/L$ , mas podem atingir valores de  $15$  a  $25 \times 10^9/L$  e mesmo superiores a  $40 \times 10^9/L$  nas chamadas reacções leucemóides [28]. Neste texto, não vamos fazer referência às neutrofilias primárias associadas às síndromas mieloproliferativas.

A leucocitose aparece com frequência associada a infecções bacterianas. A neutrofilia e o aparecimento de formas jovens, as denominadas "*band cells*", são consequência da acção do factor de crescimento granulocitário libertado em resposta à endotoxina e outros mediadores bacterianos. Ainda do ponto de vista morfológico, a presença de granulações tóxicas e de corpos de Döhle são sugestivos, mas não específicos, de infecção. Contudo, a leucopenia também pode ocorrer em resposta a uma infecção e caracteristicamente está associada a pior prognóstico [29]. Há outras causas frequentes de leucocitose com neutrofilia, em particular nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), que nada têm a haver com infecção e sepsis [30]. São exemplos destas situações o enfarte agudo do miocárdio, o trauma, a grande cirurgia, o stress, a hemorragia aguda, a hemólise e a administração de alguns fármacos como por exemplo os corticóides e as catecolaminas [31]. Doentes esplenectomizados também apresentam valores moderados de leucocitose. Em contrapartida há doenças infecciosas, nas quais a leucocitose está caracteristicamente ausente, como por exemplo a febre tifóide não complicada, a tuberculose, a varicela, a papeira e o sarampo [1].

O leucograma e contagem diferencial continuam a ser rotina diária em quase todas as UCI. É um exame barato, de execução automática e reprodutível. No entanto, como vimos está sujeito a inúmeros influências inclusivamente farmacológicas [31]. A avaliação da utilidade da contagem leucocitária no diagnóstico da infecção tem dado resultados contraditórios. Alguns trabalhos apontam para o facto de valores muito baixos, inferiores a  $1 \times 10^9/L$ , ou muito elevados, superiores a  $15 \times 10^9/L$ , ou os seus picos estarem associados a infecções bacterianas [32, 33]. Outros estudos referem que variações da contagem leucocitária podem ser preditivas de infecção em diversos grupos de doentes [34-36]. No entanto, em Cuidados Intensivos o valor discriminativo do leucograma é muito pequeno [15, 16, 37], dado que a leucocitose está associada a quase todos os quadros clínicos de

doença crítica. No estudo já citado anteriormente em que se desenhou um modelo de regressão logística para calcular o peso relativo de diferentes variáveis, como a febre, a taquicardia, a taquipneia, a contagem leucocitária, a PCR e o SOFA em relação ao diagnóstico de infecção, a contagem leucocitária, tanto com os *cut-off* de  $< 5 \times 10^9/L$  ou  $> 12 \times 10^9/L$  ( $p = 0.17$  e  $p = 0.35$ , respectivamente), foi excluída da equação final por ter um valor discriminativo muito baixo [27]. Por tudo isto é necessário muita prudência na interpretação do leucograma.

### 3.1.3 Taquicardia e taquipneia

Os outros dois critérios de SIRS são a taquicardia e a taquipneia. Relativamente à frequência respiratória, o doente crítico tem muitas razões não infecciosas para apresentar taquipneia como sejam o stress, a ansiedade, a dor, e além disso estão frequentemente ventilados o que constitui um factor suplementar de alteração da frequência respiratória. O mesmo se passa com a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $PaCO_2$ ) que também é critério de SIRS. Por esta razão, em alguns trabalhos este critério não foi sequer considerado na avaliação da resolução da sepsis uma vez que está quase sempre presente [25]. Igualmente, a avaliação por regressão logística do valor preditivo da frequência respiratória mostrou ser o mais baixo de seis variáveis analisadas ( $p = 0.41$ ) [27]. Em contrapartida, a taquicardia, apesar da inespecificidade, revelou ser um importante sinal de infecção. Mais uma vez, por regressão logística mostrou ser o marcador com maior valor preditivo de infecção, quando a frequência cardíaca era superior a 140 ( $p = 0.01$ ) [27], em conjunto com outros marcadores.

### 3.1.4 Radiografia do tórax

Os quatro marcadores anteriormente referidos são monitorizados diariamente na maioria das UCI e são parte integrante dos critérios de SIRS. Para além destes, os doentes realizam diariamente uma radiografia do tórax AP sendo, por isso, o exame radiológico mais frequente nas UCI. São usados não só para avaliar o posicionamento do tubo traqueal e de cateteres venosos centrais mas acima de tudo para estudar a silhueta cardíaca e campos pulmonares [38]. A presença de um infiltrado radiológico persistente ou *de novo* constitui um critério necessário para o diagnóstico da pneumonia associada ao ventilador (PAV) [39], que é a infecção nosocomial mais prevalente entre os doentes ventilados [40]. Para finalizar, é importante referir que a resolução dos infiltrados é por vezes tardio em relação à

melhoria clínica [41] pelo que a monitorização da evolução radiológica não é um bom parâmetro de avaliação de resposta à terapêutica.

### 3.1.5 Disfunção/falência orgânica

A maioria dos doentes infectados apresenta em maior ou menor grau disfunção/falência orgânica de diversos órgãos [42-44]. Como é óbvio, a incidência da disfunção/falência orgânica depende dos critérios usados para a definir da população em causa. As manifestações clínicas e sua gravidade dependem do órgão envolvido (Tabela 3.2).

**Tabela 3.2** – Manifestações clínicas da disfunção/falência de órgão

Órgão	Disfunção/Falência
Pulmão	ALI/ARDS
Rim	NTA/IRA
Cardiovascular	hipoperfusão ± hipotensão
Sistema Nervoso Central	encefalopatia
Sistema Nervoso Periférico	polineuropatia
Coagulação	CID
Gaстрintestinal	gastroparésia/ileus
Fígado	colestase/hepatite
Supra-renal	insuficiência SR
Músculo esquelético	rabdomiólise

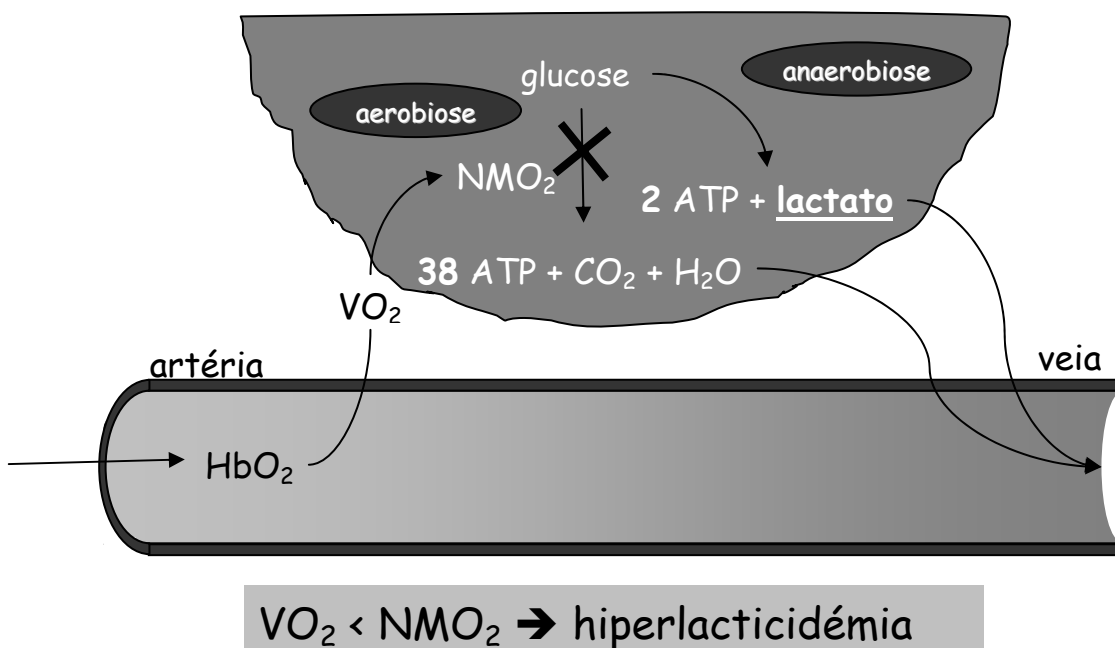
ALI – acute lung injury, ARDS – acute respiratory distress syndrome, CID – coagulação intravascular disseminada; IRA – insuficiência renal aguda; SR – supra-renal; NTA – necrose tubular aguda

Do ponto de vista de evolução temporal, o aparecimento da disfunção/falência de cada órgão individualmente nos doentes sépticos depende por um lado do ponto de partida da infecção, pulmão no caso da pneumonia, sistema nervoso central no caso de uma meningite, e das suas características fisiopatológicas. Por exemplo, as manifestações de discrasia hemorrágica, quando presentes, são habitualmente precoces em consequência da curta semi-vida dos factores coagulação enquanto que no caso do fígado a hiperbilirrubinémia não costuma ser um achado precoce pois a acumulação de bilirrubina demora algum tempo [26].

No doente séptico, a disfunção/falência pulmonar é a mais frequente, habitualmente aparece precocemente na evolução clínica e é persistente [43]. O choque, também é uma manifestação frequente, ocorre igualmente cedo mas ou resolve

rapidamente ou condiciona rapidamente a evolução para a morte. A disfunção/falência do fígado, coagulação e sistema nervoso central tendem a aparecer mais tardiamente, horas ou dias após o início da doença, e em regra mantém-se por períodos de tempo variáveis. O prognóstico dos doentes sépticos com falência orgânica depende do número de órgãos ou sistemas envolvidos assim como da gravidade desse envolvimento [26, 42]. Felizmente, a maioria das disfunções/falências orgânicas dos sobreviventes da sepsis resolve ao fim de cerca de um mês.

O mecanismo subjacente à disfunção/falência de órgão parece ser a deficiente oxigenação e/ou deficiente utilização do oxigénio a nível celular com o consequente metabolismo anaeróbio e aumento da produção de lactato como está representado na Figura 2. Esta situação em que o aporte de oxigénio é inadequado às necessidades metabólicas da célula denomina-se disóxia [45], sendo o choque, quer hipovolémico, cardiogénico ou vasogénico, umas das causas mais frequentes. A endotoxémia, mesmo na ausência de choque ou défice de aporte de oxigénio, pode provocar hiperlactacidémia por inibir a piruvato desidrogenase e deste modo impedir a oxidação da glucose [46].



**Figura 3.2** – Representação esquemática da relação o consumo de oxigénio ( $VO_2$ ) e as necessidades metabólicas de oxigénio ( $NMO_2$ ). Quando o  $VO_2$  é suficiente para satisfazer a  $NMO_2$  toda a glucose é completamente oxidada até formar água e dióxido de carbono com uma grande eficiência energética. Quando o  $VO_2$  é inferior às  $NMO_2$ , então a única forma que a célula tem para produzir energia é transformar a glucose em lactato, via metabolismo anaeróbio. O choque é uma situação clínica em que por definição a  $VO_2$  é inferior às  $NMO_2$ .

O lactato não traduz a adequação da perfusão e/ou oxigenação de uma determinada região ou órgão. É antes um marcador global e inespecífico do balanço entre o consumo e o transporte de oxigénio em cada doente. Não é um marcador de disfunção/falência orgânica, mas reflecte sofrimento celular que poderá levar a falência orgânica caso o doente não seja adequada e rapidamente tratado [7].

A disfunção orgânica não é um processo de tudo ou nada mas, pelo contrário, apresenta um contínuo de alterações, que se traduzem em diversos graus de agravamento. Além disso, a disfunção orgânica também não é um processo estático mas pelo contrário dinâmico com flutuações ao longo do tempo. Com o objectivo de quantificar a disfunção/falência orgânica foram desenhados os mais diversos scores. Esta diversidade de scores traduz que nenhum é de facto muito bom. Num sítio da Internet denominado The Medical Algorithms Project ([www.medalreg.com](http://www.medalreg.com)) só para a quantificação da falência orgânica são apresentados 9 scores diferentes: Logistic Organ Dysfunction System [47], Multiple Organ Failure Score de Goris *et al.* [48], Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) [42], Septic Shock Score [49], Multiple System Organ Failure Score [50], Septic Severity Score (SSS) de Stevens [51], Organ Dysfunctions and/or Infection (ODIN) [52], Multiple Organ System Failure Score de Tran *et al.* [53] e Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [26, 54]. Em comum todos avaliam os sistemas respiratório, cardiovascular, hematológico, hepático, renal e o sistema nervoso central. De igual modo, nenhum inclui na sua classificação o órgão mais “escondido”, o aparelho digestivo, porque a quantificação da sua disfunção não é nem simples nem objectiva. As manifestações da disfunção incluem a atonia gástrica, o ileus paralytico e a hemorragia. Apesar de ser mal vigiado, todos sabemos que o aparelho digestivo é um enorme reservatório de microrganismos que por translocação podem ganhar a corrente sanguínea e deste modo provocar ou perpetuar um quadro séptico.

Também está por explicar porque razão morre o doente com falência múltipla de órgãos. Habitualmente, os doentes morrem quando se decide suspender ou não implementar medidas suplementares de suporte [55]. Ao contrário do que seria de esperar, estudos anatomopatológicos em doentes sépticos que faleceram devido a falência múltipla de órgãos apresentavam uma marcada discordância entre achados histológicos e grau de falência orgânica presente antes da morte [55, 56]. Além disso, a presença de apoptose e necrose observada não eram suficientes para justificar a falência orgânica observada. Por isso, os autores especulam que as células podem entrar num período de hibernação o qual é

consequência da activação de mecanismos de defesa pela sepsis, diminuindo a actividade metabólica celular ao mínimo para manter a célula viva.

Apesar das disfunções de órgão que temos vindo a descrever não serem específicas da sepsis, dado que as mesmas alterações podem ser encontradas em doentes não infectados, a sua análise faz parte da avaliação diária do doente com suspeita de infecção [26]. Inclusivamente um destes scores, o SOFA, foi originalmente denominado “*sepsis-related*” *organ failure assessment*, porque foi desenvolvido com o objectivo de ser um score de simples aplicação que poderia ser usado para descrever a evolução da disfunção orgânica dos doentes sépticos [54]. No entanto, rapidamente se percebeu que o SOFA score não era específico da sepsis podendo também ser usado em doentes não sépticos. Por isso os autores alteraram a terminologia para “*sequential*” no lugar de “*sepsis-related*” [26].

Estes estudos também tiveram o mérito de permitir saber que a maioria dos doentes infectados admitidos nas UCI apresentam em maior ou menor grau disfunção/falência orgânica, não tendo sido contudo encontrado nenhum padrão de disfunção típico do doente séptico [26]. O grau de disfunção/falência orgânica num doente séptico depende da intensidade da resposta inflamatória/imunológica do hospedeiro a qual pode ser estimada pela determinação de certos mediadores inflamatórios [57]. Deste modo, a persistência de elevadas concentrações desses mediadores, indicando uma actividade inflamatória mantida e continuada, está associada ao mesmo grau de disfunção/falência orgânica ou mesmo ao seu agravamento e por isso acarreta mau prognóstico. Pelo contrário, a diminuição das concentrações dos mediadores inflamatórios sugerem resolução do processo inflamatório, ao que se associa melhoria da disfunção orgânica, comportamento sugestivo de bom prognóstico [57].

Contudo, a aplicação dos scores é fastidiosa porque, por mais simples que seja o score, implica sempre a atribuição de uma certa pontuação em função de determinados valores medidos e posteriormente é necessário obter o score através de uma fórmula matemática mais ou menos complexa [39]. No caso dos scores de falência orgânica os cálculos são relativamente simples, mas a obtenção da classificação implica sempre a consulta de uma tabela com as respectivas pontuações. Daí que, fora da investigação clínica, a utilização diária de scores não seja praticável nem é correntemente usada. Isto não significa que o Intensivista não avalie a evolução das disfunções mas essa análise, à cabeceira do doente, é feita de forma não padronizada.

### 3.1.6 Outros marcadores – procalcitonina e proteína C-reativa

Em conjunto com a avaliação clínica diária, a temperatura corporal, o leucograma, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a radiografia do tórax e a presença de disfunção/falência orgânica vão fornecer ao médico os dados para ajuizar acerca da possibilidade de uma infecção estar ou não presente. Uma vez que, deixar uma infecção sem terapêutica acarreta um aumento da morbidade e mortalidade, a antibioterapia empírica é frequentemente prescrita, e os Cuidados Intensivos não são uma exceção a esta regra [58]. A título de exemplo, a Organização Mundial de Saúde estima que em cada 100 infecções respiratórias apenas 20 necessitem de antibioterapia [59].

Com o objectivo de melhorar a eficácia do diagnóstico da infecção têm sido estudados diversos mediadores como o TNF, IL1, IL6, IL8 entre outros [60-63]. No entanto, a sua determinação nunca passou da investigação para a clínica uma vez que as concentrações apresentam uma grande variabilidade individual, por vezes com valores indetectáveis apesar de o doente estar em choque séptico, não se encontrando correlação consistente entre concentrações e mortalidade. Finalmente, os métodos de análise destes marcadores são caros e não estão disponíveis na grande maioria dos hospitais. Presentemente, os marcadores que mostraram, em diversos estudos, poder melhorar a eficácia diagnóstica da infecção e sepsis foram a PCR [1] e a procalcitonina (PCT) [64].

A PCT é um pró-peptido de 116 aminoácidos com peso molecular de 13 kDa [65, 66]. Na população saudável, é o precursor intracelular da calcitonina e em condições normais só se faz a sua transcrição, a partir do gene CALC-I localizado no cromossoma 11, nas células C da tiróide [65]. Enquanto que a semivida da calcitonina é de apenas 10 minutos, a da PCT é de 25 a 30 horas. Nos indivíduos saudáveis a PCT é indetectável (< 0.1 ng/mL) [67], porém em doentes sépticos sobe muito, por vezes para valores superiores a 100 ng/mL [68].

Além das células C da tiróide, encontra-se calcitonina noutros tecidos como no pulmão (células de Kulchitsky) e na hipófise. A regulação da libertação de calcitonina depende dos níveis de cálcio ionizado e o seu papel fisiológico consiste em inibir a actividade osteoclástica. Presentemente, desconhece-se outra função para a PCT para além de ser o precursor intracelular da calcitonina [64]. Contudo, numa infecção bacteriana, o ARN mensageiro do gene CALC-I apresenta uma expressão ubiquitária em diversos tecidos neuro-endócrinos extra tiroideus [66], nas células do sistema monócito-macrófago [69, 70] e no fígado [71]. Em consequência desta estimulação, a PCT é libertada para o sangue com a consequente marcada elevação da sua concentração sérica [64, 72]. De notar,

que estas concentrações elevadas de PCT não são acompanhadas de elevações da calcitonina e por outro lado doentes tireoidectomizados quando sépticos continuam a apresentar elevações da PCT [68].

A PCT é uma pró-hormona não uma citocina, não faz parte das proteínas de fase aguda [63, 73], mas os seus mecanismos de regulação e libertação são semelhantes aos de uma citocina. É por isso que surge o termo “hormocina” para designar a resposta à sepsis tipo citocina de um péptido com funções endócrinas perfeitamente conhecidas e definidas [74]. Após a administração de endotoxina em adultos saudáveis, observa-se uma subida precoce e fugaz do TNF e IL6, e a PCT aparece um pouco mais tardiamente [75]. A PCT começa a subir cerca de 3h após o estímulo, atinge o pico cerca das 14h e mantém-se elevada mais de 24h. No entanto, para além da infecção muitos outros estímulos são responsáveis pela elevação da PCT como por exemplo as queimaduras, o trauma, o golpe de calor, a pancreatite [64, 65, 76].

O papel da PCT na sepsis também é desconhecido e não se sabe se a sua elevação traz algum benefício [73]. Esta hipótese foi estudada num trabalho com animais em que se verificou que o bloqueio imunológico da PCT melhorava significativamente a mortalidade (6% versus 62% no grupo controlo;  $p < 0.003$ ) enquanto que a administração exógena de PCT a aumentava significativamente (93% versus 43% no grupo controlo;  $p = 0.02$ ) [76]. O papel da PCT parece nada ter a haver com o início da resposta inflamatória uma vez que a sua administração não provoca aumento dos mediadores inflamatórios como o TNF [77]. Em contrapartida, a administração de TNF desencadeia um aumento muito marcado de PCT [77]. Em suma, a PCT parece ser um mediador intermediário ou “secundário” que necessita da presença da resposta inflamatória previamente iniciada para exercer os seus efeitos. Por outras palavras, a PCT parece apenas amplificar, aumentar ou manter a resposta inflamatória já em curso [77].

De uma forma geral, podemos dizer que infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias, que desencadeiem resposta inflamatória sistémica estão associadas a elevações da PCT. Pelo contrário, nas infecções virais e doenças inflamatórias de origem não infecciosa a PCT não se eleva ou tem uma subida ligeira [67]. Por isso, a PCT tem sido usada no diagnóstico de infecções e da sepsis. Num trabalho clássico [68] realizado em 79 crianças com suspeita de infecção, observou-se que os que não estavam infectados apresentavam valores de PCT muito inferiores comparativamente aos que tinham infecções graves. Infecções localizadas sem manifestações sistémicas e infecções virais induziram pequenos aumentos de PCT. No entanto, estímulos não infecciosos, como queimaduras,

induziram os maiores aumentos de PCT atingindo 120 ng/mL. Ainda está por definir de forma definitiva o *cut-off* mais discriminativo para diagnóstico de infecção [37, 67, 78, 79], contudo deverá situar-se entre 0.5 e 1.5 ng/mL. Além disso, existe uma correlação entre os valores de PCT com a gravidade da situação clínica e com o prognóstico [37, 65, 78, 80, 81]. Todavia, a utilização clínica da PCT apresenta algumas limitações das quais a mais importante consiste no facto de alguns doentes com quadros clínicos de inequívoca origem infecciosa apresentarem PCT normal ou mesmo indetectável. A título de exemplo, a PCT de doentes com mediastinite pós cirurgia cardíaca é quase igual à dos doentes não infectados,  $0.8 \pm 0.58$  e  $0.41 \pm 0.36$  ng/mL respectivamente [82]. Noutro estudo com doentes críticos, a PCT era inferior ao *cut-off* proposto para infecção, isto é 1 ng/mL, em 12,5% dos doentes com choque séptico [83]. Em doentes com pneumonia adquirida na comunidade a PCT pode ser normal e mesmo indetectável (mediana 0.2 ng/mL) [84]. Em doentes com bacteriémia cerca de 18% apresentam valores de PCT < 1,0 ng/mL [85].

O comportamento da PCT na insuficiência renal aguda não é bem conhecido [86]. No entanto, verificou-se que as técnicas de depuração extra-renal têm um marcado efeito sobre a sua concentração [87]. Para terminar, a determinação da PCT não está disponível na maioria dos hospitais e o seu preço é muito superior ao da PCR [88].

A PCR, cuja fisiopatologia e aplicações foram detalhadamente revistas no capítulo 2, é outro marcador com grande potencial como adjuvante no diagnóstico da infecção em conjunto com a restante avaliação clínica, laboratorial e radiológica. Com este objectivo, fomos estudar o valor de uma única determinação de PCR no diagnóstico de infecção em comparação com os marcadores clássicos, isto é a temperatura corporal e a contagem leucocitária, em 76 doentes infectados e 36 controlos não infectados (Artigo 3). Os *cut-off* da PCR e temperatura para o diagnóstico de infecção foram respectivamente, >8.7 mg/dL (sensibilidade 93.4%, especificidade 86.1%) e >38.2°C (sensibilidade 54.8%, especificidade 88.9%). A combinação da PCR com a temperatura aumentava para 100% a especificidade do diagnóstico da infecção neste grupo de doentes. Os leucócitos não mostraram utilidade no diagnóstico da infecção. Uma vez que a PAV é a infecção nosocomial mais frequente e com maior morbidade e mortalidade nos doentes ventilados, fizemos uma análise suplementar em que se estudaram os mesmos marcadores neste subgrupo de doentes com resultados sobreponíveis [89]. Os *cut-off* da PCR e temperatura para o diagnóstico de PAV foram respectivamente, >9.6 mg/dL (sensibilidade 87.5%, especificidade 86.1%) e >38.1°C (sensibilidade 59.6%, especificidade 83.3%). Do mesmo modo, a combinação da PCR com a temperatura aumentava para 100% a especificidade do diagnóstico da PAV. Este trabalho

foi publicado no *Clinical Microbiology and Infection* (factor de impacto – 2.238), órgão oficial da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, e sob a forma de abstracts nos Proceedings do 16<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine [90] e do 100<sup>th</sup> International Conference, American Thoracic Society 2004 [91].

## 3.2 Artigo 3

### ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x

## C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients

P. Póvoa, L. Coelho, E. Almeida, A. Fernandes, R. Mealha, P. Moreira and H. Sabino

Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

### ABSTRACT

A prospective, observational study was conducted in a medico-surgical intensive care unit to assess the value of C-reactive protein (CRP), temperature and white cell count (WCC) measurements for the diagnosis of infection in critically ill patients. CRP, temperature and WCC were monitored daily in 76 infected and 36 non-infected patients. Multiple receiver-operating characteristics (ROC) curves were used to compare each parameter for infection diagnosis. The area under the curve (AUC) of CRP was significantly higher than that of temperature (0.93 and 0.75, respectively;  $p < 0.001$ ). A CRP concentration of  $>8.7$  mg/dL and a temperature of  $>38.2^{\circ}\text{C}$  were associated with infection, with a sensitivity of 93.4% and 54.8%, and a specificity of 86.1% and 88.9%, respectively. The ROC curve of WCC showed a poor diagnostic performance. The combination of CRP and temperature increased the specificity for infection diagnosis to 100%. In the subgroup of patients with ventilator-associated pneumonia ( $n = 48$ ), CRP measurements were more reliable than temperature (AUC 0.92 and 0.78, respectively;  $p 0.006$ ). The CRP levels in infected patients with sepsis, severe sepsis and septic shock were  $15.2 \pm 8.2$ ,  $20.3 \pm 10.9$  and  $23.3 \pm 8.7$  mg/dL, respectively ( $p 0.044$ ). It was concluded that CRP was a better marker of infection than temperature. However, the combination of CRP and temperature measurements further increased the specificity for infection diagnosis, even in the subgroup of patients with VAP.

**Keywords** C-reactive protein, diagnosis, fever, infection, ventilator-associated pneumonia, white cell count

**Original Submission:** 25 June 2004; **Revised Submission:** 8 September 2004; **Accepted:** 25 September 2004

*Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101–108

### INTRODUCTION

Manifestations of sepsis, such as fever, leukocytosis and tachycardia, are quite sensitive, but are not specific indicators of infection and can be influenced by several non-infectious factors [1]. A diagnosis of sepsis can only be strongly suspected in the absence of confirmation by a positive culture, but such confirmation may be difficult to obtain [2]. The observation that non-infectious clinical syndromes can be associated with sepsis-like symptoms makes the diagnosis of sepsis even more complicated. Consequently, antibiotics are often prescribed without a definite diagnosis of sepsis to avoid missing an infection.

C-reactive protein (CRP) is a well-known biochemical marker of inflammation, and has also been shown to be involved in several immunological functions [3–5]. The usefulness of CRP measurements in the diagnosis of infection has been studied previously in several clinical settings [6], and various studies have suggested that the CRP cut-off level for infection diagnosis is between 5 and 10 mg/dL [7–10].

Body temperature is probably one of the most frequently measured parameters in patients admitted to an intensive care unit (ICU). It is an inexpensive, reproducible and non-invasive procedure, and is easy to measure. As a marker of infection, temperature is specific, but not sensitive [7,10], and fever can also be associated with non-infectious clinical syndromes [6,11]. Despite these limitations, body temperature is an important criterion in sepsis diagnosis [12].

Only a few studies have assessed the value of a single determination of CRP in comparison

Correspondence: P. Póvoa, Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Garcia de Orta, Avenue. Prof Torrado da Silva, 2800–252 Almada, Portugal  
E-mail: povoap@netcabo.pt

with other commonly used markers, such as temperature and white cell count (WCC), for the diagnosis of infection in an ICU setting. The present study analysed the potential benefit of combining CRP levels with temperature measurements for the diagnosis of infection, and also assessed the relationship between CRP levels and the severity of sepsis. Finally, a secondary analysis was performed to assess the value of measuring CRP levels in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP).

## MATERIALS AND METHODS

This was a prospective observational cohort study from November 2001 to December 2002. The ICU was an eight-bed ward harbouring a mixed population of medical, surgical and trauma patients. All patients who were aged  $\geq 18$  years were enrolled consecutively. Patients with severe hepatic failure were excluded from the study. The Hospital Ethics Committee approved the study design; informed consent was waived as there was no need for additional blood samples.

Data collected included admission diagnosis, past medical history, vital signs, the severity of sepsis, defined according to the ACCP/SCCM Consensus Conference [12] and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [13]. CRP and WCC were measured at admission and then daily until ICU discharge or death. Temperature was recorded hourly and daily extreme values were collected. Patients were evaluated daily for clinical evidence of infection; samples for bacteriological culture were collected whenever there was clinical suspicion of infection.

Infected and non-infected patients were included in the study. Infected patients were those with a defined source of infection who yielded positive cultures (blood, bronchoalveolar lavage, cerebrospinal fluid, pleural fluid, peritoneal fluid). For the purposes of subgroup analysis, VAP was defined as a new and persistent radiographic infiltrate, with at least two of the following criteria: (i) temperature  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $<36^{\circ}\text{C}$ ; (ii) WCC  $>10$  or  $<4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; (iii) purulent tracheal aspirate [14]. All patients with documented infections commenced empirical antibiotic therapy on the day of bacteriological cultures. When bacteriological results became available, antibiotics were changed according to the pathogen isolated and the antimicrobial susceptibility test results. Non-infected patients had no bacteriological or clinical signs of infection and did not receive antibiotics during their ICU stay. Patients with a clinical suspicion of infection who received antibiotic therapy, but who yielded negative cultures, were excluded from the analysis [8].

For infected and VAP patients, the day of comparison was defined as the day cultures were taken and, for the purposes of analysis, the CRP, WCC and the highest temperature of that day were recorded. For non-infected patients, the day of comparison was defined as the day of ICU admission, and the WCC and the highest temperature of the day were recorded. Because of the biology of CRP, the CRP level recorded in non-infected patients was the highest level observed in the first 48 h after admission [15–17]. On the day for comparison of infected and non-infected patients, only one value of each parameter (CRP, temperature and WCC) was analysed for each patient.

Blood samples were obtained from an arterial line on admission, and subsequently each morning at 0700 h. Measurement of CRP was by an immunoturbidimetric method with a commercially available kit (Tina-quant CRP; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

## Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means  $\pm$  SD unless stated otherwise. Comparisons between groups were performed with unpaired Student's *t*-test, one-way ANOVA, Mann-Whitney *U* or Kruskal-Wallis *H*-tests for continuous variables according to data distribution. Post-hoc multiple comparisons were performed with the Bonferroni test.  $\chi$ -square tests were used to carry out comparisons between categorical variables. Whenever Cochran's assumptions were not met, an analysis of standardised residuals was used to compare categorical variables [18]. The correlation coefficient (*r*) or the Spearman rank correlation (*r<sub>s</sub>*) were used to determine the relationship between two variables, according to the characteristics of the variables, i.e., numerical or ordinal. Receiver operating characteristics (ROC) curves and the respective areas under the curves (AUC) were calculated. Comparison of the AUC for two variables was performed with the Hanley and McNeil method [19,20]. The significance level was  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 260 patients admitted to the ICU during the study period, 76 infected and 36 non-infected consecutive patients were included in the study. Demographic characteristics of the patient populations are shown in Table 1. The distribution of admission diagnoses was significantly different ( $p < 0.005$ ) between the groups. The ICU mortality rate among the infected patients was 39%, compared with 16% in the non-infected group ( $p < 0.016$ ). Infection was mostly (89%) caused by

**Table 1.** Characteristics of the patient population studied

	Infected	Non-infected	<i>p</i>
Total, <i>n</i>	76	36	
Age, years (mean $\pm$ SD)	59.4 $\pm$ 15.6	52.9 $\pm$ 20.7	0.068
Sex (M/F)	49/27	20/16	0.409
APACHE II (mean $\pm$ SD)	21.3 $\pm$ 6.3	19.8 $\pm$ 10.9	0.349
SOFA (mean $\pm$ SD)	7.9 $\pm$ 3.3	6.2 $\pm$ 3.4	0.019
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	60 (79)	27 (75)	0.635
LOS, median (IQR)	19.5 (22)	5 (3)	<0.001
Diagnosis			0.005
Cardiovascular	9	9	
Respiratory	26	6	
Gastrointestinal	1	0	
Neurological	7	5	
Endocrine	2	1	
Obstetrics	0	5	
Oncology	4	0	
Alcoholism and drug abuse	2	3	
Trauma	10	5	
Surgery	15	2	
Mortality, <i>n</i> (%)	30 (39)	6 (16)	0.016

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; SD, standard deviation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score at the day of comparison.

bacteria, with fungi involved in nine cases (Table 2); the infection was polymicrobial in eight cases. The distribution of infection sites is shown in Table 3.

On the day of comparison (Fig. 1), the median (interquartile range) plasma CRP concentration in infected and non-infected patients was 19.1 (14.3) and 4 (6.5) mg/dL, respectively ( $p < 0.001$ ). The body temperature of infected patients was also significantly higher than that of non-infected patients ( $38.4 \pm 1.1$  and  $37.4 \pm 0.8^\circ\text{C}$ , respectively;  $p < 0.001$ ). The WCC values were equally elevated in the infected and non-infected groups ( $14.3 \pm 7.9$  and  $14.1 \pm 8 \times 10^3/\text{mm}^3$ , respectively;  $p 0.86$ ).

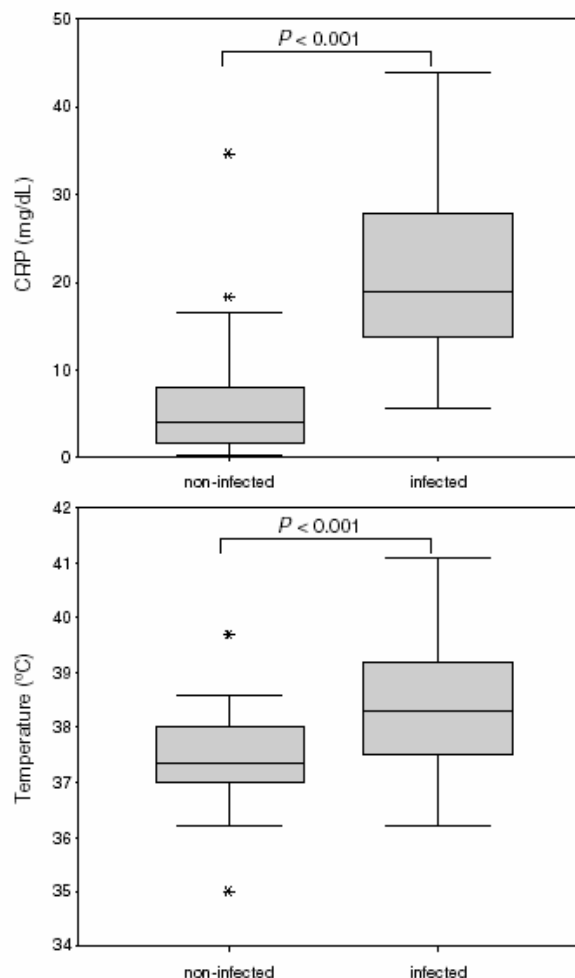
On the day of comparison, the area under the ROC curve of CRP was 0.93 (95% confidence interval (CI), 0.87–0.99), and of temperature was 0.75 (95% CI 0.66–0.84), whereas the AUC of WCC was 0.49 (95% CI 0.37–0.6) (Fig. 2). The AUC of CRP was significantly higher than that of temperature and WCC ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively), and the AUC of temperature was

**Table 2.** Microbiological causes of infection among the patients studied

Organism	<i>n</i>
<b>Gram-positive bacteria</b>	<b>35</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	25
<i>S. aureus</i>	15
Coagulase-negative staphylococci	10
Streptococci	6
Group A	1
<i>S. pneumoniae</i>	4
viridans group	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<b>Gram-negative bacteria</b>	<b>40</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	3
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1
<b>Fungi</b>	<b>9</b>
<i>Candida</i> spp.	9

**Table 3.** Primary sites of infection

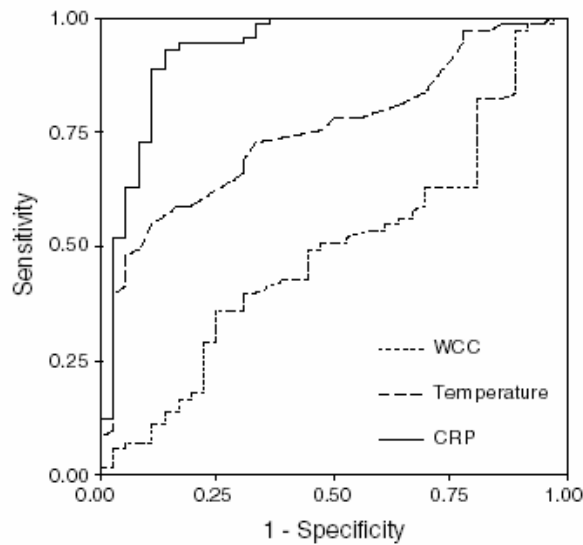
Site of infection	<i>n</i>
Respiratory	50
Blood	11
Gastrointestinal	8
Central nervous system	3
Skin and soft tissue	3
Cardiovascular system	1



**Fig. 1.** C-reactive protein (CRP) (top) and temperature (bottom) of infected ( $n = 76$ ) and non-infected ( $n = 36$ ) patients. Graphs appear as box-plots with extreme values and interquartile range.

significantly higher than that of WCC ( $p < 0.001$ ). The best cut-off value for CRP was 8.7 mg/dL, and for temperature was  $38.2^\circ\text{C}$  (Table 4). Serum CRP concentrations were  $>8.7$  mg/dL in 93.4% of infected patients, but in only 13.9% of non-infected patients ( $p < 0.001$ ). The body temperature was above the cut-off of  $38.2^\circ\text{C}$  in 54.8% of infected patients, but in only 11.1% of non-infected patients ( $p < 0.001$ ). The combination of CRP and temperature increased the specificity for infection diagnosis to 100% (Table 4).

In the subpopulation of VAP patients ( $n = 48$ ), the median (interquartile range) CRP concentration was 19.6 (13.3) mg/dL, which was significantly higher than that of non-infected patients ( $p < 0.001$ ). The same was true for temperature



**Fig. 2.** Receiver operating characteristics (ROC) curves of C-reactive protein (CRP) (solid line), temperature (dashed line) and white cell count (WCC) (dotted line) in the diagnosis of infection. The area under the curve for CRP was significantly higher than that for temperature and WCC ( $p < 0.001$ ).

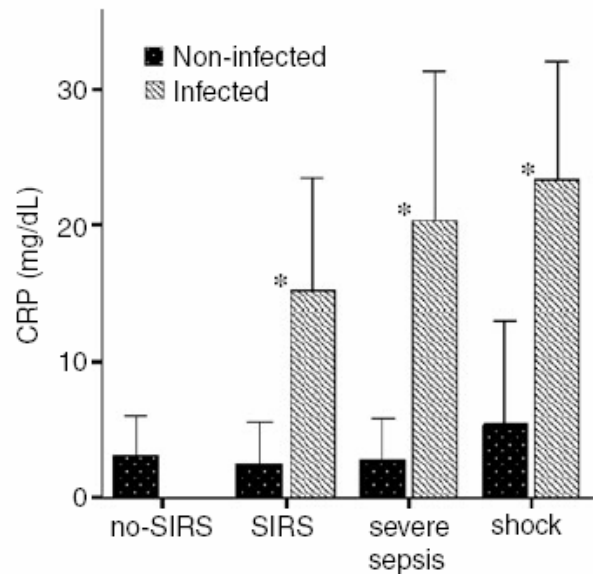
**Table 4.** Sensitivity and specificity for infection diagnosis of C-reactive protein (CRP), body temperature, and CRP combined with body temperature

	CRP (cut-off 8.7 mg/dL)	Temperature (cut-off 38.2°C)	CRP + temperature
Sensitivity	93.4	54.8	50
Specificity	86.1	88.9	100
PPV	93.4	91.3	100
NPV	86	48.2	48.6

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

( $38.4 \pm 0.9$  °C on the day of diagnosis;  $p < 0.001$ ). The WCC was  $13.9 \pm 7 \times 10^3/\text{mm}^3$ , and was not statistically different ( $p 0.72$ ) from that of non-infected patients. The area under the ROC curve for CRP was 0.92 (95% CI 0.86–0.98), which was significantly higher than for temperature (0.78; 95% CI 0.68–0.88;  $p 0.006$ ). A CRP concentration of  $>9.6$  mg/dL and a temperature  $>38.1$  °C were associated with infection, with a sensitivity of 87.5% and 59.6%, and a specificity of 86.1% and 83.3%, respectively. The combination of CRP and temperature increased the specificity for VAP diagnosis to 100%, but with a sensitivity of 52.1%. The ROC curve of WCC showed a poor diagnostic performance.

The influence of the severity of the critical illness was assessed in relation to its origin, i.e., infectious or non-infectious, CRP levels (Fig. 3) and SOFA score. Infected and non-infected patients were



**Fig. 3.** Influence of the origin (i.e., infectious or non-infectious) and severity of the critical illness on CRP levels. Infected and non-infected patients were divided into four clinical groups according to the ACCP/SCCM Consensus Conference criteria [12], namely absence of the systemic inflammatory response syndrome (no-SIRS), SIRS, severe sepsis, and shock. In each degree of clinical severity, infected patients had a significantly higher CRP level than non-infected patients (\* $p < 0.001$ ).

divided into four clinical groups according to the ACCP/SCCM Consensus Conference criteria [12], namely those with absence of the systemic inflammatory response syndrome (no-SIRS), those with SIRS, those with severe sepsis, and those with shock. Among non-infected patients, only two presented with no-SIRS, 21 had SIRS, four had a severe sepsis-like syndrome, and nine had shock, with admission CRP concentrations of  $3.1 \pm 3$ ,  $2.5 \pm 3.1$ ,  $2.8 \pm 2.9$  and  $5.4 \pm 7.7$  mg/dL, respectively ( $p 0.884$ ). The CRP concentrations in infected patients with sepsis ( $n = 12$ ), severe sepsis ( $n = 26$ ) and septic shock ( $n = 33$ ) were  $15.2 \pm 8.2$ ,  $20.3 \pm 10.9$  and  $23.3 \pm 8.7$  mg/dL, respectively ( $p 0.044$ ). The CRP levels in patients with septic shock were significantly higher than those in patients with sepsis ( $p 0.041$ ). On each level of clinical severity, the CRP concentration in non-infected patients was significantly lower than in infected patients ( $p < 0.001$ ). Nevertheless, non-infected patients with SIRS and shock had SOFA scores similar to those of infected patients with equivalent clinical severity, namely  $4.2 \pm 1.8$  and  $4.5 \pm 2.0$  ( $p 0.53$ ) and  $11.1 \pm 2.2$  and  $10.6 \pm 3.1$  ( $p 0.46$ ), respectively.

In infected patients, the relationship between CRP values and the severity of sepsis was studied. A reasonable correlation was found between the severity of sepsis and CRP concentrations ( $r_s = 0.32$ ,  $r_s^2 = 0.1$ ;  $p 0.007$ ). In addition, when the association between CRP levels and the degree of organ failure was evaluated, a relationship was found between the CRP concentrations of infected patients and the SOFA score ( $r = 0.34$ ,  $r^2 = 0.12$ ;  $p 0.004$ ).

## DISCUSSION

This study of a typical heterogeneous ICU patient population suggested that the CRP concentration is a good marker of infection diagnosis, and that it performs better than body temperature and WCC measurements. The combination of CRP and temperature measurements further increased the specificity for the diagnosis of infection. Equivalent results were obtained in the subpopulation of patients with VAP. The comparison of the diagnostic performance of CRP, temperature and WCC for infection diagnosis was performed by dividing the patients into three groups [21]: (i) those with documented infection; (ii) those without infection who did not receive antibiotics during their ICU stay; and (iii) those with suspicion of infection who received antibiotics for a possible infection. The latter group was excluded from analysis, since the diagnosis of infection was uncertain [8]. With this methodology, the cut-off value of CRP for diagnosis of infection and VAP was 8.7 and 9.6 mg/dL, respectively, both with good sensitivity and specificity.

Previous studies using the same methodology have yielded similar results [8,22–24], but conflicting results have been reported using different approaches and methodologies [25–28]. Most of these reports used the ACCP/SCCM Consensus Conference criteria to define the presence or absence of sepsis and to divide the patient population into different subgroups [12]. However, this methodology has some drawbacks, since all four SIRS criteria are influenced by numerous non-infectious conditions [7,10,29,30]. Consequently, SIRS without infection is found frequently, particularly among critically ill patients [31–33]. Therefore, dividing the patients according to ACCP/SCCM Consensus Conference criteria, instead of on the basis of documented infection *vs.* no infection and no antibiotic

prescription, would result in different findings and conclusions. A marker of infection should allow a distinction between the presence and the absence of an infection. Using the Consensus Conference criteria alone to divide the patients into groups could result in an assessment of a marker's ability to identify degrees of clinical severity rather than a marker's diagnostic performance for infection *per se* [1].

The origin of the critical illness, *i.e.*, infectious or non-infectious, was shown to have a marked influence on CRP concentration, independently of disease severity, as shown in Fig. 3. Non-infected patients had low CRP concentrations on admission, even if they had shock syndrome; however, these concentrations were higher than the normal range of a healthy population, probably reflecting some ongoing inflammatory process. In contrast, CRP levels were significantly higher in infected patients across the different clinical severity groups, with a reasonable relationship between the CRP levels and the severity of sepsis, as reported previously [8,22,23]. SOFA scores were similar in infected and non-infected patients with equivalent disease severity, but higher SOFA scores in infected patients were associated with increased CRP levels, suggesting ongoing inflammatory activity. A reasonable relationship between CRP concentrations and organ failure has been reported previously [4,7]. The concentration of CRP in the healthy population has a median of 0.08 mg/dL [15,16], but is frequently higher than the normal range of the healthy population in critically ill non-infected patients (Fig. 3) [34]. Such minor CRP elevations could be the result of the underlying non-infectious disease process.

Even though body temperature is one of the most frequently measured parameters in the ICU setting, the 'normal' temperature in the healthy population is still a matter of debate [35]. However, the definition of fever proposed by the Consensus Conference on Sepsis is a body temperature of  $>38^\circ\text{C}$ , irrespective of the measurement site, time of day or age of the patient [12]. Although readily available, inexpensive and non-invasive, body temperature is a poor indicator of infection. In the critical care setting, particularly in the post-operative period, fever is frequently not caused by an infection [32,36], and the severity of the febrile response is not an indication of the severity of an infection. Nevertheless, in the

present study, temperature appeared to have a reasonably good performance for the diagnosis of infection and VAP, with an AUC of 0.75 and 0.78, respectively. The best temperature cut-off values for infection and VAP diagnosis were 38.2 and 38.1°C, respectively. The combination of CRP plus temperature measurements was much more specific in diagnosing infection and VAP, increasing the specificity to 100% in both clinical situations. In the present study, all the patients with CRP values and body temperature above the predefined cut-offs were classified correctly as infected.

Several reports have suggested that procalcitonin (PCT) should replace CRP as a marker of infection in the ICU setting [25,28]. However, well-designed studies have shown that PCT is neither a better nor earlier marker of infection diagnosis than CRP [8,22,37], and in some clinical situations of infectious origin commonly found in ICUs, PCT can be normal or even undetectable [9,23,38]. In certain situations [39], PCT has been reported to be superior to CRP in discriminating infectious episodes, but the currently proposed PCT cut-off level of <1.0 ng/mL for infection diagnosis [40] may need to be refined further. It has been shown that the combination of PCT and CRP further increases the specificity for infection diagnosis [8], and it is well-established that levels of PCT rise with increasing severity of the inflammatory response to infection [8,9,22]. The behaviour of PCT in acute renal failure is still unknown [22], but it has been demonstrated that renal replacement therapy has a significant effect on PCT levels [41].

To improve the diagnostic accuracy for infection in ICUs, various scoring systems have been developed, including the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) for VAP [42] and the Infection Probability Score (IPS) for prediction of infection [43]. Both scores are combinations of clinical and laboratory signs, and the CPIS also includes microbiological criteria. The cut-off and weight of each variable included in the CPIS was set empirically, and a score of >6 had a sensitivity of 0.93 for detection of VAP in the original paper [42]. However, the diagnostic accuracy of the CPIS has been challenged [44,45]. In the IPS [43], the cut-off and weight of each variable included in the score was set by logistic regression analysis. An IPS of 14 had a positive predictive value of 53.6% and a negative predictive value of 89.5%. The final IPS model integrated six variables, namely temperature, heart rate, respiratory rate,

WCC, CRP and SOFA score. Three of these variables (respiratory rate, WCC and SOFA) were forced in the final model, although they were not associated significantly with infection. The other three variables, namely heart rate, CRP and body temperature, had the highest predictive values of infection. The present study only investigated three of these variables (CRP, temperature and WCC), but obtained similar results. WCC was a very poor indicator, but both CRP and body temperature measurements were found to be associated strongly with the diagnosis of infection in critically ill patients, and even more so when used in combination. Heart rate could be influenced by a number of non-infectious factors, so surrogate markers of an inflammatory response, such as CRP and body temperature, could be much more useful in daily clinical practice as their interpretation is quite straightforward without the need to calculate a score [46].

Laboratory tests for CRP are available readily in almost every hospital and are less costly than other cytokine determinations [4,47]. To our knowledge, the present study is the first to detail the usefulness of the combination of CRP and body temperature in the diagnosis of infection and VAP in critically ill patients. If the CRP concentration is >8.7 mg/dL, a diagnosis of infection is further supported by a body temperature of >38.2°C.

## REFERENCES

1. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; **25**: 372-374.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1250-1256.
3. Szalai AJ, VanCott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun* 2000; **68**: 5652-5656.
4. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; **123**: 2043-2049.
5. Baidoshvili A, Nijmeijer R, Lagrand WK, Hack CE, Niesen HW. Localisation of C-reactive protein in infarcted tissue sites of multiple organs during sepsis. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 152-153.
6. Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intens Care Med* 2002; **28**: 235-243.
7. Povoa P, Almeida E, Moreira P *et al.* C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intens Care Med* 1998; **24**: 1052-1056.
8. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; **27**: 498-504.

9. Aouifi A, Piriou V, Bastien O *et al.* Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; **28**: 3171–3176.
10. Adnet F, Borron SW, Vicaut E *et al.* Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; **112**: 466–471.
11. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J *et al.* Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 1998; **26**: 392–408.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864–874.
13. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F *et al.* Working group on 'sepsis-related problems' of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; **26**: 1793–1800.
14. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; **111**: 676–685.
15. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; **34**: 141–212.
16. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; **91**: 1351–1357.
17. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P *et al.* Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; **26**: 153–158.
18. Andersen EB. *Introduction to the statistical analysis of categorical data*. Berlin: Springer 1997.
19. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; **143**: 29–36.
20. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; **148**: 839–843.
21. Anonymous. The problem of sepsis. An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med* 1994; **20**: 300–304.
22. Suprin E, Camus C, Gacouin A *et al.* Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intens Care Med* 2000; **26**: 1232–1238.
23. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M *et al.* Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intens Care Med* 2000; **26**: S153–S158.
24. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients. value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; **30**: 529–535.
25. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; **27**: 1814–1818.
26. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; **28**: 2793–2798.
27. Muller B, Becker KL, Schachinger H *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**: 977–983.
28. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1737–1741.
29. Greisman LA, Mackowiak PA. Fever. Beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002; **15**: 241–245.
30. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; **62**: 2053–2060.
31. Vincent JL. Procalcitonin: THE marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000; **28**: 1226–1228.
32. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; **273**: 117–123.
33. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intens Care Med* 2000; **26** (suppl 1): S64–S74.
34. Matson A, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intens Care* 1991; **19**: 182–186.
35. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; **268**: 1578–1580.
36. Circumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intens Care Med* 1999; **25**: 668–673.
37. Hambach L, Eder M, Dammann E *et al.* Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; **87**: 643–651.
38. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin – a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; **11**: 51–54.
39. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C *et al.* Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 156–161.
40. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intens Care Med* 2000; **26**: 1193–1200.
41. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intens Care Med* 2003; **29**: 579–583.
42. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic 'blind' bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: 1121–1129.

43. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): a method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; **31**: 2579–2584.
44. Fabregas N, Ewig S, Torres A *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; **54**: 867–873.
45. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**: 173–179.
46. Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care \*4: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; **57**: 366–371.
47. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intens Care Med* 2001; **27**: 211–215.

### 3.3 Bibliografia

1. Povoia P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
2. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.
3. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86.
4. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
5. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
6. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1855-7.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
9. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.
10. Wunderlich CA SE: *Medical thermometry and human temperature*, Vol. William Wood. New York, 1871.
11. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM: A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578-80.
12. Saper CB, Breder CD: The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330: 1880-6.

13. Simon HB: Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993; 329: 483-7.
14. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV: Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-60.
15. Pova P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
16. Adnet F, Borron SW, Vicaud E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ: Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; 112: 466-71.
17. Cunha BA, Shea KW: Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 185-209.
18. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W, Pasquale MD, Tribett DL, Masur H: Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 1998; 26: 392-408.
19. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J: A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25: 668-73.
20. Clarke DE, Kimelman J, Raffin TA: The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest* 1991; 100: 213-20.
21. Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, Sefcik T, Kapoor WN: Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med* 1993; 95: 505-12.
22. Gleckman R, Hibert D: Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients. *JAMA* 1982; 248: 1478-81.
23. Clemmer TP, Fisher CJ, Jr., Bone RC, Slotman GJ, Metz CA, Thomas FO: Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1992; 20: 1395-401.
24. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
25. Yentis SM, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-5.
26. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ


- dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
27. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL: Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2579-84.
  28. Hoffbrand AV, Lewis SM: *Postgraduate Haemathology*, 3rd ed. London: Heinemann Professional Publishing, 1989.
  29. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, Beaucaire G: Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 198-206.
  30. Christensen RD, Rothstein G: Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 608-11.
  31. Dale DC, Fauci AS, Guerry DI, Wolff SM: Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. *J Clin Invest* 1975; 56: 808-13.
  32. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH: Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500.
  33. Bossink AW, Groeneveld AB, Hack CE, Thijs LG: The clinical host response to microbial infection in medical patients with fever. *Chest* 1999; 116: 380-90.
  34. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM: Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679-87.
  35. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB: Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 842-8.
  36. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C: Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 529-35.
  37. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
  38. Chahine-Malus N, Stewart T, Lapinsky SE, Marras T, Dancy D, Leung R, Mehta S: Utility of routine chest radiographs in a medical-surgical intensive care unit: a quality assurance survey. *Crit Care* 2001; 5: 271-5.
  39. Ewig S, Bauer T, Torres A: The pulmonary physician in critical care \* 4: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57: 366-71.

40. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
41. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25.
42. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
43. Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
44. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
45. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA: Defining hypoxia: a systems view of VO<sub>2</sub>, glycolysis, energetics, and intracellular PO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1990; 68: 833-42.
46. Curtis SE, Cain SM: Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 348-54.
47. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D: The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276: 802-10.
48. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbire JS: Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-15.
49. Baumgartner JD, Bula C, Vaney C, Wu MM, Eggimann P, Perret C: A novel score for predicting the mortality of septic shock patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 953-60.
50. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA: A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-5.
51. Stevens LE: Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 1190-2.
52. Fagon JY, Chastre J, Novara A, Medioni P, Gibert C: Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med* 1993; 19: 137-44.

- 
53. Tran DD, Cuesta MA, van Leeuwen PA, Nauta JJ, Wesdorp RI: Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients. *Surgery* 1993; 114: 21-30.
  54. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
  55. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
  56. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.
  57. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
  58. 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.
  59. (WHO) WHO: WHO report on infectious disease: overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 1999.
  60. Thijs LG, Hack CE: Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21 Suppl 2: S258-63.
  61. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102-7.
  62. Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W: Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21: 1175-80.
  63. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
  64. Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.

- 
65. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr.: Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-25.
  66. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
  67. Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K: Procalcitonin - An Indicator of Sepsis. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 1998; 247-256.
  68. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844): 515-8.
  69. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K: Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999; 14: 29-33.
  70. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
  71. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH: Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-61.
  72. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuanì A, Bellomi D, Sgarbi L: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8: R234-42.
  73. Braithwaite SS: Procalcitonin--marker, or mediator?. *Crit Care Med* 1998; 26: 977-8.
  74. Becker KL, Nylen ES, Snider RH, Muller B, White JC: Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res* 2003; 9: 367-74.
  75. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.

76. Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Jr., Steinwald PM, White JC, Becker KL: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
77. Whang KT, Vath SD, Nylen ES, Muller B, Li Q, Tamarkin L, White JC: Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock* 1999; 12: 268-73.
78. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13.
79. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG: The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40.
80. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K: Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other markers of the inflammatory response [abstract]. *Clin Intensive Care* 1996; 7: 46.
81. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-8.
82. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 3171-6.
83. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, Carlet J: Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2): S153-S158.
84. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W: Procalcitonin - a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11(Suppl 2): 51-4.
85. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B: Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 156-61.

- 
86. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8.
  87. Dahaba AA, Rehak PH, List WF: Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 579-83.
  88. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C: Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-9.
  89. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
  90. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Value of C-reactive protein, temperature and white blood cells in the diagnosis of infection [abstract]. *Intensive Care Med* 2003; 29(Suppl 1): S41.
  91. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: C-reactive protein, temperature and white cell count in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A654.
- 

## Capítulo 4

### Monitorização diária da PCR como sentinela da infecção

#### Resumo

A maioria dos trabalhos publicados analisa o valor discriminativo de uma única determinação da proteína C-reactiva no diagnóstico da infecção. Esta abordagem é muito restritiva e resulta numa grande perda de informação uma vez que a proteína C-reactiva é um marcador biológico dinâmico, com marcadas flutuações ao longo do tempo. Neste capítulo fazemos a primeira análise dependente do tempo da proteína C-reactiva com o objectivo de estudar o seu comportamento antes do diagnóstico da infecção, ou seja como sentinela da infecção, em comparação com os marcadores clássicos, temperatura e contagem leucocitária. Faz-se ainda uma descrição mais detalhada da metodologia estatística empregue na análise dependente do tempo.

#### 4.1 Proteína C-reactiva – monitorização diária vs determinação isolada

No capítulo 1 foi discutida a diferença entre o conceito factor de risco e marcador de infecção. Para nos situarmos novamente, definimos que um marcador da infecção não está presente se o doente não está infectado, deve aparecer concomitantemente ou idealmente preceder a instalação da infecção, deve desaparecer com a instituição de terapêutica antimicrobiana eficaz e adequada e permanecer elevado se a infecção for refractária ao tratamento [1, 2].

A proteína C-reactiva (PCR) é o protótipo das proteínas de fase aguda positivas, com grande aumento da sua concentração poucas horas após um estímulo capaz de desencadear uma reacção inflamatória, como por exemplo uma infecção bacteriana [2, 3]. Apesar deste comportamento dinâmico da PCR ser bem conhecido, a maioria dos trabalhos publicados faz apenas a avaliação de uma única determinação da sua concentração sérica. No caso da avaliação da PCR como marcador de prognóstico ou factor de risco este tipo de abordagem é correcto [4-9]. O emprego da mesma metodologia para estudar o valor da PCR no diagnóstico da infecção e sepsis, apesar de frequente, não será o mais correcto e adequado [10-18]. Estudos com este tipo de desenho tornam a análise estatística muito menos complexa. Contudo perde-se a dinâmica e a informação que as variações da PCR ao longo do tempo revelam em termos de diagnóstico da infecção assim como relativamente à resposta à terapêutica antibiótica [2]. Entre os poucos trabalhos em que foram analisadas as variações da PCR ao longo do tempo, nuns apenas se fez a descrição e interpretação visual das variações e tendências [4, 8, 12, 19] enquanto que

noutros foi feita uma análise das variações num determinado intervalo de tempo [20, 21]. Para analisar o valor das tendências de um marcador obtidas através de medições repetidas da mesma variável ao longo do tempo no mesmo doente é necessário recorrer a métodos estatísticos robustos para este tipo de amostras.

## 4.2 Metodologia de análise

No nosso trabalho pretendemos analisar como as variações ao longo do tempo de uma determinada variável estão relacionadas com a evolução clínica, por outras palavras pretendemos conhecer o comportamento dinâmico dessa variável em oposição à análise “estática” de uma única medição. Para realizar a análise dependente do tempo (*time dependent analysis*) das variáveis em estudo, nomeadamente a PCR, a temperatura e a contagem leucocitária entre outras, ao longo do tempo de evolução clínica, empregámos o método denominado *General Linear Model* (GLM), uma vez que este método realiza simultaneamente análise de variância e regressão de uma variável dependente em função de um ou mais factores e/ou variáveis.

Para um desenho do estudo como o nosso, empregámos o seguinte método de análise, aliás também proposto pelo Dr. David Nichols (Senior Support Statistician from SPSS): GLM Univariate repeated measures analysis using a split-plot design approach ([www.spssusers.co.uk/Events/2002/confabstracts.html](http://www.spssusers.co.uk/Events/2002/confabstracts.html)) [22], em alternativa ao mixed model design. A variável dependente é a nossa variável em estudo, por exemplo PCR ou temperatura, os factores fixos (*fixed factors*) são as variáveis discretas (*categorical*) “resultado”, sobrevivente ou falecido, e “dia”, de dia 1 a dia 8 por exemplo, e o factor aleatório (*random*) “doentes”. O factor aleatório (*random*), doentes, foi analisado em interacção (*nested*) para o factor “resultado”. Para cálculo da interacção resposta\*dia foi usado o seguinte modelo que foi escrito no SPSS SYNTAX Editor. Este é um exemplo das linhas de comando para a análise dependente do tempo da variável dependente PCR:

```
GLM
  pcr BY result dia doente
  /RANDOM = doente
  /METHOD = SSTYPE(3)
  /INTERCEPT = INCLUDE
  /PLOT = PROFILE(dia*result)
  /CRITERIA = ALPHA(.05)
  /DESIGN result doente(result) dia dia*result.
```

As diferenças entre sobreviventes e falecidos nos diferentes tempos foi realizada calculando os respectivos coeficientes de contraste.

$$\text{Variável dependente} = \mu + \text{dia}_i + \text{respostaj} + \text{dia*respostai}k + \text{erro}$$

$i - 1$  a 8

$j - 1$  a 2

$ij -$	11	21
	12	22
	13	23
	14	24
	15	25
	16	26
	17	27
	18	28

Os comandos de SYNTAX para cada uma das 8 hipóteses foi realizado recorrendo ao sub-comando LMATRIX mais uma vez de acordo com a sugestão do Dr. David Nichols ([sobek.colorado.edu/LAB/STATS/SPSS/spss397.html](http://sobek.colorado.edu/LAB/STATS/SPSS/spss397.html)).

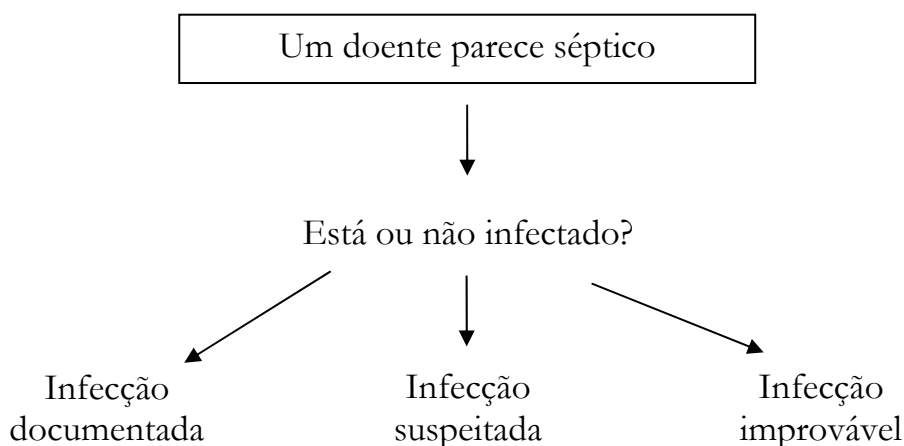
Nos dois capítulos seguintes parte da análise é feita recorrendo a esta metodologia. Esta abordagem foi revista e aprovada pelo Prof. Fernando Moura Pires do Instituto da Qualidade em Saúde, Lisboa, e um dos nossos trabalhos [23] foi revisto cegamente por dois estatísticos profissionais a pedido do Prof. Santiago Ewig, Bochum, Alemanha, Editor Associado do European Respiratory Journal, durante o processo de revisão desse manuscrito, tendo sido igualmente sancionado.

### 4.3 Sentinelas da infecção – proteína C-reactiva e outros marcadores

Como já foi anteriormente referido, na sua actividade diária, um dos problemas com que os médicos em geral e os Intensivistas em particular são confrontados é saber se um doente que parece séptico está ou não infectado (Figura 4.1) [24]. Por isso, os marcadores detalhadamente descritos no Capítulo 3, nomeadamente a temperatura, o contagem leucocitária, a frequência cardíaca e a radiografia do tórax, desse dia são averiguados e examinados exaustivamente. Mas para além de analisar os resultados desse dia, o médico analisa o comportamento destas variáveis nos dias anteriores, para ter a

noção da evolução temporal e assim ajuizar, de forma mais segura, sobre a probabilidade de uma infecção estar ou não presente, assim como decidir da oportunidade de fazer colheitas para bacteriologia e de iniciar terapêutica antibiótica empírica.

Do mesmo modo, mesmo não aplicando os scores de disfunção/falência orgânica, na presença de um doente com suspeita de sepsis os dias anteriores são sempre avaliados para se ter uma noção evolutiva das disfunções [25]. Em suma, o diagnóstico de infecção resulta da intersecção de três vectores. A resposta do hospedeiro à infecção, isto é os sinais de sepsis, constituída pela febre e leucocitose, só para citar os mais comuns, constituem apenas um desses vectores. O outro vector muito importante é a identificação do agente etiológico através da cultura de diversos produtos orgânicos, para deste modo a infecção ser documentada e não apenas uma suspeita. E por último, o vector das alterações e falências orgânicas (Figura 4.2) [26].



**Figura 4.1** – Representação esquemática de um dos problemas mais comuns da actividade clínica diária numa Unidade de Cuidados Intensivos.

Destes marcadores talvez sejam a temperatura e o contagem leucocitária aqueles cuja evolução temporal é mais frequentemente avaliada, apesar das limitações conhecidas. A febre está tipicamente associada à infecção no entanto, os doentes infectados podem estar normotérmicos ou até mesmo hipotérmicos [27, 28]. Além disso, em especial nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), a febre com frequência não é causada por uma infecção [29, 30] e diversos factores não infecciosos, como os corticóides e os anti-piréticos, podem influenciar a resposta febril [2]. A leucocitose também está

caracteristicamente associada à infecção mas a leucopenia não é um achado raro [31, 32]. Tal como a temperatura também o contagem leucocitária é influenciada por diversos factores não infecciosos nomeadamente farmacológicos [33]. Por isso, em diversos estudos, estes dois marcadores não apresentam uma grande eficácia diagnóstica para a infecção [10-12, 17].

Finalmente, a monitorização do *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) [34] também não mostrou ser um instrumento útil como sentinela da infecção uma vez que quase todos os doentes de Cuidados Intensivos, quer infectados quer não infectados, apresentam SIRS [18, 24, 26].



**Figura 4.2** – Os 3 vectores de avaliação de um doente com suspeita de estar infectado

Dadas as suas características biológicas, a PCR é um potencial marcador sentinela da infecção. Num doente crítico que apresente em 2 a 3 dias consecutivos subida dos valores da PCR, na ausência de outros estímulos potencialmente causadores dessa elevação como uma cirurgia, até prova em contrário deve suspeitar-se de uma infecção [2, 4, 12, 35]. No entanto, só o estudo de Matson *et al.* avaliou de forma sistemática as variações da PCR antes do diagnóstico da infecção em doentes críticos [20]. Os autores verificaram que um aumento de 25% ou mais da PCR em relação à concentração do dia anterior era muito sugestivo de infecção. Outros estudos, em que a PCR foi determinada diariamente, envolvendo doentes críticos admitidos por causas não infecciosas, como o trauma e a grande cirurgia, uma concentração de PCR persistentemente elevada e/ou sempre em subida, ou uma diminuição seguida de uma elevação secundária ao 5º a 6º dia, são comportamentos muito sugestivos de uma complicação infecciosa [13, 19, 36, 37]. Em suma, a monitorização diária da PCR apresenta padrões típicos de evolução, os quais

---

quando correctamente interpretados, podem ser um instrumento muito útil na avaliação de um doente com risco e/ou suspeita de infecção [2].

Em face destes problemas, fomos analisar as variações diárias da PCR antes do diagnóstico de infecção. Para isso estudámos doentes com infecção nosocomial documentada (N = 35) e que durante os 5 dias anteriores ao diagnóstico não estiveram a fazer qualquer terapêutica antimicrobiana em comparação com doentes não infectados (N = 28). Considerámos doentes não infectados aqueles que foram transferidos vivos da UCI e que durante o internamento nunca fizeram qualquer terapêutica antimicrobiana e nos quais os exames bacteriológicos foram sempre negativos. Pretendíamos deste modo determinar se a PCR se eleva nos dias anteriores à infecção, se essa elevação é precoce, concomitante ou tardia em relação ao dia de diagnóstico da infecção e qual o valor discriminativo em relação com os marcadores clássicos de infecção, designadamente temperatura e contagem leucocitária. Para realizar este estudo, efectuámos a monitorização diária de diversos parâmetros clínicos e laboratoriais, nomeadamente PCR, temperatura e contagem leucocitária. O dia considerado como dia 0 (zero) foi o dia do diagnóstico da infecção nos doentes infectados e o dia da transferência da UCI nos doentes não infectados. Fez-se a análise dependente do tempo entre o dia menos 5 e o dia zero. No período de tempo do estudo tanto a PCR como a temperatura apresentaram um aumento significativo nos infectados enquanto que nos doentes controlo manteve-se sem variações significativas. Neste mesmo período os leucócitos não sofreram alterações em ambos os grupos de doentes. Uma subida de PCR > 4.1 mg/dL associado a um valor absoluto de PCR > 8.7 mg/dL estava associado a diagnóstico de infecção com sensibilidade de 92.1 % e especificidade de 82.1%.

Os resultados deste trabalho, apresentados sob a forma de artigo original (Artigo 4), foram submetidos para publicação recentemente e estão em processo de revisão. Estes resultados encontram-se publicados sob a forma de abstract nos Proceedings do 18<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine [38].

#### 4.4 Artigo 4 (artigo submetido para publicação)

Early identification of ICU-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study

Pedro Póvoa<sup>1</sup>, Luís Coelho<sup>1</sup>, Eduardo Almeida<sup>1</sup>, Antero Fernandes<sup>1</sup>, Rui Mealha<sup>1</sup>, Pedro Moreira<sup>1</sup>, Henrique Sabino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Corresponding author: Pedro Póvoa, [povoap@netcabo.pt](mailto:povoap@netcabo.pt)

Luís Coelho, [luismiguelcoelho16@gmail.com](mailto:luismiguelcoelho16@gmail.com)

Eduardo Almeida, [ealmeida@netcabo.pt](mailto:ealmeida@netcabo.pt)

Antero Fernandes, [antero.f@oniduo.pt](mailto:antero.f@oniduo.pt)

Rui Mealha, [ruimealha@hotmail.com](mailto:ruimealha@hotmail.com)

Pedro Moreira, [pedromatosmoreira@gmail.com](mailto:pedromatosmoreira@gmail.com)

Henrique Sabino, [hensab@mail.telepac.pt](mailto:hensab@mail.telepac.pt)

Abstract word count – 350

---

**Abstract**

**Introduction:** Manifestations of sepsis are very sensitive but poorly specific of infection. Our aim was to assess the value of daily measurements of C-reactive protein (CRP), temperature and white cell count in the early identification of intensive care unit (ICU) acquired infections.

**Methods:** We undertook a prospective observational cohort study between November 2001 and December 2002. All patients admitted for 72h or more were divided into an infected (N=35) and non-infected set (N=28). All infected patients had a documented ICU-acquired infection and were not receiving antibiotics for at least 5 days before diagnosis. Non-infected patients never received antibiotics and were discharged alive from ICU. The progression of CRP, temperature and white cell count from day minus 5 to day 0 (day of infection diagnosis or of ICU discharge, respectively) were analyzed comparing both groups. Patients were retrospectively classified into four patterns of CRP course before infection diagnosis or ICU discharge according to a CRP cut-off for infection diagnosis, 8.7 mg/dl.

**Results:** CRP and temperature time-course showed a significant increase in infected patients whereas in non-infected remained almost unchanged ( $P<0.001$  and  $P<0.001$ , respectively). No significant changes were detected in white cell count. The area under the curve for maximum daily CRP variation in infection prediction was 0.86 (95% confidence interval: 0.752 – 0.933). A maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl was a good marker of infection prediction (sensitivity 92.1%, specificity 71.4%). The combination of a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl plus a CRP concentration  $>8.7$  mg/dl further increased the discriminative power for infection prediction (sensitivity 92.1%, specificity 82.1%). By multivariable logistic regression only maximum daily CRP variation was identified as an independent predictor of infection

(odds ratio 1.508; 95% confidence interval: 1.201 – 1.892,  $P < 0.001$ ). Infection was diagnosed in 92% and 90% of patients with CRP pattern A and B, respectively, and in only two patients with patterns C and D ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Daily CRP monitoring and the recognition of the CRP pattern could be useful in the prediction of ICU-acquired infections. Patients presenting maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl plus a CRP level  $>8.7$  mg/dl had an 88% risk of infection.

**Keywords:** nosocomial infection; early diagnosis; sensitivity and specificity; C-reactive protein; fever; white cell count

## **Introduction**

Nosocomial infections are an increasingly common cause of morbidity and mortality [1], particularly among critically ill patients [2, 3]. In intensive care units (ICU), clinicians are repeatedly faced with two challenges, whether a patient is infected and whether antibiotic therapy is doing any good. Sepsis is defined as the host response to an infection and is characterized by a number of signs such as fever, tachycardia, tachypnea and leukocytosis [4, 5]. These signs are very sensitive but poorly specific of infection, can occur in a variety of non-infectious conditions [6, 7] and can be influenced by commonly used drugs [8]. Untreated bacterial infections may cause serious complications, but treating non-infectious causes with antimicrobials is ineffective and in addition increases costs, toxicity and risk of development of bacterial resistance. The better knowledge of the mediators involved in the inflammatory cascade [9], in conjunction with the clinical manifestations of sepsis, can be used as markers of infection. C-reactive protein (CRP) is one of such mediators and is probably the most widely used marker [10-12].

C-reactive protein is an acute-phase protein, stably conserved throughout vertebrate evolution, suggesting a central role in immunological response [13]. It is synthesized in the liver mainly in response to interleukin 6 and binds to polysaccharides of pathogens promoting phagocytosis [14]. Several studies have shown that CRP could be useful in infection diagnosis [10] as well as in monitoring response to antibiotic therapy [12, 15].

As CRP is a rapid, reproducible and inexpensive test, the aim of our study was to evaluate whether daily CRP measurements as well as the assessment of CRP patterns of progression could be useful in the early identification of patients with ICU-acquired

infections, in comparison with commonly used markers, such as temperature and white cell count (WCC).

### **Materials and Methods**

The study was conducted in an 8-bed medico-surgical ICU of the Garcia de Orta Hospital, Almada, Portugal, that admits patients from all hospital departments as well as from other hospitals. Between November 2001 and December 2002 all patients admitted to the ICU that were  $\geq 18$  years old and staying 72 h or more were potentially eligible. For patients with multiple ICU admissions only the first was recorded. The Ethics Committee of Garcia de Orta Hospital approved the study design and informed consent was waived in view of the lack of need for additional blood sampling.

Data collected included admission diagnosis, past medical history, vital signs, the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [4], the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [16] and the sequential organ failure assessment (SOFA) score [17]. C-reactive protein and WCC were measured at admission and then daily until discharge or death. Temperature was evaluated hourly and daily extreme values were recorded. Patients were evaluated daily for clinical evidence of infection and samples for bacteriological cultures were collected whenever clinical suspicion was present.

A prospective cohort study design was used segregating only infected and non-infected patients. Infected patients were those with (a) an ICU-acquired infection according to the Centers for Disease Control definitions [18], (b) positive cultures and (c) were not receiving antibiotics for at least 5 days before infection diagnosis. Non-infected patients had (a) no bacteriological or clinical signs of infection, (b) never received antibiotics and (c) were discharged alive from ICU. For purposes of the time-

dependent analysis, day 0 was defined as the day of positive cultures in infected patients and of ICU discharge in non-infected.

Blood samples were obtained from an arterial line at admission and subsequently every morning at 07:00. Measurement of CRP was done by an immunoturbidimetric method using a commercially available kit (Tina-quant CRP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The precision of the assay calculated by the intra- and inter-assay coefficient of variation was  $< 7\%$ , the sensitivity of the method was 0.1 mg/dl and the detection limit was 0.3 mg/dl.

Some additional variables were analyzed: maximum daily CRP, temperature and WCC variations calculated computing the greatest absolute difference from the previous day's level and delta CRP calculated computing day 0 concentrations minus the lowest CRP value.

We defined four patterns of CRP course before infection diagnosis or discharge (Figure 1) according to a previously identified CRP cut-off for infection diagnosis, 8.7 mg/dl [19]: pattern A occurred when day 0 CRP was  $>8.7$  mg/dl and in the previous days was, at least once, below the cut-off; pattern B when CRP was always  $>8.7$  mg/dl; pattern C occurred when day 0 CRP was  $\leq 8.7$  mg/dl and in the previous days was, at least once, above the cut-off; pattern D when CRP was always  $\leq 8.7$  mg/dl.

The progression of CRP, temperature, WCC and SOFA from day minus 5 to day 0 were analyzed comparing infected and non-infected patients. Additionally, patients were retrospectively classified according to the individual CRP pattern assessing its correlation with clinical course.

#### *Statistical Analysis*

Results were expressed as mean  $\pm$  standard deviation unless stated otherwise. To assess differences between the two main groups the Student's *t* test and Mann-Whitney

U test were used for continuous variables and the  $\chi^2$  test for categorical variables. Time-dependent analysis of different variables was performed with general linear model univariate repeated measures analysis using a split-plot design approach.

Receiver operating characteristics (ROC) curves were plotted for maximum daily CRP, temperature and WCC variations and delta CRP. The accuracy of these variables was assessed calculating its area under the curve (AUC). In medical practice, a diagnostic test with an AUC  $<0.75$  would be regarded as non-contributive [20].

To determine independently associated risk factors best predicting infection we created a multivariable logistic regression model. The studied variables as infection predictors, specifically maximum daily CRP, temperature and WCC variations, delta CRP as well as age, sex, APACHE II and admission diagnoses were considered for multivariable logistic regression model if they (a) were statistically significant in bivariate analyses ( $P < 0.05$ ) and (b) had an odds ratio (OR)  $\geq 1.2$ . Before entering the logistic regression model, multicollinearity among risk factors were checked by computing the correlation coefficient ( $r$ ) between variables taken two by two. An  $r < 0.4$  was considered low enough to exclude correlation between the risk factors. Model calibration and discrimination were assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and the  $c$  statistic, respectively. Results were reported as OR with 95% confidence interval (CI). Significance was accepted for  $P < 0.05$ . Statistical analyses were performed with the use of SPSS software (version 10.0).

## **Results**

There were 260 patients admitted to our ICU during the study period. Of these, 181 (69.6%) stayed for 72 h or more. In these patients, 15.5% ( $n=28$ ) never received antibiotics and were discharged alive from ICU, the non-infected group, and the

occurrence of documented ICU-acquired infections in patients not receiving antibiotics for at least 5 days was 19.3% (n=35), the infected group (Table 1). The number of days without antibiotics before infection diagnosis in infected patients and the length of stay among non-infected were  $6.7\pm 2.9$  and  $5.7\pm 3.5$  days, respectively ( $P=0.055$ ). Infection was mostly due to bacteria (97%) and in 2 cases more than one pathogen was isolated.

At the day 0, the median (interquartile range) CRP concentration in infected and non-infected patients were 16.6 (9.1) and 3 (4.5) mg/dl, respectively ( $P<0.001$ ).

Temperature in infected patients was also significantly higher,  $38.1\pm 1.0$  and  $37.1\pm 0.6^\circ\text{C}$ , respectively ( $P<0.001$ ). The WCC values were equally elevated in both groups,  $15\pm 8.6$  and  $11.7\pm 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , respectively ( $P=0.496$ ).

Time-dependent analysis of CRP (Figure 2) during the 5 days before the event of interest showed a steady and significant increase in infected patients, more than twofold, whereas in non-infected remained almost unchanged ( $P<0.001$ ). Over the same period, temperature (Figure 2) increased significantly in infected patients while in non-infected decreased slightly ( $P<0.001$ ). The time-dependent analysis of WCC showed a significant difference between infected and non-infected patients ( $P=0.005$ ), but this finding resulted from an unpredictable and erratic progression (Figure 2). As a result, WCC comparisons of infected and non-infected patients between day minus 5 and day 0 were not significantly different, from  $12.9\pm 6.9$  to  $15\pm 8.6 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $P=0.168$ ) and from  $12.2\pm 3.9$  to  $11.7\pm 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ , respectively ( $P=0.779$ ).

We then analyzed the maximum daily CRP, temperature and WCC variations during the study period. The AUC of maximum daily CRP variation as predictor of infection was 0.86 (95% CI: 0.752–0.933). An increase in CRP  $>4.1$  mg/dl was a marker of infection prediction with sensitivity of 92.1% and specificity of 71.4% (positive likelihood ratio 3.22, negative likelihood ratio 0.11). The AUC of maximum

daily temperature and WCC variations as predictor of infection were both  $<0.75$ ,  $0.739$  (95% CI:  $0.616$ – $0.839$ ) and  $0.668$  (95% CI:  $0.541$ – $0.779$ ), respectively. Finally, we also plotted the ROC curve of delta CRP with an area of  $0.879$  (95% CI:  $0.775$ – $0.946$ ). A delta CRP  $>5$  mg/dl was a marker of infection prediction with sensitivity of  $81.6\%$  and specificity of  $89.3\%$  (positive likelihood ratio  $7.61$ , negative likelihood ratio  $0.21$ ).

Among the seven variables (maximum daily CRP, temperature and WCC variations, delta CRP, age, sex, APACHE II and admission diagnoses) entered as independent variables in the bivariate logistic regression equation, only four (maximum daily CRP, temperature and WCC variations and delta CRP) were found to be good predictors of infection ( $P<0.05$  and  $OR\geq 1.2$ ). A significant colinearity was found between maximum daily CRP variation and delta CRP ( $r=0.507$ ). As a result delta CRP was not entered in the final model. The multivariable logistic regression analysis (Table 2) found that only maximum daily CRP variation was an independent predictor of infection (model  $n=63$ , 35 of which developed infection,  $AUC=0.899$ , goodness-of-fit= $0.593$ ).

Furthermore, we assessed the discrimination between infected and non-infected patients according to the cut-off for infection diagnosis of CRP ( $>8.7$  mg/dl) and temperature ( $>38.2^{\circ}\text{C}$ ) published elsewhere [19]. In only one infected patient all CRP values were below the cut-off during the study period, while 8 non-infected presented, at least once, a CRP  $>8.7$  mg/dl ( $P<0.001$ ). Similarly, concerning temperature  $>38.2^{\circ}\text{C}$ , 28 infected and 10 non-infected showed such a temperature at least once ( $P=0.002$ ). Amongst the 35 infected patients, 26 showed both a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl and temperature  $>38.2^{\circ}\text{C}$ . In 7 patients these variations took place simultaneously. Temperature above the cut-off occurred before CRP variation in 7 patients, whereas in 12 patients CRP changed first.

In the study period, the combination of a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl plus a concentration  $>8.7$  mg/dl further increased the discriminative power for infection diagnosis with sensitivity of 92.1% and specificity of 82.1% (positive likelihood ratio 5.2, negative likelihood ratio 0.1).

#### *Patterns of CRP course before infection diagnosis*

Patients were retrospectively divided according to the patterns of CRP evolution during the 5 days before the event of interest (Figure 1). Twenty six patients were classified as pattern A, 10 as B, 6 as C and 21 as D. The time-dependent analysis of the different CRP patterns showed that these patterns of evolution were statistically different ( $P<0.001$ ). Almost all patients with patterns A and B, 92% and 90% respectively, developed an ICU-acquired infection. On the opposite, only one patient with pattern C as well as one with pattern D became infected ( $P<0.001$ ). No relationship between the source of infection and CRP pattern of evolution was found ( $P=0.748$ ). Time-dependent analysis of temperature according to the predefined CRP patterns was also significantly different ( $P<0.001$ ). Together patients with patterns A and B showed an increase in temperature although not reaching significance ( $P=0.363$ ) whereas those with patterns C and D a significant decrease was observed ( $P=0.001$ ).

#### *Correlation between clinical course and infection diagnosis*

Clinical evolution during the study period was monitored with daily assessment of SIRS and SOFA score. At day 0 SIRS were present in 95% of infected patients as well as in 82% of the patients ready to be discharged ( $P=0.101$ ). The same was true in the days before the event of interest.

The SOFA score (Figure 3) was significantly different between both groups ( $P<0.001$ ). In infected patients SOFA remained almost unchanged from day minus 5 to

day 0,  $6.0 \pm 3.2$  and  $6.3 \pm 2.9$  ( $P=0.332$ ) respectively, whereas in non-infected a significant decrease was observed, from  $6.1 \pm 2.8$  to  $3.0 \pm 1.7$  ( $P=0.011$ ).

Finally, time-dependent analysis of the SOFA score of the 4 CRP patterns showed that the patterns of evolution were significantly different ( $P=0.002$ ). At day minus 5, SOFA scores of patients with patterns A, B, C and D were  $5.9 \pm 3.1$ ,  $6.8 \pm 1.9$ ,  $6.0 \pm 1.0$  and  $5.7 \pm 3.9$ , respectively ( $P=0.91$ , with one-way ANOVA). Later on, at day 0, the SOFA score changed to  $6.0 \pm 3.1$ ,  $6.6 \pm 2.8$ ,  $3.3 \pm 1.6$  and  $3.0 \pm 1.9$ , respectively ( $P<0.001$ , with one-way ANOVA).

## Discussion

Numerous studies have evaluated the usefulness of different markers, like CRP [10, 19, 21] and procalcitonin [10, 22], both in the diagnosis as well as in the identification of patients at risk of infection. These concepts deserve further clarification. A marker of infection is not present before infection, appears concomitantly and ideally precedes the infection, disappears with successful therapy or remains elevated if infection is refractory to treatment [23]. A risk factor of infection is a sign that identifies a group of patients at risk of developing an infection in the future.

The majority of published studies [10, 11, 21, 24] evaluated the discriminative power for infection diagnosis of a single determination of a particular marker. However, these variables are not static but, on the opposite, dynamic as their concentration depends of the intensity of the inflammatory stimulus, in particular bacterial infection. As a result, the aim of the present study was to evaluate whether serial CRP measurements could be useful as an early predictor of infection.

Both fever and leukocytosis are classic markers of infection. Body temperature has a poor diagnostic performance for infection. A substantial proportion of infected

patients are not febrile [25], fever is frequently not caused by an infection [6, 7] and temperature is influenced by several non-infectious factors, like antipyretics. In our group of patients, fever, defined as a body temperature  $>38.2^{\circ}\text{C}$  [19], was associated with infection in almost three fourths of the febrile patients.

An increase in the WCC is also typically associated with infection, although leukopenia can also occur [4, 26]. The WCC is also influenced by several non-infectious factors, like corticoids. As a result, several studies found that WCC had a low diagnostic performance for infection [10, 11, 19, 27]. The same was true in our series.

Interestingly, several authors found that a steady CRP increase over 2 or 3 days, in the absence of any intervention able to mount an inflammatory response like surgery, an infection should be suspected [10, 28-30]. To our knowledge, there is only one study that has looked at the behavior of CRP before infection diagnosis [31]. In this study, performed with critically ill patients, a 25% or greater increase in CRP concentration from the previous day's level was highly suggestive of infection. Additionally, several reports with trauma and surgical patients demonstrated that a failure to fall or a secondary rise of CRP levels was highly suggestive of an infectious complication [28, 32-34]. Our results showed that a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl from the previous day's level was highly suggestive of an ICU-acquired infection and if in addition the absolute CRP concentration reached 8.7 mg/dl [19] further increased the predictive value for infection. In our series, among patients with both criteria, infection developed in 88%.

The presence of SIRS was never helpful in distinguishing infected from non-infected patients as others have already pointed out [35, 36]. Conversely, we found a significant and steady decrease of SOFA score in non-infected patients while in infected SOFA remained elevated without significant changes. We went further in our analysis

to assess the relationship between CRP patterns with SOFA. Patients with patterns A and B showed a persistently elevated organ failure while patients with patterns C and D, SOFA decreased steadily over time.

Some limitations to our investigation should be noted. This was a cohort single centre observational study using variables daily collected and readily available at the bedside with the aim of infection prediction. In addition, the study included only ICU-acquired infections.

Moreover, some strengths of our work should be addressed. Besides the study of Matson et al [31], we are not aware of any other report that investigated the usefulness of serial measurements of a sepsis marker to predict infection in critically ill patients. In addition, we identified different patterns of CRP progression, with different clinical courses and correlations with infection. As a result, we speculate that patients with patterns A and B, infection should be strongly suspected and consequently a thorough diagnostic work-up should be performed. In contrast, patients with patterns C and D, infection is considered to be very unlikely and antibiotic therapy could eventually be withheld in the absence of a strong clinical suspicion of infection.

### **Conclusions**

The data of the present study indicate that daily CRP determinations could be useful as a marker of infection prediction as patients presenting a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl plus a CRP level  $>8.7$  mg/dl had an 88% risk of ICU-acquired infection. In addition, the recognition of the patterns of CRP progression adds more information about the individual clinical course. Both temperature and WCC were not very useful as markers of infection prediction. Consequently serial CRP measurements might be of some help in clinical-decision making process namely guiding culture

sampling as well as empirical prescription of antibiotics. Further studies, to assess the clinical impact of daily CRP monitoring, should be performed.

### **Key messages**

- Daily CRP determinations could be useful as a marker of infection prediction as patients presenting a maximum daily CRP variation  $>4.1$  mg/dl plus a CRP level  $>8.7$  mg/dl had an 88% risk of ICU-acquired infection. Both temperature and WCC were not very useful as markers of infection prediction.
- The presence or absence of SIRS criteria were never helpful in distinguishing infected from non-infected patients.
- Four CRP patterns could be identified in infected patients before infection diagnosis and non-infected patients before ICU discharge which showed diverse associations with prediction of infection. The recognition of the individual CRP pattern adds valuable information about patient's clinical course.
- Serial CRP measurements might be of some help in clinical-decision making process namely guiding culture sampling as well as empirical prescription of antibiotics.

**List of abbreviations**

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

AUC – area under the curve

CI – confidence interval

CRP – C-reactive protein

ICU – intensive care unit

OR – odds ratio

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

SOFA – sequential organ failure assessment

ROC – receiver operating characteristics

WCC – white cell count

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contributions**

PP conceived the study. PP, LC, EA, AF, RM, PM and HS participated in the original design and in writing the original protocol. PP and LC collected, analyzed the data and drafted the manuscript. EA, AF, RM, PM and HS helped manuscript drafting. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements**

This investigation was not sponsored by any extramural foundation or financial support.

---

## References

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: **The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.** *N Engl J Med* 2003, **348**:1546-1554.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: **Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.** *Crit Care Med* 2001, **29**:1303-1310.
3. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: **Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis.** *JAMA* 1995, **274**:968-974.
4. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** *Crit Care Med* 1992, **20**:864-874.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Crit Care Med* 2003, **31**:1250-1256.
6. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: **The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study.** *JAMA* 1995, **273**:117-123.
7. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J: **A prospective study of fever in the intensive care unit.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:668-673.
8. Greisman LA, Mackowiak PA: **Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics.** *Curr Opin Infect Dis* 2002, **15**:241-245.
9. Gabay C, Kushner I: **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** *N Engl J Med* 1999, **340**:448-454.

10. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: **Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit.** *Crit Care Med* 1999, **27**:498-504.
11. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL: **Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2003, **31**:2579-2584.
12. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: **C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution - a pilot study.** *Eur Respir J* 2005, **25**:804-812.
13. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: **Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.** *J Clin Invest* 1993, **91**:1351-1357.
14. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW: **Regulation of complement activation by C-reactive protein.** *Immunopharmacology* 1999, **42**:23-30.
15. Yentis SM, Soni N, Sheldon J: **C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit.** *Intensive Care Med* 1995, **21**:602-605.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985, **13**:818-829.
17. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Crit Care Med* 1998, **26**:1793-1800.

- 
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *Am J Infect Control* 1988, **16**:128-140.
  19. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: **C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients.** *Clin Microbiol Infect* 2005, **11**:101-108.
  20. Swets JA: **Measuring the accuracy of diagnostic systems.** *Science* 1988, **240**:1285-1293.
  21. Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, Pedraza S: **C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:2038-2045.
  22. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A: **Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis.** *Crit Care Med* 2003, **31**:1737-1741.
  23. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ, Jr., Faist E, Reinhart K: **Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000.** *Crit Care Med* 2003, **31**:1560-1567.
  24. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, Kirschner P, Novotny J, Ganser A, Hertenstein B: **Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation.** *Haematologica* 2002, **87**:643-651.

- 
25. Vermeulen H, Storm-Versloot MN, Goossens A, Speelman P, Legemate DA: **Diagnostic accuracy of routine postoperative body temperature measurements.** *Clin Infect Dis* 2005, **40**:1404-1410.
  26. Mellors JW, Kelly JJ, Gusberg RJ, Horwitz SM, Horwitz RI: **A simple index to estimate the likelihood of bacterial infection in patients developing fever after abdominal surgery.** *Am Surg* 1988, **54**:558-564.
  27. Adnet F, Borron SW, Vicaut E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ: **Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia.** *Chest* 1997, **112**:466-471.
  28. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB: **Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly.** *Age Ageing* 1986, **15**:257-266.
  29. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB: **Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient.** *Age Ageing* 1997, **26**:153-158.
  30. Rintala E, Remes K, Salmi TT, Koskinen P, Nikoskelainen J: **The effects of pretransplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation.** *Infection* 1997, **25**:335-338.
  31. Matson A, Soni N, Sheldon J: **C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill.** *Anaesth Intensive Care* 1991, **19**:182-186.
  32. Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W: **Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection.** *Crit Care Med* 1993, **21**:1175-1180.

- 
33. Icard P, Fleury JP, Regnard JF, Libert JM, Magdeleinat P, Gharbi N, Brachet A, Levi JF, Levasseur P: **Utility of C-reactive protein measurements for empyema diagnosis after pneumonectomy.** *Ann Thorac Surg* 1994, **57**:933-936.
  34. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: **Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients.** *Crit Care Med* 2000, **28**:3171-3176.
  35. Vincent JL: **Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.** *Crit Care Med* 1997, **25**:372-374.
  36. Jaimes F, Garces J, Cuervo J, Ramirez F, Ramirez J, Vargas A, Quintero C, Ochoa J, Tandioy F, Zapata L *et al*: **The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to indentify infected patients in the emergency room.** *Intensive Care Med* 2003, **29**:1368-1371.

### Figure legends

Figure 1 – Examples of patterns of C-reactive protein course before infection diagnosis or intensive care unit discharge – Four patterns of C-reactive protein course between day minus 5 and day 0 before infection diagnosis or intensive care unit discharge of individual patients are displayed according to a previously defined C-reactive protein cut-off for infection diagnosis, 8.7 mg/dl [12]: pattern A occurred when day 0 C-reactive protein was  $>8.7$  mg/dl and in the previous days was, at least once, below the cut-off; pattern B when C-reactive protein was always  $>8.7$  mg/dl; pattern C occurred when day 0 C-reactive protein was  $\leq 8.7$  mg/dl and in the previous days was, at least once, above the cut-off; pattern D when C-reactive protein was always  $\leq 8.7$  mg/dl. CRP – C-reactive protein; dashed line – C-reactive protein cut-off for infection diagnosis.

Figure 2 – C-reactive protein, temperature and white cell count progression before infection diagnosis or discharge – The time-dependent analysis of C-reactive protein, temperature and white cell count (mean  $\pm$  standard deviation) from day minus 5 to day 0 of infected ( $\blacktriangle$ ) and non-infected patients ( $\blacksquare$ ) is presented. Both C-reactive protein and temperature course clearly differentiate infected from non-infected patients ( $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ , respectively). Although the white cell count time-dependent analysis was significantly different ( $P = 0.005$ ) its progression was unpredictable and erratic both in infected as well as in non-infected patients. CRP – C-reactive protein; WCC – white cell count.

Figure 3 – Clinical course evaluated by the sequential organ failure assessment score in infected and non-infected patients – The sequential organ failure assessment score (mean  $\pm$  standard deviation) between day minus 5 and day 0 of infected ( $\blacktriangle$ ) and non-

infected patients (■) is shown. In infected patients SOFA score remained almost unchanged whereas in non-infected a significant decrease was observed ( $P<0.001$ ).

SOFA – sequential organ failure assessment

Table 1 – Demographic characteristics of the infected and non-infected patients

General Characteristics	non-infected (n = 28)	infected (n = 35)	<i>P</i>
Age (mean ± SD)	50.6 ± 21.9	62.2 ± 13.3	0.05
Sex, M/F	13/15	24/11	0.08
APACHE II (mean ± SD)	17.3 ± 9.3	20.5 ± 6.1	0.11
Primary admission ICU diagnosis, n			0.063
Respiratory	4	11	
Cardiovascular	8	7	
Neurology	6	3	
Surgical	1	5	
Trauma	3	7	
Obstetrics	4		
Others	2	2	
Primary sites of infection, n			
Respiratory		20	
Blood		11	
Gastrointestinal		3	
Skin and soft tissues		1	
SOFA, day 0 (mean ± SD)	3 ± 1.7	6.3 ± 2.9	<0.001
CRP, day 0 (median, IQR)	3 (4.5)	16.6 (9.1)	<0.001

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; CRP, C-reactive protein; F, female; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; M, male; SD, standard deviation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score.

Table 2 –Results of multivariable logistic regression model.

	Odds ratio	95% confidence interval	<i>P</i>
Maximum daily CRP variation <sup>a</sup>	1.508	1.201 – 1.892	<0.001
Maximum daily temperature variation <sup>a</sup>	1.126	0.994 – 1.275	0.061
Maximum daily WCC variation <sup>a</sup>	1.090	0.857 – 1.388	0.483

<sup>a</sup>Per unit of measurement (1 mg/dl of CRP; 0.1°C of temperature;  $1 \times 10^3/\text{mm}^3$  of WCC)

CRP, C-reactive protein; WCC, white cell count

Figure 1

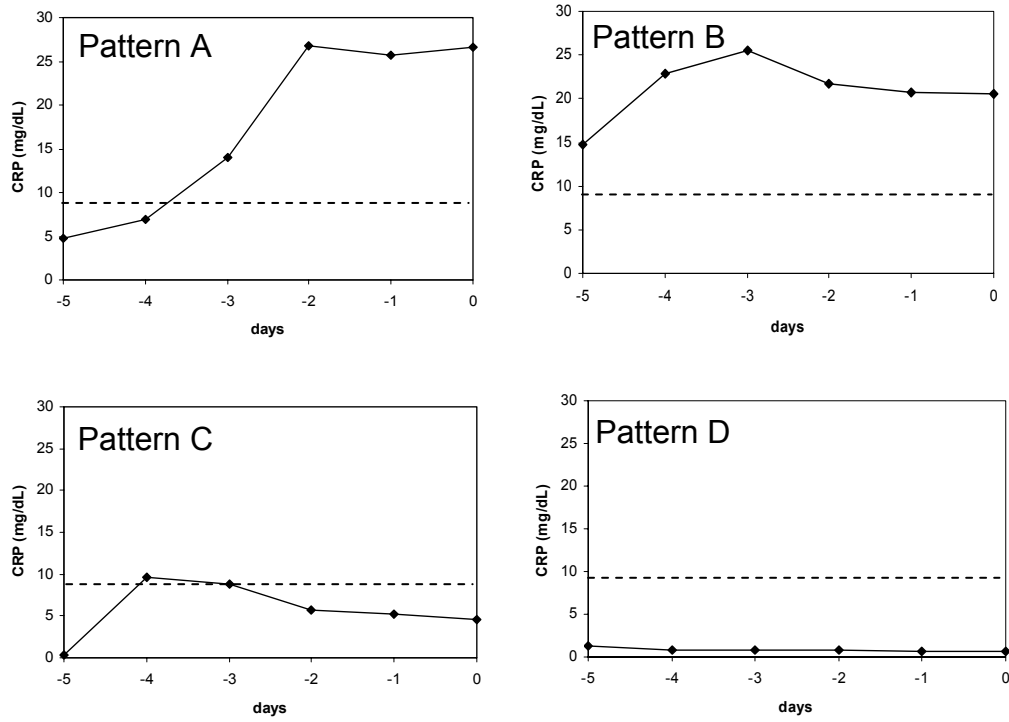


Figure 2

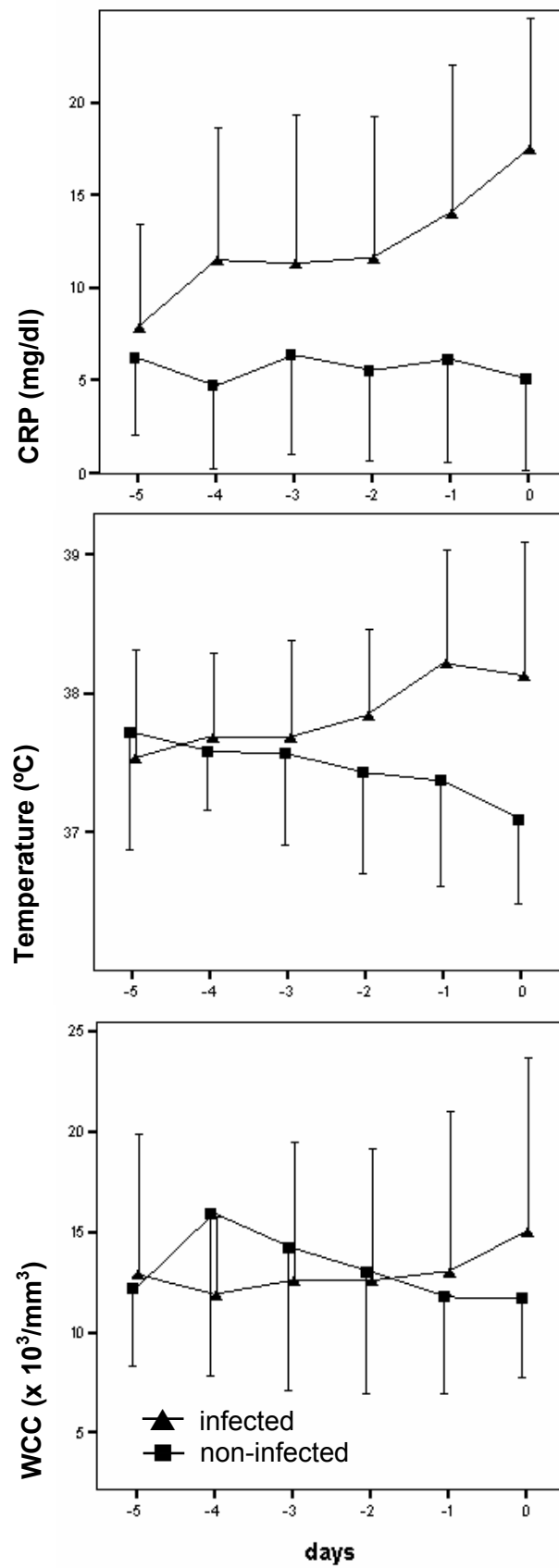
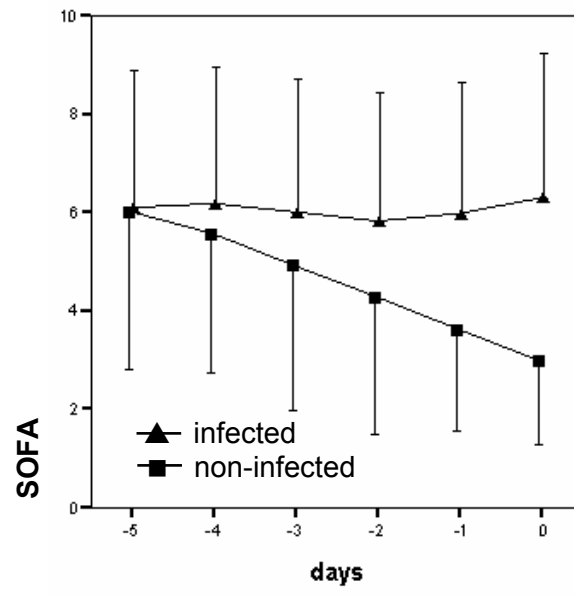


Figure 3

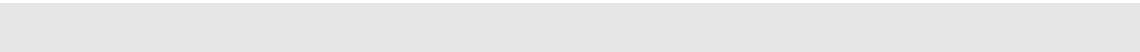


## 4.5 Bibliografia

1. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ, Jr., Faist E, Reinhart K: Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-7.
2. Povoia P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
3. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
4. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB: Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153-8.
5. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-8.
6. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG: The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26: S159-S164.
7. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG: Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000; 28: 736-42.
8. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
9. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL: Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-73.
10. Adnet F, Borron SW, Vicaud E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ: Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; 112: 466-71.
11. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.

12. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
13. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 3171-6.
14. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J: Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-8.
15. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8.
16. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211-5.
17. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL: Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2579-84.
18. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
19. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodkinson HM, Pepys MB: Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257-66.
20. Matson A, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 182-6.
21. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-35.
22. General linear model univariate examples. In: Inc. S, ed. *SPSS Advance Statistics 7.5*. Chicago: SPSS, 1997; 99-130.

23. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
24. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.
25. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
26. Vincent JL, Mercan D: Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1170-1.
27. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W, Pasquale MD, Tribett DL, Masur H: Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 1998; 26: 392-408.
28. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV: Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-60.
29. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
30. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J: A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25: 668-73.
31. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH: Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500.
32. Mellors JW, Kelly JJ, Gusberg RJ, Horwitz SM, Horwitz RI: A simple index to estimate the likelihood of bacterial infection in patients developing fever after abdominal surgery. *Am Surg* 1988; 54: 558-64.
33. Dale DC, Fauci AS, Guerry DI, Wolff SM: Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. *J Clin Invest* 1975; 56: 808-13.

- 
34. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
  35. Rintala E, Remes K, Salmi TT, Koskinen P, Nikoskelainen J: The effects of pretransplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation. *Infection* 1997; 25: 335-8.
  36. Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W: Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21: 1175-80.
  37. Icard P, Fleury JP, Regnard JF, Libert JM, Magdeleinat P, Gharbi N, Brachet A, Levi JF, Levasseur P: Utility of C-reactive protein measurements for empyema diagnosis after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 933-6.
  38. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Sepsis prediction: early identification of infection using daily C-reactive protein measurements [abstract]. *Intensive Care Med* 2005; 31: S198.
- 

## Capítulo 5

# Monitorização diária da proteína C-reativa como marcador da evolução clínica da Pneumonia Associada ao Ventilador

### Resumo

Neste capítulo abordamos o problema da pneumonia associada ao ventilador nas Unidades de Cuidados Intensivos e as dificuldades de diagnóstico desta frequente situação clínica. De seguida discute-se a forma de monitorizar a resposta à terapêutica antibiótica e as limitações existentes para a realizar. A proteína C-reativa devido às suas características biológicas apresenta potencialidades para ser um útil marcador de resposta à terapêutica. Fomos estudar o valor da monitorização diária da proteína C-reativa como marcador de resposta à terapêutica e da evolução clínica em doentes com pneumonia associada ao ventilador bacteriologicamente documentada em comparação com outros marcadores nomeadamente temperatura, contagem leucocitária e relação pressão parcial de oxigénio do sangue arterial com a fracção de oxigénio do ar inspirado em sobreviventes e falecidos.

## 5.1 Pneumonia Associada ao Ventilador

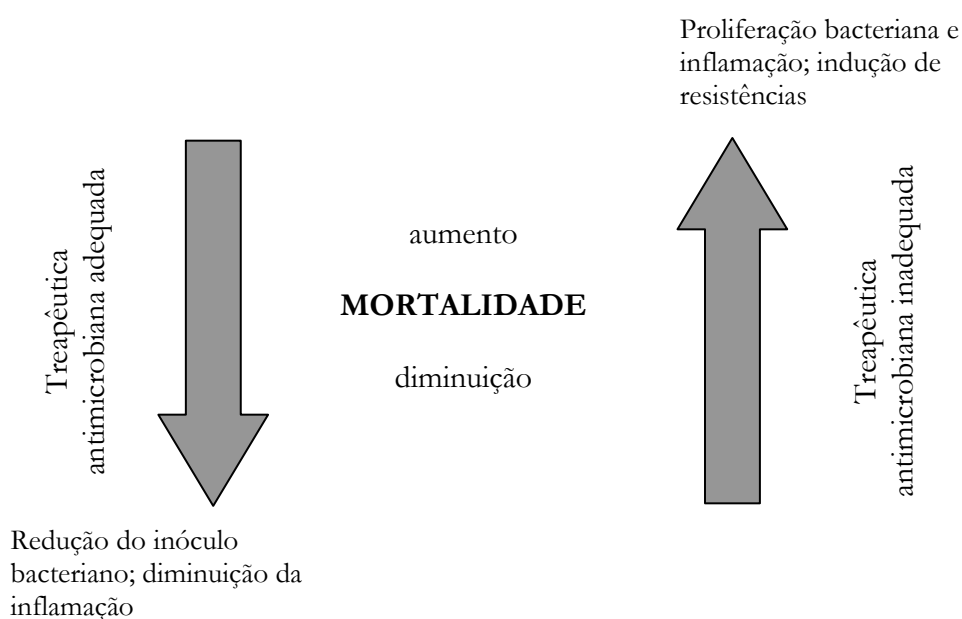
### 5.1.1 Introdução

Designa-se por pneumonia nosocomial uma infecção aguda do parênquima pulmonar adquirida no hospital mais de 48 horas após a admissão e que não estava presente nessa ocasião [1, 2]. A pneumonia associada ao ventilador (PAV) é uma forma particular de pneumonia nosocomial que aparece após de 48 a 72 horas de entubação traqueal e/ou ventilação mecânica [1, 2].

A pneumonia nosocomial é a segunda infecção nosocomial mais frequente a seguir à infecção do tracto urinário, mas é a principal causa de morte entre as infecções adquiridas no hospital [3]. A incidência da pneumonia nosocomial varia entre 5 a 10 casos por cada 1000 admissões hospitalares [4], no entanto nos doentes ventilados chega a ser 6 a 20 vezes mais elevada [5, 6]. Entre as infecções adquiridas nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) a PAV é responsável por 25 a 47% do total [6, 7], o que a torna na infecção nosocomial mais frequente entre os doentes ventilados mecanicamente. Os dados do HELICS, Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance, relativos ao período de 2000 a 2004, mostram para a pneumonia adquirida na UCI uma incidência a nível europeu de 6.8% nos doentes com mais de 2 dias de internamento e uma densidade de 8.9 casos por 1000 dias-doente [8]. Os números de Portugal são significativamente mais elevados mas parte destas diferenças são atribuíveis a diferenças no case-mix entre países.

A incidência de pneumonia adquirida nas nossas UCI foi de 15.5% com uma densidade de 11.9 casos por 1000 dias-doente [8]. O risco de desenvolver PAV é máximo no início da ventilação, estimando-se em cerca de 3% por dia nos primeiros 5 dias, descendo para 2% por dia entre os dias 5 e 10 e para 1% por dia a partir do 10º dia de ventilação [9].

Apesar da melhoria na implementação de políticas de prevenção da infecção hospitalar, na marcada melhoria da terapêutica de suporte nas UCI e dos avanços na terapêutica antibiótica, a pneumonia nosocomial e a PAV continuam a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade. A PAV aumenta o tempo de internamento na UCI em cerca de quatro dias e além disso está associada a um aumento do risco de morte de 20 a 30%, em particular se a terapêutica antibiótica inicial se revelou inadequada face aos resultados da microbiologia como está esquematicamente representado na Figura 5.1 [10-12].



**Figura 5.1** – Diagrama com a representação da importância e influência da terapêutica antimicrobiana inicial adequada sobre a mortalidade [1].

Por estes motivos, o doente crítico, em particular se ventilado, é monitorizado diariamente de forma muito cuidada para diagnosticar precocemente uma PAV. Todavia, o diagnóstico definitivo não é fácil nem imediato e além disso não existe um método diagnóstico padrão com elevada sensibilidade e especificidade [1, 2, 13]. Como resultado, o diagnóstico da PAV baseia-se numa combinação de sinais clínicos, radiológicos e microbiológicos [14]. Uma vez que estes critérios são muito sensíveis mas pouco

específicos, a terapêutica é com frequência inapropriadamente instituída para evitar o risco de não tratar uma PAV [1, 15]. Como consequência, mais de 50% dos antibióticos prescritos nas UCI são para tratar PAV [7] o que em conjunto com outros factores vai condicionar um marcado aumento de custos [2].

Com o objectivo de resolver estes problemas e melhorar a eficácia diagnóstica da PAV, Pugin *et al.* propôs um score, o *clinical pulmonary infection score* (CPIS) [16]. O CPIS consiste numa combinação de vários sinais clínicos alguns já referidos (Tabela 5.1), temperatura, contagem leucocitária, aspecto e volume das secreções brônquicas, relação pressão parcial de oxigénio do sangue arterial com a fracção de oxigénio do ar inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ) e radiografia do tórax, em conjunto com a coloração Gram e cultura do aspirado traqueal. O CPIS pode variar de 0 a 12 pontos e, no estudo original, um score  $>6$  tinha uma sensibilidade de 93% para o diagnóstico de PAV [16]. Contudo este trabalho tem algumas limitações que é necessário referir. Por um lado, o CPIS ao necessitar dos resultados bacteriológicos faz com que não seja possível calcular o score no próprio dia da avaliação. Deste modo, alguns autores propuseram modificações ao CPIS com eliminação do componente bacteriológico [17, 18] ou apenas incluindo a coloração Gram [19]. Por outro lado, o *cut-off* e peso relativo de cada variável no score final foram calculados empiricamente e além disso o estudo original apenas incluiu 28 doentes [16]. Trabalhos mais recentes, em que se recorreu a uma metodologia de análise mais rigorosa, os autores não encontraram a mesma eficácia diagnóstica para a PAV. Num estudo com 25 doentes com PAV, o CPIS apresentou uma sensibilidade de 77% e uma especificidade de 42%, isto é, análogo à performance dos critérios de diagnóstico correntemente usados, temperatura, contagem leucocitária e purulência das secreções [20]. Noutro estudo com 34 doentes, o CPIS apresentou uma melhor eficácia diagnóstica, sensibilidade 77% e especificidade 85%, tendo contudo os autores usado os resultados microbiológicos dos aspirados traqueais efectuados 2 a 3 dias antes do cálculo do score [21]. Finalmente, num trabalho com maior número de doentes suspeitos de terem PAV,  $N = 79$ , a eficácia diagnóstica do CPIS mostrou ser pouco relevante, com uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 59% [19].

Sai fora do âmbito deste texto a discussão sobre factores de risco, etiologia, métodos e estratégia de diagnóstico e critérios de escolha da terapêutica antibiótica empírica na PAV [2].

**Tabela 5.1** – O *clinical pulmonary infection score* (CPIS) de Pugin [16]

marcador		pontuação
temperatura	$\geq 36.1^{\circ}\text{C}$ e $\leq 38.4^{\circ}\text{C}$	0
	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ e $\leq 38.9^{\circ}\text{C}$	1
	$\leq 36^{\circ}\text{C}$ e $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2
contagem leucocitária	$\geq 4$ e $\leq 11 \times 10^9/\text{L}$	0
	$< 4$ e $> 11 \times 10^9/\text{L}$	1
	band cells $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$	+1
secreções traqueias	total diário das secreções traqueias $< 14+$	0
	total diário das secreções traqueias $\geq 14+$	1
	secreções purulentas	+1
oxigenação ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ )	$> 240$ mmHg	0
	presença de ARDS	0
	$\leq 240$ mmHg e sem ARDS	1
radiografia do tórax	sem infiltrados	0
	infiltrados difusos	1
	infiltrados dispersos	1
	consolidação	2
culturas semiquantitativas do aspirado traqueal	estéril	0
	$\leq 1$ organismo patogénico	0
	$> 1$ organismo patogénico	1
	mesmo agente que no Gram	+1

secreções traqueias – em cada aspiração de secreções atribuir ao volume uma classificação de 0 a 4+. O total diário é a soma de todas as aspirações; ARDS – acute respiratory distress syndrome;  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  – relação pressão parcial de oxigénio do sangue arterial com a fracção de oxigénio do ar inspirado.

### 5.1.2 Avaliação da resposta à terapêutica

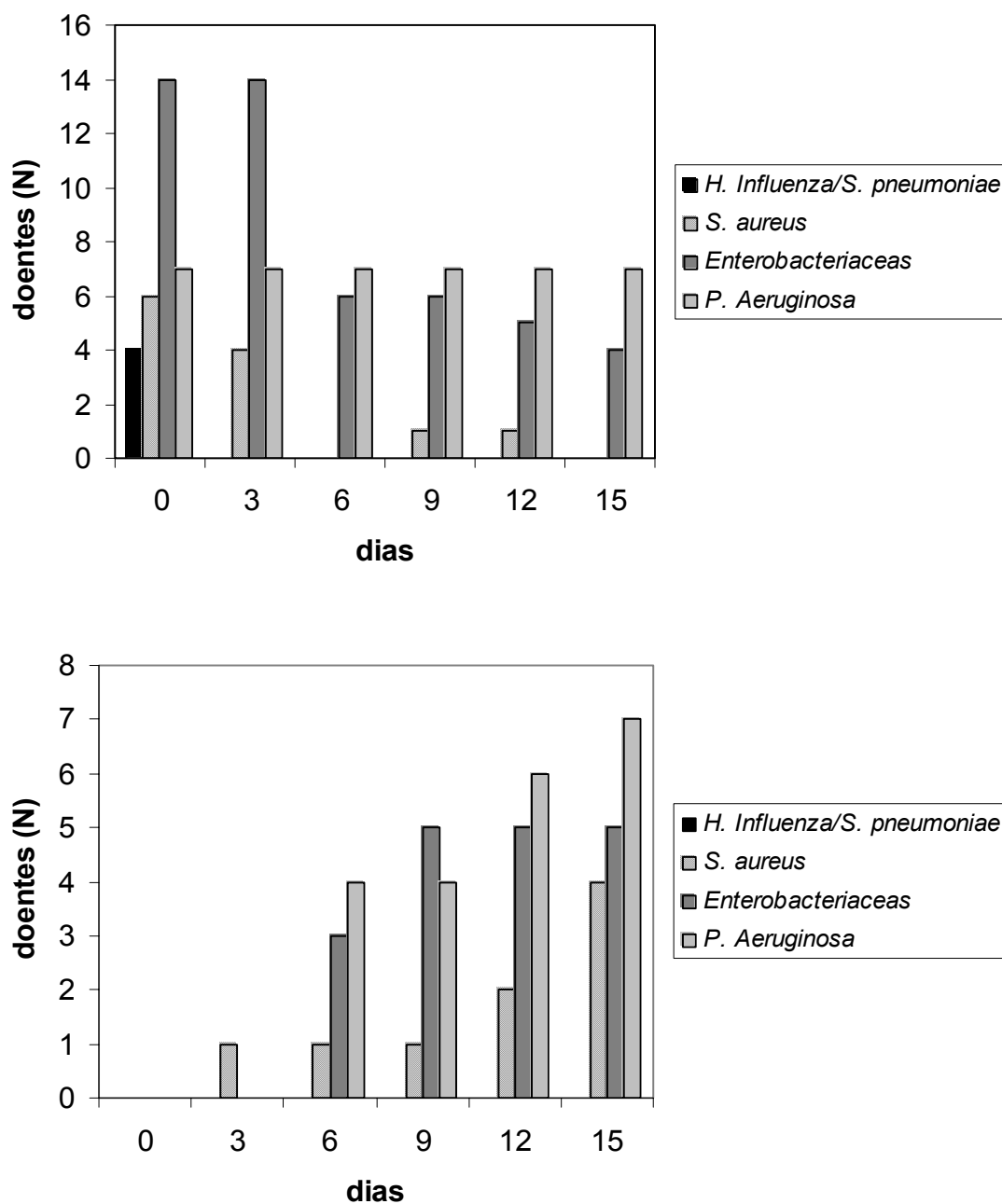
A duração proposta para a maioria dos esquemas antibióticos não é baseada em ensaios randomizados e controlados. Por isso, a duração óptima da antibioticoterapia é de facto desconhecida. Classicamente, propõe-se para agentes como o *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae* ou o *Staphylococcus aureus* metilina-sensível uma duração de 7 a 10 dias como sendo adequado, enquanto que para agentes microbianos como as Enterobacteriaceas e a *Pseudomonas aeruginosa* são recomendadas durações mais prolongadas que podem chegar aos 14 a 21 dias [2, 22].

No entanto, trabalhos recentes vieram chamar a atenção para a necessidade de rever algumas destas recomendações. Foi recentemente demonstrado por Dennesen *et al.*

que quando a PAV era causada por *Haemophilus influenza* ou *Streptococcus pneumoniae*, estes agentes microbianos eram totalmente erradicados dos aspirados traqueais ao fim de 3 dias de terapêutica antibiótica como está representado na Figura 5.2 [14]. Em contrapartida, no caso dos agentes isolados serem Enterobacteriaceas, *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* estes persistiam nos aspirados traqueais mais tempo, em particular no caso da pseudomonas, mesmo com antibióticos adequados à sensibilidade dos agentes isolados [14]. Curiosamente, estes achados microbiológicos ao longo do tempo não reflectiam a melhoria clínica, dado que todos os doentes envolvidos neste estudo melhoraram em média ao 6º dia de terapêutica e em nenhum a mortalidade foi atribuída à PAV. Por último, os autores verificaram que a decisão de prolongar a terapêutica antibiótica até aos 14 dias resultava num aumento da incidência de nova colonização traqueal por Enterobacteriaceas, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* [14].

Num estudo multicêntrico, randomizado e controlado demonstrou-se que os doentes com PAV que recebessem terapêutica antibiótica empírica inicial adequada durante 8 dias tinham a mesma mortalidade e a mesma recorrência de infecções que os doentes que faziam 15 dias de terapêutica [23]. Contudo, havia uma tendência para maior recorrência de infecções nos doentes com PAV a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Acinetobacter* spp. Uma das limitações deste trabalho resulta do facto de, mais uma vez, se definir rigidamente a duração da antibioterapia ignorando a velocidade da resposta à terapêutica a qual varia de doente para doente. É bem conhecido de todos os clínicos que doentes com situações clínicas aparentemente semelhantes têm respostas diferentes à terapêutica instituída pelo que é razoável que se possa presumir que a duração da antibioticoterapia deva idealmente ser ajustada à velocidade da resposta clínica.

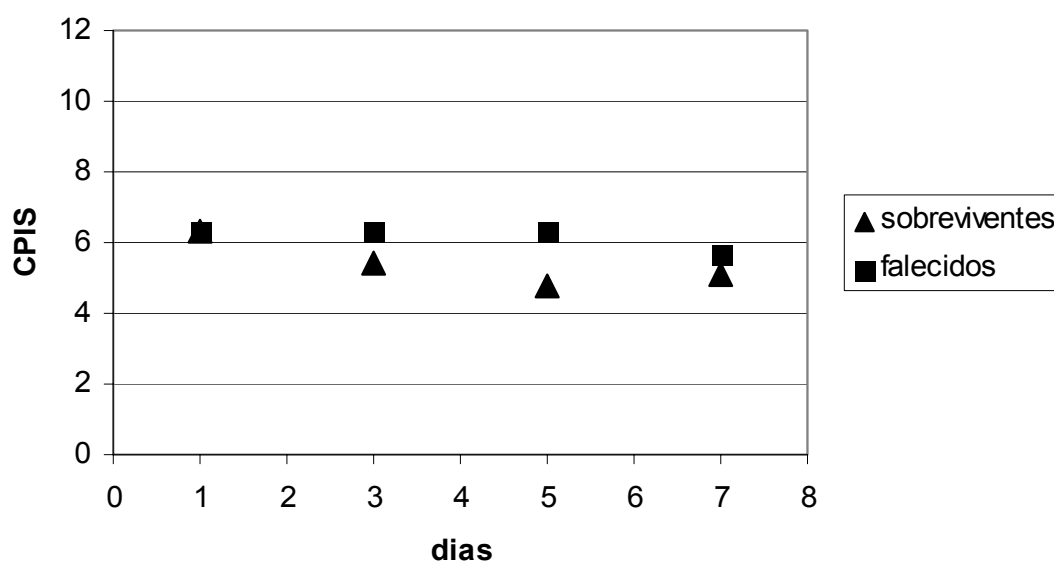
Presentemente, a avaliação da resposta da PAV à terapêutica antibiótica baseia-se no desaparecimento e/ou melhoria dos mesmos critérios usados para fazer o diagnóstico [1, 2, 14, 24]. A erradicação bacteriana dos aspirados traqueais ao 3º dia de terapêutica foi proposto como critério de resposta e/ou melhoria clínica [25], no entanto, estes resultados têm de ser repensados à luz das observações de Dennesen *et al.* [14]. Além disso, o resultado do aspirado traqueal não é imediato pois só ao fim de 24 a 48 h é que se têm os resultados das colheitas bacteriológicas. A radiografia do tórax também tem algumas limitações na avaliação da resposta da PAV dado que é frequente haver uma deterioração radiológica inicial e por vezes a melhoria é tardia em relação à “cura” clínica [2, 18].



**Figura 5.2** – No gráfico superior está representado o número de doentes com microrganismos isolados nos aspirados traqueais na altura do diagnóstico de pneumonia associada ao ventilador e após a instituição da terapêutica antibiótica. No gráfico inferior está representado o número de doentes com novos isolamentos nos aspirados traqueais após o início da terapêutica antibiótica [14].

Apesar de não ter sido desenvolvido com este objectivo, o CPIS foi proposto como potencialmente útil na monitorização da resposta da PAV à terapêutica [26]. Com o intuito de diminuir a duração da antibioticoterapia, Singh *et al.* usaram o CPIS modificado para identificar doentes com suspeita clínica de PAV e com baixo risco, isto é com  $CPIS \leq 6$ .

Estes doentes foram randomizados para receber terapêutica antibiótica convencional durante 10 a 21 dias ou monoterapia com ciprofloxacina durante 3 dias. A mortalidade e o tempo de internamento foi semelhante em ambos os grupos mas, os custos diminuíram quase 400 dólares por doente, a emergência de resistências e o desenvolvimento de re-infeções foi inferior no grupo tratamento curto [17]. No entanto, é provável que muitos dos doentes com CPIS  $\leq 6$  não tivessem de facto pneumonia. Num estudo multicêntrico, Luna *et al.* analisou a performance de determinações seriadas do CPIS na monitorização da evolução de 63 doentes com PAV. Nos 31 sobreviventes, após a instituição da antibioticoterapia registou-se uma significativa diminuição do CPIS ao 3º e ao 5º dias ( $p < 0.03$ ), enquanto que nos 32 falecidos, isto é 51% dos doentes, o CPIS manteve-se elevado e sem variações significativas durante o mesmo período de tempo. Nos dias 3 e 5, o CPIS dos sobreviventes foi significativamente inferior ao dos falecidos ( $p = 0.0083$  e  $p = 0.0051$ , respectivamente). Contudo ao 7º dia de terapêutica, o CPIS dos sobreviventes e falecidos já não apresentava diferença estatisticamente significativa (Figura 5.3) [18].



**Figura 5.3** – Evolução do CPIS, *clinical pulmonary infection score*, nos doentes com pneumonia associada ao ventilador desde o dia da prescrição antibiótica inicial, dia 1, até ao dia 7. Nos sobreviventes, registou-se uma significativa diminuição do CPIS nos dias 3 e 5 ( $p < 0.03$ ), enquanto que nos falecidos manteve-se elevado e sem variações significativas. Nos dias 3 e 5, o CPIS dos sobreviventes foi significativamente inferior ao dos falecidos ( $p = 0.0083$  e  $p = 0.0051$ , respectivamente). Contudo no dia 7 de terapêutica, o CPIS dos sobreviventes e falecidos já não apresentava diferença estatisticamente significativa

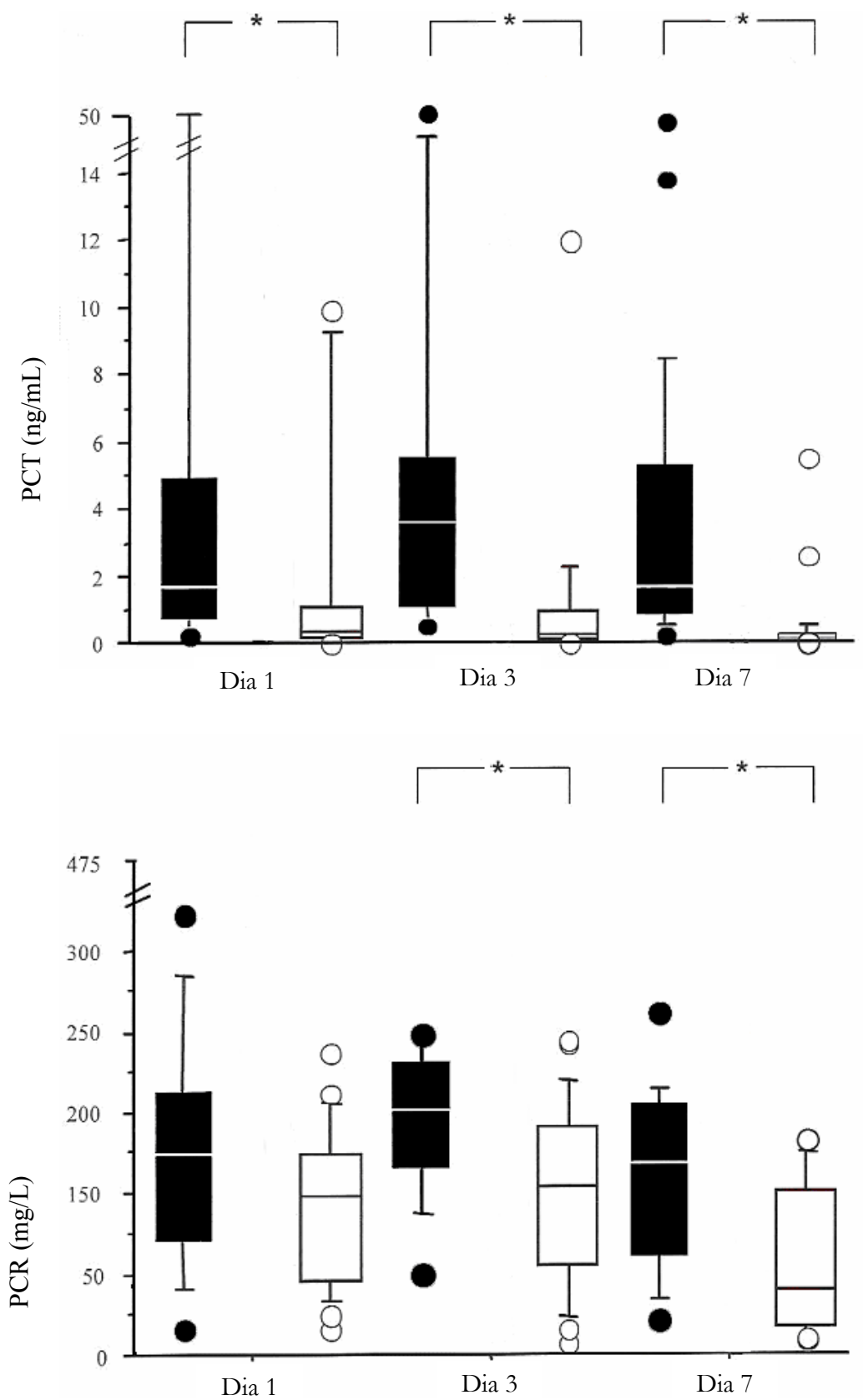
A análise dos diferentes componentes que integram o CPIS mostrou que a temperatura, o contagem leucocitária, o volume e a purulência das secreções traqueias e o

score radiográfico apresentaram uma tendência para melhorar tanto nos sobreviventes como nos falecidos após o início da antibioticoterapia. Apenas a relação  $PaO_2/FIO_2$  mostrou uma evolução significativamente diferente nos sobreviventes e falecidos mas, mais uma vez apenas nos dias 3 e 5, enquanto que no dia 7 a oxigenação era semelhante em ambos os grupos [18]. O facto de apenas a relação  $PaO_2/FIO_2$  apresentar diferenças entre sobreviventes e falecidos constitui uma limitação à utilização deste parâmetro, uma vez que não é uma variável predominantemente dependente do quadro inflamatório/infeccioso assim como muitos outros factores não infecciosos, como o  $FIO_2$  ou a pressão positiva tele-expiratória só para citar alguns, podem influenciar este índice de oxigenação [27]. O facto da tendência de diferença entre sobreviventes e falecidos se perder ao fim de uma semana de terapêutica constitui outra importante limitação, pois torna o CPIS utilizável apenas até ao 5º dia de terapêutica. Finalmente, este comportamento da  $PaO_2/FIO_2$  não foi reproduzido em dois trabalhos recentes [28, 29].

Desde os trabalhos originais de Assicot *et al.* [30] que a procalcitonina (PCT) tem sido proposta como um potencial marcador da sepsis [31]. Contudo, a utilização da PCT como marcador da infecção tem algumas limitações que é necessário conhecer. Num estudo com doentes críticos, a PCT estava abaixo do *cut-off* para a infecção, isto é 1 ng/mL, em 62.5% dos doentes infectados sem choque séptico e em 12.5% com choque séptico [32]. Outro achado imprevisto foi a observação em doentes com pneumonia adquirida na comunidade, de concentrações séricas de PCT normais ou mesmo indetectáveis (mediana 0.2 ng/mL, intervalo interquartil 0.1 to 6.7 ng/mL) [33]. Num estudo recente em doentes com PAV bacteriologicamente documentada, os autores observaram o mesmo comportamento da PCT, isto é, muitos doentes apresentavam valores < 1 ng/mL e alguns mesmo concentrações indetectáveis [28, 34]. O que este estudo mostra é que a PCT é um bom marcador prognóstico pois logo no 1º dia de terapêutica apresenta uma grande capacidade discriminativa entre os falecidos e sobreviventes. Contudo a PCT não parece ser um bom marcador de infecção, uma vez que alguns doentes com PAV documentada bacteriologicamente, ao contrário do que seria de esperar, apresentam concentrações de PCT abaixo do *cut-off* ou mesmo indetectáveis como se pode ver na Figura 5.4. Estes achados são uma importante limitação à utilização da PCT como marcador da PAV assim como parâmetro para monitorizar a resposta à terapêutica.

Nos capítulos 3 e 4 vimos que a proteína C-reactiva (PCR) pode ser usada, em conjunto com exame clínico e outras exames complementares de diagnóstico, como marcador de infecção [35] assim como sentinela da infecção. O nosso objectivo neste

capítulo é estudar em que medida a monitorização diária da PCR em doentes PAV poderia servir como marcador da evolução clínica após a instituição da terapêutica antibiótica. A primeira descrição de quatro padrões evolutivos da PCR com diferentes prognósticos associados foi feita por Cox *et al.* [36]. De acordo com a interpretação dos autores o primeiro padrão, denominado *infecção simples*, encontrava-se associado a infecções focais com ou sem bacteriemia, nas quais após a instituição de terapêutica antibiótica eficaz assistia-se a uma rápida e exponencial descida da PCR [36]. A velocidade da diminuição dependia essencialmente da semi-vida da PCR, isto é 19 h, e estes doentes evoluíam sempre para a "cura". O segundo padrão, chamado *infecção supurativa*, encontrava-se quando após a instituição da terapêutica antibiótica, a PCR apresentava, ao contrário do que seria de esperar, uma descida lenta e insidiosa. Este comportamento poderia corresponder à existência de colecções purulentas, presença de outra patologia concomitante não infecciosa e ainda ao facto do esquema antibiótico não ser o mais adequado. Nesta situação a PCR serviria para alertar o Intensivista para outras situações. O padrão denominado *infecção complicada*, era usado para designar as situações em que apesar dos esforços terapêuticos a PCR não descia. Isto significava que o esquema terapêutico não estava a ser eficaz, mal escolhido ou resistências por exemplo, ou que existia outra patologia inflamatória não infecciosa associada. Em qualquer dos casos esta situação tinha muito mau prognóstico. O quarto e último padrão, denominado *infecção recorrente*, era usado para classificar situações em que existia uma segunda subida de PCR após um primeiro tempo de tratamento eficaz [36]. Em 28 doentes com pneumonia adquirida na comunidade, Smith *et al.* observou que todos apresentavam PCR > 5 mg/dL à data da admissão [37]. Nos sobreviventes PCR desceu 67% nos primeiros 5 dias, de  $13.7 \pm 4.3$  para  $4.5 \pm 3.2$  mg/dL ( $p > 0.001$ ), enquanto que a persistência ou elevação da concentração da PCR sugeria falência da terapêutica ou aparecimento de uma complicação infecciosa [37]. Diversos trabalhos, não desenhados para analisar a monitorização diária da PCR em doentes infectados, têm reconhecido que as variações da PCR ao longo do tempo se correlacionam com a evolução clínica. Contudo nunca esta hipótese foi estudada de forma sistemática [38-42]. Num estudo anteriormente referido em que se estudou a PCT em doentes com PAV bacteriologicamente documentada, a avaliação da PCR mostrou que no 1º dia não apresentava diferenças entre sobreviventes e falecidos e as medianas de ambos os grupos estavam acima de 10 mg/dL. Ao longo da 1ª semana de terapêutica observou-se uma descida da PCR nos sobreviventes enquanto que nos falecidos permanecia elevada como está representado na Figura 5.4 [28].



**Figura 5.4** – Evolução (box-plots) da procalcitonina (PCT) e proteína C-reativa (PCR) em doentes com PAV bacteriológicamente documentada durante a 1ª semana de terapêutica antibiótica comparando falecidos (preto) e sobreviventes (branco) [28]. \*  $p < 0.05$

O nosso estudo consistiu na análise da evolução de doentes com PAV bacteriologicamente documentada após a instituição de terapêutica antibiótica empírica comparando sobreviventes e falecidos. Utilizando a metodologia descrita no capítulo 4 fomos comparar as evoluções da PCR, temperatura e contagem leucocitária. Dado que a PCR tem um comportamento tipo cinética de 1ª ordem fomos também estudar as variações relativas da sua concentração em relação à concentração inicial, a que denominámos PCR ratio.

Os resultados desta análise foram publicados sob a forma de artigo original (Artigo 5) no *European Respiratory Journal* (factor de impacto – 2.999), órgão oficial da *European Respiratory Society* [29]. Neste trabalho foram estudados 47 doentes com PAV bacteriologicamente documentada. Verificou-se que se ao 4º dia de terapêutica antibiótica a PCR permanecia > 60% da concentração inicial, isto é, da concentração do dia de instituição da antibioterapia, estes doentes apresentavam mau prognóstico (sensibilidade 92%, especificidade 59%). Por análise multivariada a PCR ao 4º dia de terapêutica estava significativa e independentemente associado ao prognóstico (adjusted odds ratio 1,401; intervalo de confiança a 95%: 1,004 a 1,957,  $p = 0,048$ ). Os doentes foram divididos em quatro padrões evolutivos de acordo com critérios de classificação mais rigorosos e propôs-se uma nova nomenclatura: padrão resposta rápida – está presente quando a PCR ao 4º dia de terapêutica tem uma concentração < 40% do valor inicial; padrão resposta lenta – caracteriza-se por uma descida lenta e contínua da PCR; padrão não resposta – é caracterizado pela persistência da concentração da PCR sempre > 80% do valor inicial; padrão resposta bifásica – que se observa quando existe uma descida inicial da PCR para concentrações < 80% do valor inicial seguido de uma subida secundária > 80%. Os doentes que apresentaram padrão resposta rápida e resposta lenta sobreviveram todos enquanto que os doentes com padrão não resposta e resposta bifásica tiveram uma mortalidade de 78% e 75%, respectivamente. Além disso, fomos estudar a relação entre os padrões evolutivos da PCR e o quadro clínico avaliado com o *sequential organ failure assessment* (SOFA) score [43]. Verificámos que havia uma boa correlação entre a evolução clínica, avaliada pelo marcador de disfunção orgânica, e os padrões de resposta da PCR. Assim, os doentes com padrões de resposta rápida e resposta lenta apresentavam uma diminuição significativa do SOFA enquanto que nos doentes com os outros padrões observámos uma persistência ou mesmo um agravamento da disfunção orgânica.

O Editor Associado do *European Respiratory Journal* responsável pelo processo de revisão do Artigo 5, o Prof. Santiago Ewig, reconheceu que “*The subject of the study deals with*

---

*a frequently asked question in the management of VAP which as yet has not been addressed satisfactorily in the literature. Nevertheless, the study is very difficult to judge*” o que está relacionado com a originalidade da nossa análise e dos nossos dados. Além disso, manifesta explicitamente o seu apreço pelos nossos resultados concluindo “*Authors, please notify that I have great sympathy with your issue (...)*”.

Antes de realizar este estudo, fizemos uma análise preliminar utilizando esta metodologia de estudo não apenas em doentes com PAV mas englobando todos doentes com pneumonia grave, quer adquirida na comunidade e quer PAV. Este trabalho foi publicado sob a forma de abstract nos Proceedings da 99<sup>th</sup> International Conference, American Thoracic Society 2003 e segundo o Institute of Scientific Information teve 1 citação na literatura referenciada na PubMed, National Library of Medicine, até 2004 [44]. A análise dos doentes com PAV foi apresentada em três comunicações as quais estão publicadas sob a forma de abstract, duas nos Proceedings da 100<sup>th</sup> International Conference, American Thoracic Society 2004 [45, 46] e uma nos Proceedings do 17<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine [47]. Uma destas comunicações [46] foi seleccionada pela Redacção de uma revista médica japonesa, o Medical Tribune, para figurar na sua página web (<http://www.medical-tribune.jp/congress/ats2004/index.html>).

## 5.2 Artigo 5

Eur Respir J 2005; 25: 804–812  
 DOI: 10.1183/09031936.05.00071704  
 Copyright©ERS Journals Ltd 2005



# C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study

P. Póvoa, L. Coelho, E. Almeida, A. Fernandes, R. Mealha, P. Moreira and H. Sabino

**ABSTRACT:** The aim of this study was to evaluate C-reactive protein (CRP) levels, body temperature and white cell count (WCC) after prescription of antibiotics in order to describe the clinical resolution of ventilator-associated pneumonia (VAP).

A cohort of 47 VAP patients with microbiological confirmation of disease was assessed. CRP levels, body temperature and WCC were monitored daily.

On day 4 of the antibiotic therapy, the CRP level of survivors was 0.62 times the initial value, whereas, in nonsurvivors, it was 0.98. Body temperature and WCC remained almost unchanged. By day 4, a CRP of >0.6 times the initial level was a marker of poor outcome (sensitivity 0.92; specificity 0.59). Patients were divided according to their CRP patterns of response to antibiotics: fast response, slow response, nonresponse, and biphasic response. All patients with fast and slow response patterns survived, whereas those showing nonresponse and a biphasic response pattern exhibited a mortality of 78 and 75%, respectively. The adequacy of the initial antibiotic therapy had a marked influence on the rate of CRP decrease, as well as on mortality.

In conclusion, daily C-reactive protein measurements after antibiotic prescription were useful in the identification, as early as day 4, of ventilator-associated pneumonia patients with poor outcome. The identification of the pattern of C-reactive protein response to antibiotics was useful in the recognition of individual clinical course, improving or worsening, as well as of the rate of improvement.

**KEYWORDS:** C-reactive protein, intensive care unit, outcome, temperature, ventilator-associated pneumonia, white cell count

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent intensive care unit (ICU)-acquired infection among patients undergoing mechanical ventilation [1]. As a result, VAP prolongs the length of ICU stay and, in addition, is associated with a 20–30% increase in the risk of death [2–4]. Therefore, mechanically ventilated patients are aggressively monitored in order to diagnose VAP prematurely. Currently, the diagnosis of VAP is based on a combination of clinical, radiological and bacteriological criteria [5]. These criteria are very sensitive but poorly specific and, therefore, antibiotics are often inappropriately prescribed [4].

The evaluation of VAP response to antibiotic therapy relies on the resolution of the same criteria used in the diagnosis [4–6]. Bacterial eradication has been proposed as a criterion of improvement [7]; however, these results were recently challenged [5]. Chest radiography is also

of limited value as initial deterioration is common [6, 8]. Clinical parameters, such as body temperature, blood pressure, white cell count (WCC), respiratory frequency, arterial oxygen tension ( $P_{aO_2}$ )/inspiratory oxygen fraction ( $F_{iO_2}$ ) ratio and tracheobronchial secretions, have also been used to assess response to therapy [4–6, 8, 9]. Recently, a combination of these parameters, the clinical pulmonary infection score (CPIS), was tested in the evaluation of VAP response to therapy [8].

C-reactive protein (CRP) belongs to a family of proteins named pentraxins. These proteins are stably conserved throughout vertebrate evolution, suggesting a central role in immunological response [10]. Several studies have shown that CRP is useful in the diagnosis of sepsis in different clinical situations [11], although data are sparse regarding its behaviour in septic patients after the institution of antibiotics [12–14]. Four different patterns of CRP progression in

#### AFFILIATIONS

Intensive Care Unit, Garcia de Orta Hospital, Almada, Portugal.

#### CORRESPONDENCE

P. Póvoa  
 Unidade de Cuidados Intensivos  
 Hospital Garcia de Orta  
 Av. Prof. Torrado da Silva  
 2800-525 Almada  
 Portugal  
 Fax: 351 212957004  
 E-mail: povoap@netcabo.pt

#### Received:

June 15 2004

#### Accepted after revision:

December 13 2004

European Respiratory Journal  
 Print ISSN 0903-1936  
 Online ISSN 1399-3003

response to antibiotics, as well as relationships with prognosis, have already been described [12, 13].

The aim of the present study was to assess the value of serial CRP determinations in comparison to commonly used infectious markers, such as body temperature and WCC, after prescription of antibiotics in the evaluation of resolution of VAP, in order to recognise, early in the clinical course, patients with good and bad outcome, as well as to identify the individual pattern of CRP response to antibiotics. Since the adequacy of antibiotic therapy is a risk factor for hospital mortality [15, 16], the effect of the appropriateness of antibiotic therapy on CRP changes over time, as well as on outcome, was also assessed.

## METHODS AND MATERIALS

### Study subjects

A prospective observational cohort study was conducted between November 2001 and December 2002. The ICU of Garcia de Orta Hospital (Almada, Portugal) is an eight-bed ward, harbouring a mixed population of medical, surgical and trauma patients. All patients who were aged  $\geq 18$  yrs and received mechanical ventilation for  $>72$  h were enrolled. The Ethics Committee of Garcia de Orta Hospital approved the study design.

### Study design

The data collected included admission diagnosis, past medical history and vital signs. CRP concentration, body temperature, WCC and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [17] were recorded every day. Patients were evaluated daily for evidence of VAP. In the presence of a clinical diagnosis of VAP, samples were collected for bacteriological culture, namely bronchoalveolar lavage (BAL) or protected specimen brush and blood cultures. After clinical VAP diagnosis, all patients received empirical antibiotic therapy. Patients with a clinical diagnosis of VAP but without microbiological documentation were not included in the final analysis.

Blood samples were obtained *via* an arterial line on admission and, subsequently, every morning at 07:00 h. Measurement of CRP was performed by means of an immunoturbidimetric method using a commercially available kit (Tina-quant CRP; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The precision of the assay measured by means of the intra- and interassay coefficient of variation was  $<7\%$ , the sensitivity  $0.1 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  and the detection limit  $0.3 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ .

For the purposes of time-dependent analysis, day 0 (D0) was defined as the day of VAP clinical diagnosis, as well as when the empirical antibiotic therapy for VAP was started. The following days were successively defined as D1, D2, *etc.*

Withdrawal of the inflammatory stimulus results in a sharp decrease in serum CRP concentration, similar to first-order elimination kinetics [10]. As a result, time-dependent analysis of the relative CRP concentration (CRP ratio) was also performed. The CRP ratio was calculated in relation to D0 CRP concentration.

Patients were followed-up until pneumonia was cured and they were sufficiently clinically stable to be discharged from the ICU or until death. The progression of CRP concentration,

CRP ratio, body temperature and WCC throughout the course of VAP was analysed, comparing survivors and nonsurvivors.

### Definitions

VAP was defined as a new and persistent radiographic infiltrate plus at least two of the following criteria: 1) body temperature of  $>38$  or  $<36^\circ\text{C}$ ; 2) WCC of  $>10 \times 10^3$  or  $<4 \times 10^3 \text{ cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ ; and 3) purulent tracheal aspirate. In addition, it was necessary to have microbiological documentation, with the growth of  $\geq 1 \times 10^4$  colony-forming units (cfu) $\cdot\text{mL}^{-1}$  of a microorganism on BAL or  $\geq 1 \times 10^5 \text{ cfu}\cdot\text{mL}^{-1}$  on protected specimen brush and/or the isolation of a potential pathogen from blood cultures [4, 18, 19].

Adequate antibiotic therapy was defined as when, in the empirical therapy prescribed by the onset of VAP, at least one antibiotic covers all of the pathogens isolated, as determined by the sensitivity pattern in the antibiogram. In patients started with initially inadequate treatment, antibiotics were changed according to the pathogen isolated and antimicrobial susceptibility testing.

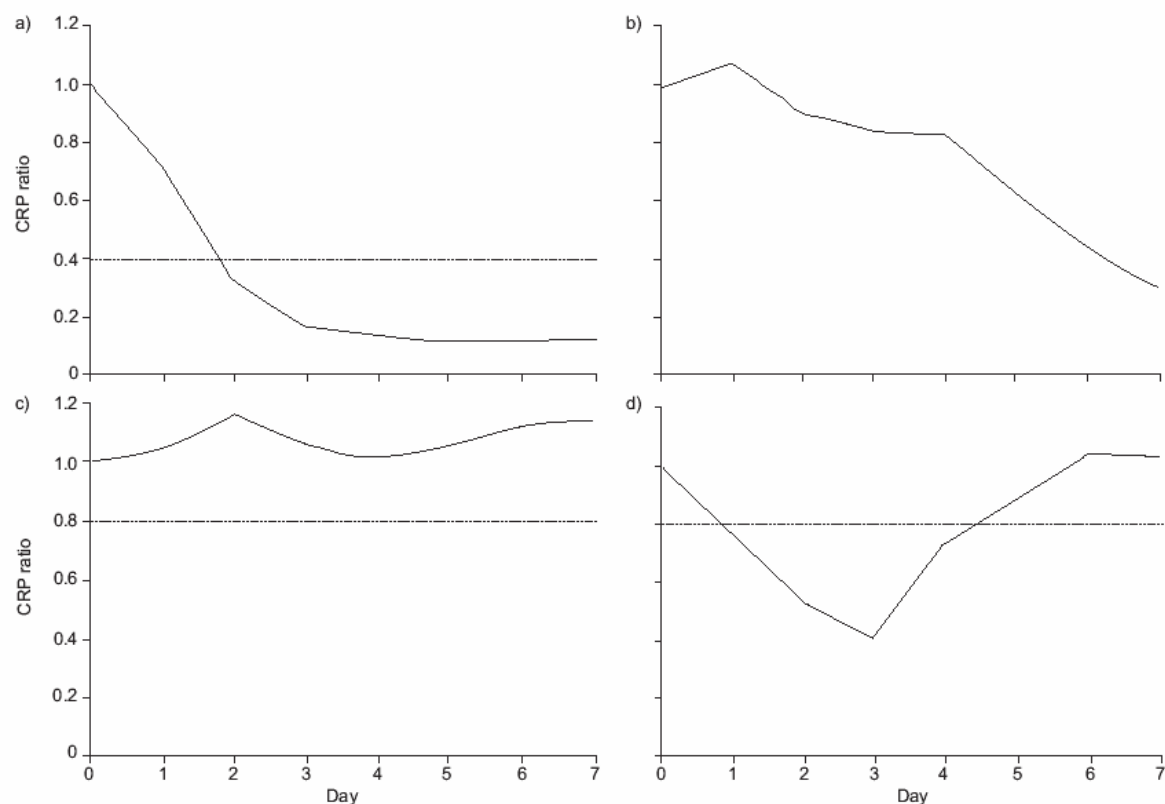
CRP patterns of response to antibiotic therapy after prescription of antimicrobials were modifications of those previously published: a fast response occurred when the CRP ratio at D4 was  $<0.4$  relative to D0 CRP; a slow response was characterised by a continuous and slow decrease in CRP ratio; nonresponse was when the CRP ratio remained at  $\geq 0.8$ ; and a biphasic response was characterised by an initial CRP ratio decrease to levels of  $<0.8$ , followed by a secondary rise to values of  $\geq 0.8$  (fig. 1) [12, 13]. VAP patients were retrospectively divided into four groups according to their pattern of CRP response.

### Analysis

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  SD, unless otherwise stated. Comparisons between groups were performed using the parametric unpaired and paired t-test, or the nonparametric Mann-Whitney U-test and Wilcoxon signed-rank test for continuous variables according to data distribution. The Shapiro-Wilk test was used for normality assessment. The Chi-squared test was used to carry out comparisons between categorical variables. Time-dependent analysis of different variables was performed *via* General Linear Model univariate repeated-measures analysis using a split-plot design approach. Differences at different time points were determined by calculation of contrast coefficients.

Receiver-operating characteristic (ROC) curves were plotted for CRP ratio, body temperature and WCC on D4 of antimicrobial therapy. The indicative accuracy of these variables at D4 was assessed by calculation of the area under the curve (AUC), as described elsewhere [20]. In medical practice, a diagnostic test with an AUC of  $<0.75$  is regarded as noncontributive [21]. Comparison of the AUC of two variables was performed using the method of HANLEY and MCNEIL [22]. Regarding nonsurvivors, D4 data refer only to patients still alive on that day.

In order to identify the variations in infectious markers, specifically CRP ratio, body temperature and WCC at D4 (independent variables), best predicting VAP outcome (dependent variable) during antibiotic therapy, a multivariable



**FIGURE 1.** C-reactive protein (CRP) ratio patterns of response of four different ventilator-associated pneumonia patients after prescription of antimicrobials: a) fast response (CRP ratio at day 4 <0.4); b) slow response (continuous and slow decrease in CRP ratio); c) nonresponse (CRP ratio remains  $\geq 0.8$ ); and d) biphasic response (CRP ratio decreases to <0.8, followed by a secondary rise to  $\geq 0.8$ ). CRP ratio: CRP concentration relative to day 0 CRP concentration. ....: CRP cut-off value for response type.

logistic regression model was constructed. In order to control for potential confounding factors, age, sex, Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, and D0 SOFA score were included in the initial model. Backward stepwise variable elimination was then performed, with a p-value of <0.05 as a requirement for acceptance, in order to develop the final model. Model calibration and discrimination were assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test and the c-statistic, respectively. Results are reported as adjusted odds ratio (AOR) with 95% confidence interval (CI).

Survival analysis, according to the patterns of CRP ratio response to antibiotic therapy and adequacy of antibiotic therapy, was performed using the Kaplan–Meier method. In order to compare survival distributions, the log-rank test was used. Significance was accepted at a p-value of <0.05.

## RESULTS

During the study period, 47 out of 237 mechanically ventilated patients developed VAP with microbiological confirmation. Of the 47 patients, 13 (27.7%) died in the ICU, and all deaths occurred while the patients were still on antibiotics and

mechanically ventilated. The demographic characteristics of the VAP patients are shown in table 1 and the microorganisms isolated in table 2. In five cases, more than one pathogen was isolated. Patients were mechanically ventilated before VAP diagnosis for  $11.7 \pm 8.5$  days and 13 were early-onset episodes [6].

Before the development of VAP, 29 out of 47 (61.7%) patients had previously received antibiotics, 18 survivors and 11 nonsurvivors ( $p=0.046$ ), for periods of  $14.1 \pm 9.8$  and  $13 \pm 6.5$  days, respectively ( $p=0.928$ ). VAP patients who had previously received antibiotics exhibited a mortality rate of 38%, whereas, amongst those without previous antibiotics, it was 11% ( $p=0.046$ ).

At D0, the CRP, body temperature and WCC of survivors and nonsurvivors were not significantly different ( $20.6 \pm 8.3$  versus  $23.1 \pm 7.9$  mg·dL<sup>-1</sup> ( $p=0.342$ ),  $38.3 \pm 0.9$  versus  $38.4 \pm 1.1$  °C ( $p=0.807$ ) and  $13.7 \pm 6.1 \times 10^3$  versus  $13.4 \pm 6.1 \times 10^3$  cells· $\mu$ L<sup>-1</sup> ( $p=0.967$ ), respectively). Time-dependent analysis of CRP level and CRP ratio (fig. 2), from D0 to D7 of antibiotic therapy, showed steady and significant decreases in survivors, whereas,

**TABLE 1** Characteristics of patient population with ventilator-associated pneumonia

	Survivors	Nonsurvivors	p-value
<b>Subjects n</b>	34	13	
<b>Age yrs</b>	60.1 ± 13.5	66.5 ± 12.6	0.146
<b>Males/females n</b>	20/14	11/2	0.321
<b>APACHE II score</b>	19.7 ± 5.4	22.5 ± 6.4	0.135
<b>Pa<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mmHg</b>	211 ± 77	142 ± 46	0.001
<b>Reason for MV n</b>			0.41
Post-operative respiratory failure	5	3	
AECB	6	2	
Sepsis	3	0	
Neurological disease or NMD	1	1	
CAP*	3	3	
Coma	1	0	
Cardiac failure	5	0	
Trauma	7	2	
Other†	3	2	
<b>Prior infection n</b>	18	11	0.046
<b>CRP antibiotic response n</b>			<0.001
Fast response	10	0	
Slow response	20	0	
Nonresponse	2	7	
Biphasic response	2	6	

Data are presented as n and mean ± SD, unless otherwise stated. APACHE: Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation; Pa<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: arterial oxygen tension; FiO<sub>2</sub>: inspiratory oxygen fraction; MV: mechanical ventilation; AECB: acute exacerbation of chronic bronchitis; NMD: neuromuscular disease; CAP: community-acquired pneumonia; CRP: C-reactive protein. \*: isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Klebsiella* spp. (n=1), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (n=1) and *Escherichia coli* (n=1); †: cardiopulmonary resuscitation (n=1), shock (n=2) and poisoning (n=2). 1 mmHg=0.133 kPa.

in nonsurvivors, these parameters remained almost unchanged ( $p < 0.001$  and  $p = 0.001$ , respectively). Over the same time period, body temperature likewise decreased in both groups ( $p = 0.799$ ), although the body temperature of nonsurvivors was, on average, slightly lower than that of survivors. Analysis of WCC showed a significant difference between survivors and nonsurvivors ( $p = 0.001$ ), but this finding was strongly influenced by three nonsurvivors with leukaemoid reactions. Excluding these patients from the WCC analysis, no significant difference was found between survivors and nonsurvivors ( $p = 0.413$ ).

When the CRP ratio of survivors and nonsurvivors was compared at different time points, significant differences were found at D4 ( $p = 0.015$ ), D5 ( $p = 0.002$ ), D6 ( $p = 0.002$ ) and D7 ( $p = 0.002$ ; fig. 2). At D4, the CRP ratio in survivors was 0.62 relative to the initial level ( $p < 0.001$ ), whereas, in nonsurvivors, it remained almost unchanged, at 0.98 ( $p = 0.441$ ). The AUC for the CRP ratio by D4 was 0.78 (95% CI 0.62–0.91), whereas the AUCs of WCC and body temperature by D4 were 0.52 (95% CI 0.34–0.71) and 0.48 (95% CI 0.28–0.69), respectively. The AUC of the CRP ratio by D4 was significantly greater than that of WCC and body temperature ( $p = 0.037$  and  $p = 0.031$ , respectively). A CRP ratio by D4 of  $> 0.6$  was a marker of poor

outcome, with a sensitivity of 0.92, a specificity of 0.59, a negative predictive value of 0.95 and a positive predictive value of 0.46 (positive likelihood ratio 2.24; negative likelihood ratio 0.13). In the multivariable analysis, only three variables, D4 CRP ratio (0.1 increment; AOR 1.401; 95% CI 1.004–1.957;  $p = 0.048$ ), age (1-yr increment; AOR 1.135; 95% CI 1.013–1.271;  $p = 0.029$ ) and D0 SOFA score (1-point increment; AOR 1.469; 95% CI 1.014–2.127;  $p = 0.042$ ), were independent predictors of death (model  $n = 47$ ; AUC = 0.91; goodness of fit = 0.932). By D4, both body temperature and WCC were not significantly associated with outcome and were excluded from the model.

At the end of antibiotic therapy, the CRP concentration of survivors was  $3.5 \pm 2.6$  mg·dL<sup>-1</sup>, whereas, in nonsurvivors, on the day of death, it was  $26.2 \pm 8.2$  mg·dL<sup>-1</sup> ( $p < 0.001$ ; fig. 3). Body temperature at the end of antibiotic therapy in survivors was similar to that in nonsurvivors on the day of death,  $37.1 \pm 0.9$  and  $37.3 \pm 0.9$  °C ( $p = 0.207$ ). Both survivors and nonsurvivors showed a significant decrease in body temperature ( $p < 0.001$  and  $p = 0.02$ , respectively). Finally, the WCC of survivors at the end of antibiotic therapy was  $9.8 \pm 3.2 \times 10^3$  cells·μL<sup>-1</sup>, whereas, in nonsurvivors, on the day of death, it was  $20.8 \pm 16.5 \times 10^3$  cells·μL<sup>-1</sup> ( $p = 0.034$ ).

#### CRP patterns of response to antibiotic therapy

VAP patients were retrospectively divided according to four patterns of CRP ratio progression during antibiotic therapy (fig. 1). Ten patients were classified as showing a fast response, 20 a slow response, nine nonresponse and eight a biphasic response. Time-dependent analysis of the CRP ratio of the four different patterns showed that these patterns of progression were significantly different ( $p < 0.001$ ). By D4, the CRP ratio was  $0.23 \pm 0.12$ ,  $0.79 \pm 0.33$ ,  $1.03 \pm 0.19$  and  $0.88 \pm 0.62$  in patients exhibiting a fast response, a slow response, nonresponse and a biphasic response pattern, respectively ( $p < 0.001$ ). Conversely, during the same time period, no significant difference between the different patterns was found in the progression of WCC and body temperature ( $p = 0.613$  and  $p = 0.369$ , respectively).

All patients with a CRP ratio pattern of fast and slow response survived, whereas those with a pattern of nonresponse and biphasic response exhibited overall mortality rates of 78 and 75%, respectively ( $p < 0.001$ ). Finally, there was no association between the reason for mechanical ventilation or the presence of previous infection and the pattern of CRP ratio response to therapy ( $p = 0.154$  and  $p = 0.431$ , respectively). At D0, acute respiratory distress syndrome (ARDS) criteria [23] were met by 15 (44%) survivors and 10 (77%) nonsurvivors ( $p = 0.044$ ). The frequency of ARDS according to the four patterns of CRP ratio response to antibiotics, fast response, slow response, nonresponse and biphasic response, was 60, 45, 67 and 50%, respectively ( $p = 0.702$ ).

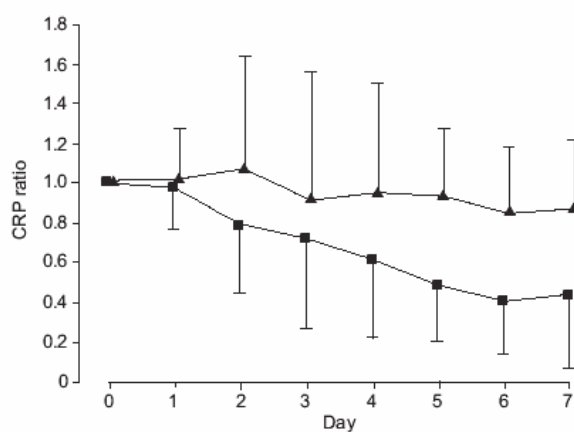
#### Adequacy of antibiotic therapy

Furthermore, the effect of the adequacy of initial antibiotic therapy on outcome, as well as on CRP changes over time, was assessed. The overall mortality rate was 18.4% in the 38 patients initially treated with adequate antibiotics and 66.7% in the nine patients with initially inadequate antibiotic therapy ( $p = 0.025$ ). The progression of CRP ratio according to

**TABLE 2** Characteristics of microorganisms isolated from the 47 ventilator-associated pneumonia patients and mortality rate according to adequacy/inadequacy of initial antibiotic therapy

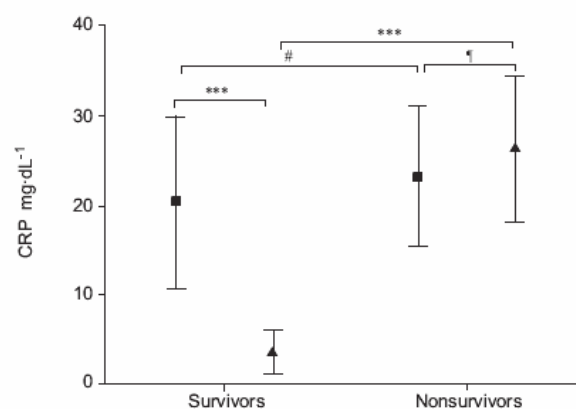
	Isolates n		Total	Mortality rate %	
	Adequate	Inadequate		Adequate	Inadequate
<b>Gram-negative organisms</b>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	3	31	23	66
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0	33	33	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	66	0	100
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	50	0	100
<i>Escherichia coli</i>	3	0	0	0	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	0	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	1	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	0	0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0	0	0	
<b>Gram-positive organisms</b>					
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0	0	
MSSA	7	0	0	0	0
MRSA	4	1	40	50	0
CN <i>Staphylococcus</i>	3	1	50	33	100

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CN: coagulase negative.



**FIGURE 2.** Time-dependent analysis of C-reactive protein (CRP) ratio during antibiotic therapy. Data are presented as mean  $\pm$  s.d. From day 0 (D0) to D7 of antibiotic therapy, the CRP ratio was significantly different between survivors (■) and nonsurvivors (▲;  $p=0.001$ ). At D4, the CRP ratio of survivors was 0.62, relative to the initial value ( $p<0.001$ ). Calculation of contrast coefficients at different time points showed significant differences at D4 ( $p=0.015$ ), D5 ( $p=0.002$ ), D6 ( $p=0.002$ ) and D7 ( $p=0.002$ ).

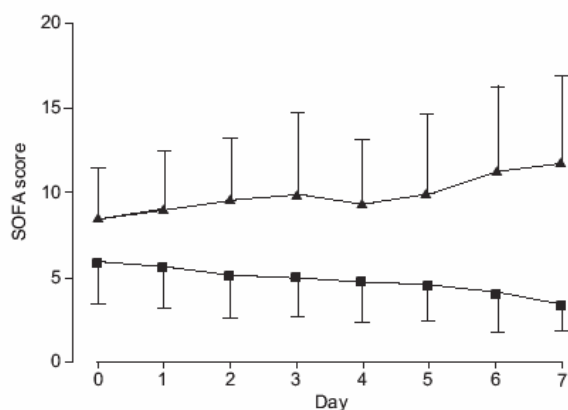
the adequacy of antibiotic therapy was compared from D0 to D7. Patients who initially received adequate antibiotics showed a marked CRP ratio decrease in comparison to those with initially inadequate therapy ( $p<0.001$ ). At D4, the CRP ratio of patients with adequate antibiotics was 0.6,



**FIGURE 3.** C-reactive protein (CRP) levels on the day of antibiotic prescription (■, day 0) and last day of antibiotic therapy or death (▲) in survivors and nonsurvivors. Data are presented as mean  $\pm$  s.d. #:  $p=0.342$ ; †:  $p=0.133$ ; \*\*\*:  $p<0.001$ .

whereas it remained well above 1.0 in patients on inadequate therapy.

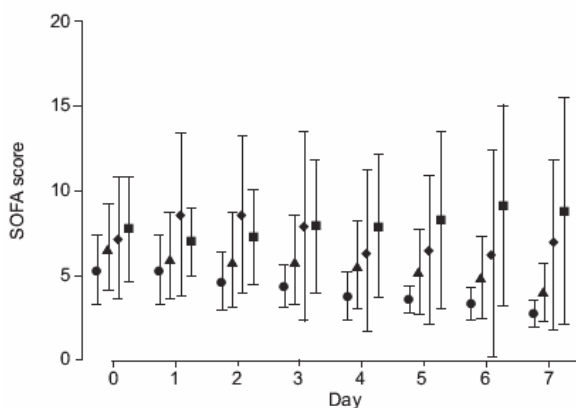
The influence of the adequacy of antibiotic therapy on CRP ratio pattern of response was also analysed. All 10 patients with a pattern of fast response received adequate therapy, as well as 85% of the patients with a slow response. Conversely, 44% of the patients showing a nonresponse pattern and 25% with a pattern of biphasic response received inadequate antibiotic therapy ( $p=0.09$ ).



**FIGURE 4.** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score between days 0 and 7 in survivors (■) and nonsurvivors (▲). Data are presented as mean ± SD.  $p < 0.001$ .

#### Correlation between outcome and CRP ratio patterns of response with clinical course

Clinical progression during antibiotic therapy was monitored with daily measurements of SOFA score and  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$ . The result of time-dependent analysis of  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$  from D0 to D7 of antibiotic therapy in survivors and nonsurvivors was not significantly different ( $p = 0.27$ ). Conversely, during the same period, SOFA score progression was significantly different ( $p < 0.001$ ). In survivors, the SOFA score decreased steadily from  $6 \pm 2.6$  at D0 to  $3.4 \pm 1.5$  at D7 ( $p < 0.001$ ), whereas, in nonsurvivors, it increased progressively from  $8.4 \pm 2.9$  to  $11.6 \pm 5.6$  ( $p = 0.1$ ; fig. 4).



**FIGURE 5.** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score between days 0 and 7 according to pattern of C-reactive protein ratio response to antibiotics (●: fast response; ▲: slow response; ◆: nonresponse; ■: biphasic response). Data are presented as mean ± SD. These four patterns of progression were significantly different from each other ( $p < 0.001$ ).

The SOFA score 3 days before VAP diagnosis was  $5.7 \pm 2.5$  in survivors and  $6.6 \pm 2.5$  in nonsurvivors ( $p = 0.369$ ), and, in addition, SOFA score changes between D3 and D0 were not significant in survivors and nonsurvivors ( $p = 0.824$  and  $p = 0.111$ , respectively).

The time-dependent analysis of  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$  for the four different CRP ratio patterns of response from D0 to D7 showed no significant differences between the different patterns ( $p = 0.94$ ). However, the time-dependent analysis of SOFA score for the four patterns (fig. 5) showed that these patterns of progression were significantly different ( $p < 0.001$ ). The SOFA scores of patients with the fast and slow CRP ratio patterns decreased from  $5.3 \pm 2.1$  and  $6.7 \pm 2.6$  at D0 to  $2.8 \pm 0.7$  and  $4.0 \pm 1.6$  at D7, respectively ( $p = 0.029$  and  $p = 0.001$ ). Conversely, the SOFA scores of the patients showing non-response and biphasic CRP ratio patterns remained almost unchanged, or increased even further, from  $7.1 \pm 3.7$  and  $7.8 \pm 3.1$  at D0 to  $7.0 \pm 4.6$  and  $9.2 \pm 7.3$  at D7, respectively ( $p = 0.715$  and  $p = 0.91$ ).

For each of the six organ systems included in the SOFA score, organ failure is defined as a score of  $\geq 3$  [17]. Patients with VAP had at least one organ failure at D0 since all were mechanically ventilated, *i.e.* had a respiratory system score of  $\geq 3$ . Patients with the fast response pattern exhibited less severe VAP, as only three (30%) showed additional organ failure. In contrast, in patients with the slow response pattern, 14 (70%) presented another organ failure ( $p = 0.037$ ). However, between D0 and D7, the SOFA score of patients with fast and slow response declined at a similar rate ( $p = 0.945$ ). At D7, organ failures were present in only three (30%) patients with the fast response pattern, whereas 13 (65%) with the slow response pattern had at least one ( $p = 0.048$ ). The duration of mechanical ventilation after antibiotic prescription was also analysed. Patients with a fast response were ventilated for  $4.6 \pm 1.3$  days, whereas those with a slow response remained ventilated for  $7.8 \pm 5.5$  days ( $p = 0.053$ ).

#### DISCUSSION

In the present study, the clinical resolution of VAP, assessed by serial measurements of CRP, body temperature and WCC, after institution of antibiotic therapy, was evaluated in order to identify, early in the clinical course, patients with good and bad outcome. Currently, the evaluation of VAP resolution relies on essentially the same criteria as used in the diagnosis [24]. However, some of these criteria, such as body temperature, WCC and  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$ , are influenced by a number of noninfectious factors [25]. Based on the present findings, daily CRP measurements could be used as a marker of VAP resolution, and might be of some help in the clinical decision-making process for the reassessment of patients that fail to improve.

PUGIN *et al.* [26] proposed the CPIS, which relied on a combination of clinical signs plus tracheal aspirate Gram stain and culture, for VAP diagnosis. The cut-off and weight of each variable included in the score were set empirically, and a CPIS of  $>6$  had a sensitivity of 0.93 for detecting VAP. However, the diagnostic accuracy of the CPIS has been successively challenged [27, 28].

In a multicentre study, LUNA *et al.* [8] studied the performance of serial CPIS measurements during VAP resolution. Time-dependent analysis showed that the CPIS of survivors was significantly lower at days 3 and 5 in comparison with nonsurvivors, but at day 7, no significant difference was found. Individual analysis of the CPIS components showed that only  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$  progression was significantly different at days 3 and 5, but not at the end of the first week of therapy.

The value of CRP level changes over time has not yet been systematically investigated in critically ill patients. However, in several papers, the authors systematically recognised that decreases in CRP levels precede clinical improvement, whereas, conversely, failure of CRP levels to fall suggests infectious complication or ineffective/inappropriate treatment [12, 13, 29–31]. To the present authors' knowledge, there are only two studies evaluating the role of serial CRP determinations in monitoring response to therapy in critically ill patients. The first showed that a decrease in CRP levels by  $\geq 0.25$  times from the previous day's level was a good marker of sepsis resolution [14]. The other found that a CRP concentration decrease of  $\geq 5$  mg·dL<sup>-1</sup> between admission and day 4 of antibiotic therapy was associated with clinical recovery [32].

Serial measurements of CRP, body temperature and WCC were performed in VAP patients from the day of antibiotic prescription, D0, to the day of death or the end of antibiotic therapy, dividing patients into survivors and nonsurvivors. It is important to realise that daily CRP measurements were performed not to predict outcome but to describe clinical course. From D0 to D7, CRP ratio showed a significant and steady decrease in survivors, whereas, in nonsurvivors, it remained elevated. In survivors, by D4, CRP ratio had decreased by almost 0.4. Comparisons of ROC curves showed that the prognostic performance of CRP ratio by D4 was significantly better than that of body temperature and WCC. These results could be explained, at least in part, by the influence of noninfectious factors on body temperature and WCC [33]. A CRP ratio by D4 of  $>0.6$  was associated with the diagnosis of nonresolving VAP. Additionally, multivariable logistic regression analysis showed that, among the variables studied, only CRP ratio by D4 was significantly and independently associated with outcome. The finding that serial measurements of both body temperature and WCC were poor predictors of VAP resolution has already been shown by LUNA *et al.* [8].

The evaluation of changes in clinical variables, such as SOFA score and  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$ , over time may be helpful in the assessment of the effect of different therapeutic interventions [31]. In the present study, it was not possible to reproduce the findings of LUNA *et al.* [8], as the time-dependent analysis of  $P_{a,O_2}/F_{i,O_2}$  from D0 to D7 did not discriminate between survivors and nonsurvivors. Conversely, a significant and steady decrease in SOFA score from D0 to D7 was found in survivors, whereas, in nonsurvivors, a progressive increase was observed. In this context, the correlation of CRP ratio with organ failure suggests that a decrease in CRP concentration, indicating resolution of the inflammatory process, was associated with a better outcome, whereas persistently elevated or increasing CRP levels, denoting ongoing inflammation, carried a poor prognosis.

Correlation of the CRP ratio patterns of response to antibiotics and outcome was also performed. It was found that the patterns of CRP ratio response were closely correlated with outcome. All patients with fast and slow response patterns survived, whereas the combined mortality rate of the patients showing the nonresponse and biphasic response patterns was 76.5%. The analysis was carried further in that the relation between CRP ratio patterns of response and the SOFA score was studied. Patients with a fast response pattern showed less severe VAP than those with a slow response, but the rate of organ failure improvement after antibiotic prescription was parallel. In contrast, patients showing nonresponse and biphasic response patterns exhibited more severe VAP, and their SOFA score remained unchanged or increased even further over time. Finally, it was shown that the individual pattern of CRP ratio response to antibiotics was not influenced by the reason for mechanical ventilation, the presence of ARDS at the time of VAP diagnosis or the presence of previous infection. Therefore, the individual pattern of CRP ratio response to antibiotics appeared to be a reflection of VAP clinical course independent of other possible confounders.

The impact of initially adequate antibiotic therapy on mortality has been demonstrated by several studies [8, 15, 16, 24]. In the present group of VAP patients, those with initially adequate antibiotic therapy exhibited a better outcome than did those with initially inadequate therapy. At D4, the CRP ratio of patients with adequate therapy showed a marked decrease, whereas, in patients with inadequate therapy, the CRP ratio remained elevated. The adequacy of the initial antibiotic therapy also had a marked influence on the CRP ratio patterns of response.

Some limitations of the present investigation should be noted. First, this was a cohort single-centre observational pilot study using variables collected daily at the bedside to evaluate VAP clinical course. The present study deals with a frequently asked question in the management of VAP patients after prescription of antibiotics, either improving or deteriorating, which, as yet, has not been fully addressed in the literature. As a result, the present results could not be compared with any other previously published study. Secondly, the distribution of the present VAP patients between early and late onset was somewhat unbalanced. Hence, some agents frequently isolated from early onset episodes, such as *Streptococcus pneumoniae*, were absent from among the microorganisms isolated from the present patients. Thirdly, a mixed group of medical and surgical VAP patients was examined. It is possible that other types of patient (*e.g.* solid organ transplant recipients, febrile neutropenic and those undergoing allogeneic stem cell transplantation), as well as infection (*e.g.* bloodstream infections and viral infections), may show different CRP concentration time courses. Finally, some possible CRP level confounders, such as acute myocardial infarction, were not systematically monitored. Although, myocardial necrosis and myocardial ischaemia are well-known stimuli for CRP production [34], its magnitude is not equivalent to that of the infection-mediated CRP response, in particular of bacterial origin [12, 34, 35]. Thus, the impact of unsuspected cardiovascular events in the present study would be negligible.

From the present study, it is concluded that daily C-reactive protein concentration measurement after prescription of antibiotic therapy is useful in the identification, as early as day 4, of ventilator-associated pneumonia patients with poor outcome, and performs better than the commonly used markers of infection, such as body temperature and white cell count. In addition, recognition of the pattern of C-reactive protein ratio response to therapy provides more information about individual clinical course, improving or worsening, as well as rate of improvement. Therefore, the present results suggest that, in ventilator-associated pneumonia patients with rapid C-reactive protein ratio decline, a shorter duration of antibiotic therapy could be equally effective, reducing the risks of emergence of resistant strains and costs. Conversely, in patients showing the patterns of nonresponse and biphasic response, an aggressive diagnostic and therapeutic approach should be attempted in order to prevent further clinical deterioration. If these findings are confirmed, the duration of antibiotic therapy could be individualised to each patient's clinical response.

#### REFERENCES

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639–644.
- Cook D. Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26: Suppl. 1, S31–S37.
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866–869.
- Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care · 4: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57: 366–371.
- Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371–1375.
- Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711–1725.
- Montravers P, Fagon JY, Chastre J, *et al.* Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 38–44.
- Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, *et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676–682.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, *et al.* Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452–1457.
- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351–1357.
- Povoa P, Coelho L, Almeida E, *et al.* C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101–108.
- Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235–243.
- Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodkinson HM, Pepys MB. Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257–266.
- Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602–605.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462–474.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, *et al.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800.
- Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 557S–564S.
- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, *et al.* Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231–240.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36.
- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285–1293.
- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–843.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818–824.
- Ferrer M, Ioanas M, Torres A. Evaluation of non-responding patients with ventilator-associated pneumonia. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Springer, 2002; pp. 365–375.
- Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108: 17S–25S.
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121–1129.
- Fabregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate *post-mortem* lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867–873.
- Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical

- ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173–179.
- 29** Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, *et al.* Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153–158.
- 30** Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498–504.
- 31** Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043–2049.
- 32** Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529–535.
- 33** Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053–2060.
- 34** Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812.
- 35** Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141–212.

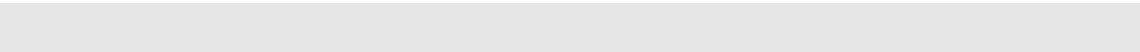
### 5.3 Bibliografia

1. Ewig S, Bauer T, Torres A: The pulmonary physician in critical care \* 4: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57: 366-71.
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
3. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R: Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3): 1-36.
4. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G: Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439-44.
5. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
6. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
7. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92.
8. Surveillance of nosocomial infections in intensive care units, HELICS implementation phase II, HELICS-ICU statistical report, 2000-2004: European Community, 2005 Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance.
9. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-40.
10. Cook D: Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1: S31-7.
11. Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-70.
12. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866-9.

13. Bonten MJ, Gaillard CA, Wouters EF, van Tiel FH, Stobberingh EE, van der Geest S: Problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a review. *Crit Care Med* 1994; 22: 1683-91.
14. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371-5.
15. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-30.
16. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1121-9.
17. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 505-11.
18. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
19. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C: Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173-9.
20. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H: Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-73.
21. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F: Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 1982-91.
22. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25.

23. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
24. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE: Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-7.
25. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C: Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 38-44.
26. Garrard CS, A'Court CD: The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108(2 Suppl): 17S-25S.
27. Pova P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 287-93.
28. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J: Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
29. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
30. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844): 515-8.
31. Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
32. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, Carlet J: Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2): S153-S158.
33. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W: Procalcitonin - a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11(Suppl 2): 51-4.

34. Luyt CE, Combes A, Bernard M, Fangio P, Trouillet JL, Ben Ayed S, Gibert C, Chastre J: Procalcitonin time course as a prognostic marker in ventilation-associated pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A604.
35. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
36. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB: Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257-66.
37. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH: C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-91.
38. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB: Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153-8.
39. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
40. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
41. Matson A, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 182-6.
42. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-35.
43. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
44. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Value of C-reactive protein in the follow-up of severe pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A859.

45. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: C-reactive protein as an early marker of ventilator-associated pneumonia resolution [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A658.
  46. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Importance of the adequacy of the initial antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A129.
  47. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Patterns of C-reactive protein response to antibiotics and ventilator-associated pneumonia evolution [abstract]. *Intensive Care Med* 2004; 30: S35.
- 

## Capítulo 6

# Monitorização diária da proteína C-reactiva como marcador da evolução clínica da Bacteriemia

### Resumo

Neste capítulo expomos o problema da bacteriemia adquirida na comunidade e nosocomial, primária e secundária, nas Unidades de Cuidados Intensivos assim como os critérios de diagnóstico desta situação clínica. Seguidamente abordamos o problema da duração da antibioterapia, das dificuldades de monitorização da resposta à terapêutica antibiótica e as limitações presentemente existentes para a realizar. A proteína C-reactiva devido às suas características biológicas apresenta potencialidades para ser um útil marcador de resposta à terapêutica. Fomos estudar o valor da monitorização diária da proteína C-reactiva como marcador da evolução clínica em doentes com bacteriemia em comparação com outros marcadores nomeadamente temperatura e contagem leucocitária em sobreviventes e falecidos.

## 6.1 Bacteriemia

### 6.1.1 Introdução

Bacteriemia significa presença de bactérias viáveis no sangue [1]. Pode ser classificada como primária, se a origem for desconhecida, ou secundária se existir um foco infeccioso. A bacteriemia secundária pode ser endógena, isto é provocada por bactérias presentes no hospedeiro, ou exógena. O espectro clínico da bacteriemia, quer adquirida na comunidade quer nosocomial, é muito variado podendo ser assintomática até ter uma apresentação inicial em choque séptico [1]. A incidência da bacteriemia, mais uma vez quer adquiridas na comunidade quer nosocomiais, nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) é de cerca de 2 a 20% [2-8] e tem como consequência o aumento do tempo de internamento na UCI e hospitalar [2, 9] assim como dos custos [2]. Apesar dos avanços na terapêutica antibiótica e nas medidas de suporte vital dos doentes críticos, a bacteriemia continua a estar associada a uma mortalidade muito elevada, 25 a 60% [3, 4, 9-12] em particular quando nosocomiais [11, 13]. O doente crítico apresenta um risco particularmente elevado de desenvolver bacteriemias nosocomiais uma vez que os seus mecanismos de defesa estão debilitados pela doença aguda de base, pela quebra das barreiras de protecção naturais em consequência da utilização de diversos procedimentos invasivos, de que são exemplo os cateteres venosos centrais, a linha arterial, o tubo traqueal, a algaliação, a utilização de drenos [3, 4, 9, 13, 14].

Os dados do HELICS, Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance, relativos ao período de 2000 a 2004, mostram para a bacteriemia adquirida na UCI, uma incidência a nível europeu de 3.1% nos doentes com mais de 2 dias de internamento e uma densidade de 3.9 casos por 1000 dias-doente [15]. Os números de Portugal são significativamente mais elevados mas parte destas diferenças são atribuíveis a diferenças no case-mix entre países. A incidência de bacteriemia adquirida nas nossas UCI foi de 9.9% com uma densidade de 5.3 casos por 1000 dias-doente [15]. O risco de desenvolver bacteriemia é maior na idade avançada, nos doentes com anemia ou com tempos de internamento mais prolongados [9]. A presença de cateter venoso central também constitui um factor de risco importante assim como o número de cateteres que um doente tem colocado [3, 14].

Por tudo isto, torna-se necessário implementar medidas de prevenção para melhorar este quadro. Muitos dos factores de risco identificados não são manipuláveis, contudo relativamente aos cateteres venosos centrais estão descritas diversas medidas que podem diminuir significativamente a bacteriemia relacionada com cateter [16]. A implementação de regras de colocação e manutenção de cateteres venosos centrais é um passo importante na diminuição da incidência da bacteriemia nosocomial.

### **6.1.2 Manifestações clínicas e diagnóstico de bacteriemia**

Tal como foi descrito no capítulo 4, o diagnóstico da bacteriemia também resulta da intersecção de 3 vectores, a resposta do hospedeiro à infecção (febre, leucocitose, etc.), disfunções orgânicas associadas e por último a identificação do agente etiológico [17]. No caso da bacteriemia o diagnóstico só pode ser feito na presença de hemoculturas positivas realizadas através de punção venosa directa com técnica asséptica [18, 19]. O diagnóstico definitivo necessita do isolamento de um agente patogénico com elevada virulência, como a *Pseudomonas aeruginosa*, numa hemocultura ou o isolamento de um agente patogénico pouco virulento, como por exemplo o *Staphylococcus* coagulase-negativo, em pelo menos 2 hemoculturas colhidas em momentos distintos e locais diferentes.

Clinicamente, os doentes com bacteriemia apresentam uma resposta à infecção que é indistinguível de qualquer outra infecção, o que torna o seu diagnóstico particularmente difícil. Enquanto não houver o resultado das hemoculturas, nomeadamente saber se positivaram e posteriormente qual o agente isolado, o diagnóstico é apenas de presunção. A maioria das vezes, isto significa um tempo de espera superior a 24 horas. As manifestações clínicas da infecção, isto é a presença do *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) [20],

não é particularmente útil porque a grande maioria dos doentes críticos, tanto os infectados como não infectados, apresentam SIRS como já tínhamos referido no Capítulo 4 [21-23]. Curiosamente, a presença de febre alta, uma contagem leucocitária normal e o doente encontrar-se eupneico está associado a bom prognóstico como se pode observar na Figura 6.1.

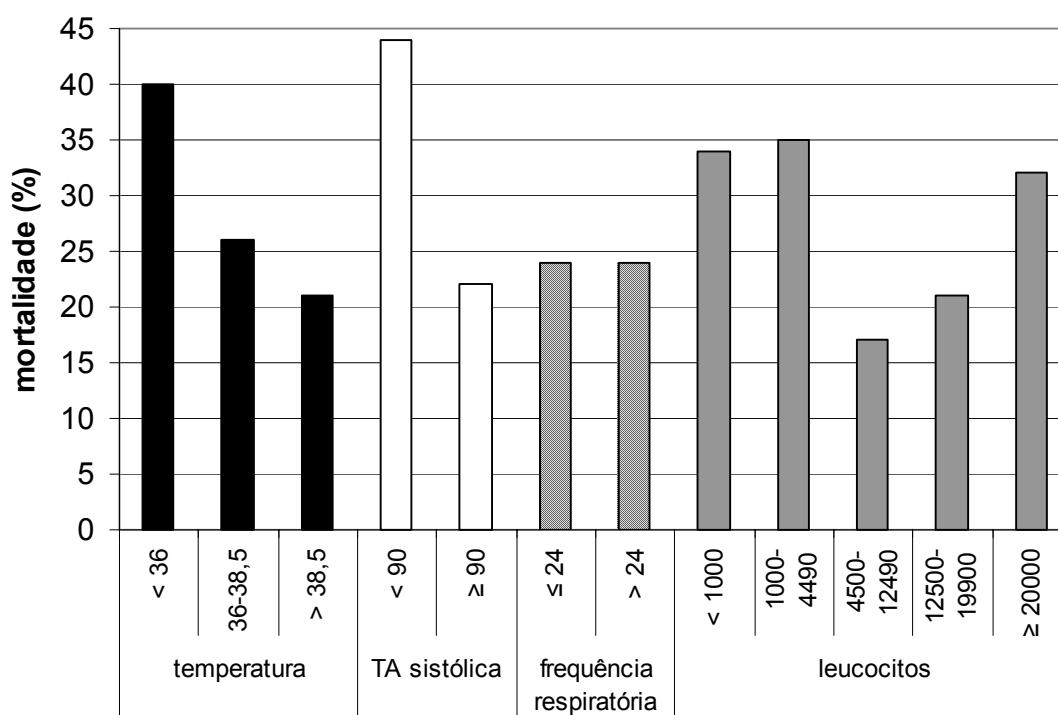


Figura 6.1 – Mortalidade em doentes com bacteriemia adquirida na comunidade e hospitalar em função da temperatura corporal (°C), tensão arterial (TA) sistólica (mmHg), frequência respiratória (ciclos/minuto) e contagem leucocitária (/mm<sup>3</sup>) no dia da colheita das hemoculturas positivas (adaptado de [13]).

Com o objectivo de melhorar a eficácia diagnóstica da presença de bacteriemia em doentes febris com infecções adquiridas na comunidade, foi testada a utilização de procalcitonina (PCT) e proteína C-reactiva (PCR) [24]. Dos 165 doentes incluídos no estudo, 22 (13%) apresentaram bacteriemia. Como se pode ver na Tabela 6.1 as concentrações séricas da PCT e PCR eram significativamente mais elevadas nos doentes com bacteriemia que nos doentes sem bacteriemia. As áreas abaixo da curva ROC (*receiver operating characteristic* – ROC) para a PCT e PCR foram de 0.83 e 0.68, respectivamente. O *cut-off* da PCT com maior eficácia diagnóstica para identificar doentes febris sem bacteriemia foi de < 0.4 ng/dL. Este trabalho apresenta algumas limitações dado a caracterização pouco definida do grupo de doentes sem bacteriemia onde estavam

incluídos quase de 20% de doentes sem doença infecciosa. Como já anteriormente foi referido nesta Tese, para se analisar a eficácia diagnóstica de um determinado parâmetro para infecção os doentes incluídos devem ser divididos em 3 grupos: a) os que têm infecção documentada, b) os que não têm infecção e não fizeram qualquer terapêutica antibiótica durante o internamento e c) os doentes com suspeita de infecção que recebem terapêutica antibiótica empírica pela forte presunção de infecção [25]. De acordo com J. L. Vincent este último grupo de doentes deve ser excluído da análise final [25]. A inclusão de todos os doentes constitui uma limitação pois os resultados não reflectem com segurança o valor discriminativo da variável em estudo no diagnóstico de infecção. Finalmente, como já observado noutras situações infecciosas [26-29], também alguns doentes com bacteriemia apresentavam PCT muito baixas e o *cut-off* identificado estava muito abaixo do valor proposto para diagnóstico de infecção, isto é 1 ng/mL [26]. Em contrapartida, todos os doentes com bacteriemia apresentavam concentrações séricas de PCR elevadas.

Tabela 6.1 – Valores da procalcitonina e proteína C-reactiva em doentes febris com bacteriemia e sem bacteriemia. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio padrão (domínio)

	bacteriemia (N = 22)	sem bacteriemia (N = 143)	p
PCT (ng/mL)	32.9 $\pm$ 82.9 (0.2 – 353)	2.6 $\pm$ 10.2 (0.05 – 87)	< 0.001
PCR (mg/dL)	21.7 $\pm$ 13.6 (7.4 – 56)	14.1 $\pm$ 11.4 (0.5 – 54.2)	0.007

PCT – procalcitonina; PCR – proteína C-reactiva

### 6.1.3 Avaliação da resposta clínica e duração da terapêutica antibiótica

A adequação da terapêutica antibiótica inicial constitui um dos factores determinantes no sucesso da terapêutica da bacteriemia [19], em conjunto com o controlo do foco, seja remoção de corpos estranhos ou drenagem de abscessos. A abordagem tradicional em doentes críticos com suspeita de infecção com ou sem bacteriemia, pois este resultado só se tem quando as hemoculturas positivarem, consiste na instituição de antibioterapia empírica de largo espectro. Num estudo prospectivo observacional, verificou-se que 30% dos doentes com bacteriemia recebiam terapêutica antimicrobiana inicial inadequada [4]. Como se pode ver na Figura 6.2, a mortalidade destes doentes era significativamente mais elevada que a dos doentes com terapêutica adequada, 61.9% versus 28.4%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). A percentagem de inadequação da terapêutica antimicrobiana dependia muito do agente isolado, variando desde valores muito elevados

para o enterococos resistente à vancomicina (100%) e para a *Candida* (95.1%), para valores intermédios no caso do estafilococos resistente à metilina (32.6%) e estafilococos coagulase negativo (21.6%) até valores mais baixos no caso da *Pseudomonas aeruginosa* (10%). Em contrapartida, observou-se que a implementação de uma correcta política de prescrição antibiótica conseguiu diminuir a mortalidade da bacteriemia de 64 para 19% [19, 30].

Por isso, a Infectious Diseases Society of America propõem a implementação de medidas para melhorar a qualidade do tratamento da bacteriemia com o objectivo de diminuir em 5% o número de casos com terapêutica antimicrobiana inadequada. Entre outras, saliento a necessidade de instituir terapêutica empírica de largo espectro com revisão da antibioterapia após a obtenção do padrão de susceptibilidade do(s) agente(s) isolado(s) [19].

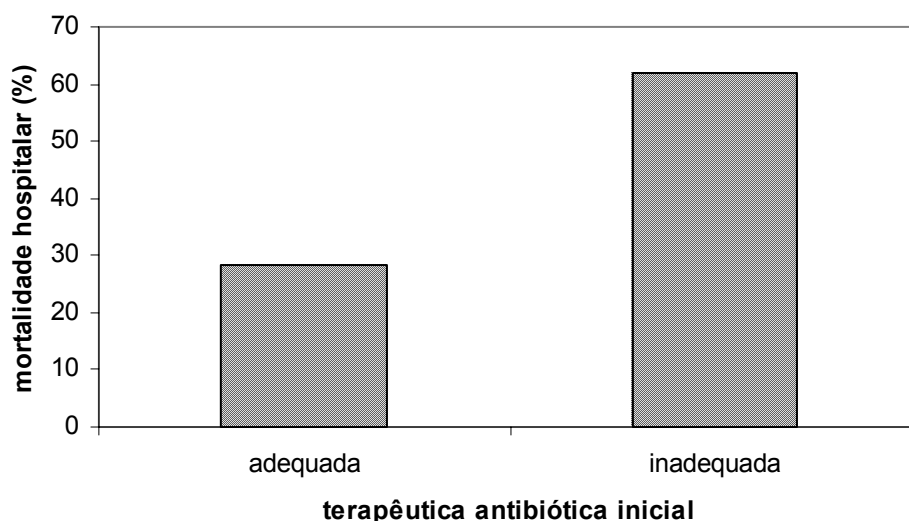


Figura 6.2 – Taxa de mortalidade hospitalar de acordo com a adequação da terapêutica antibiótica inicial ( $p < 0.001$ ) [4].

A duração óptima da terapêutica antimicrobiana das bacteriemias não se encontra definida nem padronizada. As UCI de diferentes países e mesmo diferentes UCI no mesmo país têm abordagens muito diversas, usando esquemas terapêuticos de curta, 4 a 7 dias, ou de longa duração, 10 a 14 dias, em regime de monoterapia ou esquemas com múltiplos antibióticos [31]. Por um lado, esquemas terapêuticos de curta duração poderão eventualmente não erradicar completamente os microrganismos com um risco acrescido de recorrência e de desenvolvimento de resistências. Por outro, antibioterapia prolongada também está associado à indução de resistências, em particular se os fármacos são usados

em doses sub-terapêuticas, potencializar o risco de infecções fúngicas, assim como aumentar o risco de toxicidade [31].

A avaliação da resposta da bacteriemia aos antibióticos baseia-se na monitorização dos mesmos critérios usados no diagnóstico, nomeadamente o desaparecimento das manifestações clínicas da sepsis e da melhoria das disfunções orgânicas eventualmente presentes. Contudo como já vimos (Figura 6.1), algumas das manifestações clássicas da sepsis, como a febre e leucocitose, estão frequentemente ausentes nos doentes com bacteriemia dificultando ainda mais a monitorização da resposta clínica.

Uma vez que a duração da terapêutica antibiótica da bacteriemia não está determinada, Corona *et al.* realizou um estudo prospectivo observacional em que estudaram o resultado da abordagem com monoterapia de curta duração (5 a 6 dias) excluindo doentes com endocardite e osteomielite [32]. Foram incluídas 102 bacteriemias, tanto as adquiridas na comunidade como as nosocomiais, quer hospitalares quer adquiridas na UCI, tendo monitorizado a resposta clínica, recorrência e prognóstico. Observaram boa evolução clínica em 72% dos doentes e uma mortalidade de atribuída à bacteriemia de 23.8%, o que é sobreponível aos valores publicados. Contudo, os autores relataram 6% de recorrências, todas em doentes com bacteriemias a agentes Gram negativo [32].

Em Neonatologia, existem alguns estudos em que se empregou a monitorização diária da PCR para estudar a resposta aos antibióticos da sepsis neonatal [33]. Nos doentes com insucesso terapêutico a PCR estava moderadamente elevada no dia do diagnóstico e apresentava tendência para aumentar ainda mais nos dias seguintes. Em contrapartida no caso do tratamento ser eficaz observava-se uma diminuição progressiva da PCR em menos de 4 dias. A subida da PCR para lá do 3º dia de terapêutica empírica deve alertar o médico para a eventualidade da presença de uma infecção fúngica ou tratamento ineficaz. Noutro estudo realizado em 176 recém nascidos com peso > 1500g, uma concentração sérica de PCR < 1.0 mg/dL 24 horas depois de iniciar a terapêutica antibiótica identificou correctamente 120 dos 121 recém nascidos como não necessitando de mais antibióticos [34]. Isto corresponde a um valor preditivo negativo de 99% (intervalo de confiança a 95%: 94.5% a 99.9%). Deste modo foi possível encurtar a duração da terapêutica antibiótica nos doentes com monitorização da PCR para 3.7 contra 5.5 dias em relação aos doentes não monitorizados. Noutro estudo com recém nascidos, em que se usou o mesmo *cut-off*, 1.0 mg/dL, foi possível suspender a antibioterapia às 48 horas em 38% dos doentes (162 de 425) [35]. Não se observou nenhuma recorrência nem readmissão na UCI nos 30 dias seguintes.

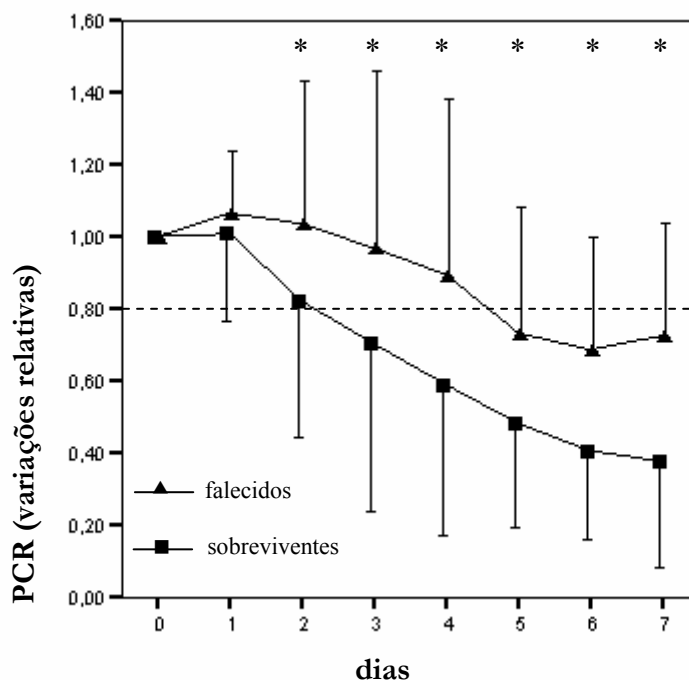


Figure 6.3 – A análise dependente do tempo das variações relativas da proteína C-reativa (PCR), expressas em média  $\pm$  desvio padrão, do dia 0 (D0) ao 7º dia (D7) de terapêutica antibiótica foi significativamente diferente comparando sobreviventes (■) e falecidos (▲) ( $p=0.001$ ). As variações relativas da PCR foram calculadas em relação à concentração inicial, isto é do D0. O cálculo dos coeficientes de contraste em cada dia mostrou diferenças estatisticamente significativas (\*  $p<0.05$ ) a partir do D2.

O objectivo do nosso estudo foi investigar se a monitorização diária da PCR podia ser útil como marcador da resposta clínica da bacteriemia aos antimicrobianos em comparação com os marcadores clássicos, isto é temperatura e contagem leucocitária. Estes resultados estão publicados sob a forma de artigo original (Artigo 6) no *Clinical Infectious Diseases* (factor de impacto – 5.393), órgão oficial da Infectious Diseases Society of America [36]. Uma vez que o artigo foi publicado como “Brief Report” vamos mostrar sob a forma de figura alguns dos resultados apresentados no manuscrito com o objectivo de complementar a informação. Em 44 doentes com bacteriemia observámos que se ao 4º dia de terapêutica antibiótica a PCR permanecia acima de 58% do valor inicial os doentes apresentavam mau prognóstico (sensibilidade 89%, especificidade 69%). Na figura 6.3 apresentamos a evolução durante a primeira semana de terapêutica antibiótica das variações relativas da PCR e na figura 6.4 as concentrações iniciais e finais da PCR nos sobreviventes e falecidos.

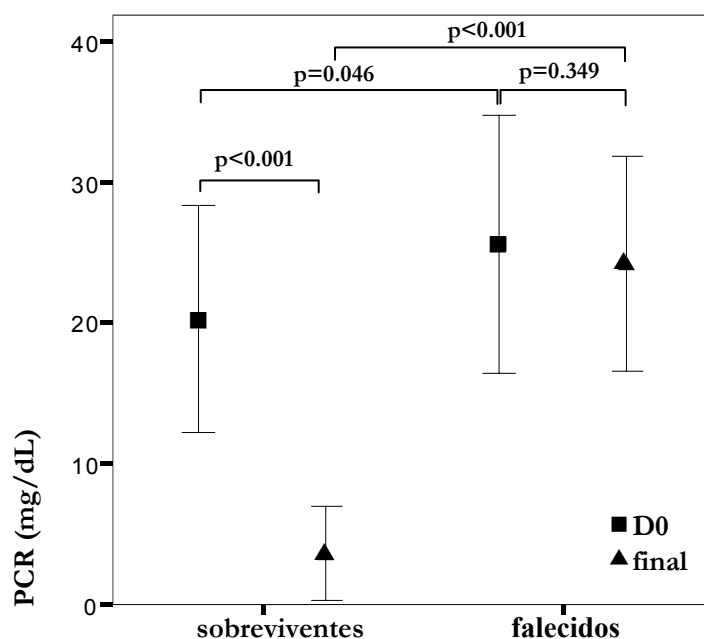


Figure 6.4 – Concentrações séricas da PCR (média  $\pm$  desvio padrão) do dia de instituição da terapêutica antibiótica (■ – D0) e do último dia de terapêutica ou morte (▲ – final) nos sobreviventes e falecidos, respectivamente.

Por análise multivariada, a PCR ao 4º dia de terapêutica estava, significativa e independentemente, associada ao prognóstico (por cada aumento de 10% do valor da PCR em relação à concentração inicial, adjusted odds ratio 1,28; intervalo de confiança a 95%: 1.02 a 1.61,  $p = 0.03$ ).

Posteriormente, os doentes foram divididos em quatro padrões evolutivos de acordo com os critérios de classificação apresentados no capítulo 5, padrão resposta rápida, padrão resposta lenta, padrão não resposta e padrão resposta bifásica. Todos os doentes que apresentaram o padrão resposta rápida e 86% dos que tiveram padrão resposta lenta sobreviveram. Em contrapartida, todos os doentes com padrão não resposta e 75% dos que apresentaram resposta bifásica faleceram. Da mesma forma que nos doentes com pneumonia associada ao ventilador, também fomos estudar a relação entre os padrões evolutivos da PCR e o quadro clínico avaliado com o *sequential organ failure assessment* (SOFA) score [37]. Igualmente nestes doentes encontramos uma boa correlação entre a evolução clínica, avaliada pelo SOFA, e os padrões de resposta da PCR. Assim, os doentes com padrões de resposta rápida e resposta lenta apresentavam uma diminuição significativa do SOFA, enquanto que nos doentes com os outros padrões observamos uma persistência ou mesmo um agravamento da disfunção orgânica.

O processo de revisão deste manuscrito foi particularmente rápido. O texto foi submetido a 3/1/2005 tendo sido aceite para publicação a 19/2/2005. Estes resultados foram também apresentados sob a forma de três abstracts que se encontram publicados nos Proceedings da 101<sup>th</sup> International Conference, American Thoracic Society 2005 [38-40].

## 6.2 Artigo 6

### BRIEF REPORT

# Pilot Study Evaluating C-Reactive Protein Levels in the Assessment of Response to Treatment of Severe Bloodstream Infection

Pedro Póvoa, Luís Coelho, Eduardo Almeida, Antero Fernandes, Rui Mealha, Pedro Moreira, and Henrique Sabino

Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

We evaluated the usefulness of monitoring daily C-reactive protein (CRP) levels after initiation of antimicrobial therapy in 44 patients with bloodstream infection. The ratio of the CRP level during therapy to the level at the start of antimicrobial therapy (CRP ratio) was measured. A CRP ratio of  $>0.58$  at day 4 of therapy was a marker of poor outcome (sensitivity, 0.89; specificity, 0.69). The recognition of a pattern of CRP-ratio response was useful in the prediction of individual clinical course.

The diagnosis of bloodstream infection (BSI) is based on a combination of clinical, hematological, and microbiological criteria. Some biochemical markers of sepsis, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin, have proven to be useful in BSI diagnosis [1, 2]. Presently, the response of BSI to treatment is evaluated by assessment of resolution of the same criteria used for diagnosis.

Several studies have shown that measurement of CRP is useful in the diagnosis of sepsis [3], although there are sparse data about the behavior of the CRP level in patients with sepsis after the initiation of antibiotic therapy [4]. Four different patterns of response of the CRP level to antibiotics, as well as the relationship of those patterns with prognosis, have been described elsewhere [4, 5]. The aim of our pilot study was to investigate whether daily measurements of CRP level could be useful in the assessment of BSI response to antimicrobials, as compared with commonly used markers of infection, such as body temperature and WBC count, to identify, early in the clinical course, patients with good and bad outcomes.

**Materials and methods.** The study was conducted in an 8-bed intensive care unit (ICU). All patients admitted to the ICU during a 14-month period ( $n = 260$ ) were potentially eligible for study. The hospital ethics committee approved the study design.

Patients were evaluated daily for evidence of BSI. If a patient had a clinical diagnosis of sepsis, samples for bacteriological cultures were collected—namely, 3 sets of blood samples [6]. After sample collection, all patients received empiric antimicrobial therapy. For the purposes of the time-dependent analysis, day 0 was defined as the day when empiric antimicrobial therapy was started.

A prospective cohort study design was used that segregated patients with positive blood culture results. BSIs were classified as community acquired or nosocomial, with the use of criteria described elsewhere [6]. Secondary BSI was defined as a bacteremic episode in a patient with a documented infection at another body site. CRP level, body temperature, WBC count, and the sequential organ failure assessment (SOFA) score were recorded daily from day 0 onward. Because of the biological properties of CRP [7], we also analyzed the relative variations in the CRP level by calculating the ratio of CRP level during therapy to the level at day 0 (hereafter, CRP ratio).

Patients were followed up until they completed antimicrobial therapy, reached clinical stability and were going to be discharged from the ICU, or died. The changes in CRP ratio, body temperature, WBC count, and SOFA score throughout the course of BSI were analyzed, and the results for survivors and nonsurvivors were compared.

Antimicrobial therapy was classified as adequate, as defined previously [6]. Patients were grouped on the basis of the patterns of CRP-ratio response to antimicrobials, as described elsewhere [5].

Continuous variables were expressed as mean value  $\pm$  SD. Comparisons between groups were performed with parametric or nonparametric tests for continuous variables, in accordance with the data distribution. The  $\chi^2$  test was used to perform comparisons for categorical variables. Time-dependent analysis of different variables was performed with general linear model univariate repeated-measures analysis. Receiver-operating characteristics (ROC) curves were plotted for CRP ratio, body temperature, and WBC count at days 2, 3, and 4.

To identify which variations in sepsis markers (specifically, CRP ratio, body temperature, and WBC count) at day 4 best predicted BSI outcome, a multivariable logistic regression model was built. To control for potential confounding factors,

Received 3 January 2005; accepted 19 February 2005; electronically published 27 April 2005.

Reprints or correspondence: Dr. Pedro Póvoa, Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Garcia de Orta, Av. Prof. Torrado da Silva, 2800-525 Almada, Portugal (povoap@netcabo.pt).  
*Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1855-7

© 2005 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.  
1058-4638/2005/4012-0024\$15.00

we included age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, SOFA score at day 0, and type of BSI (i.e., community-acquired or nosocomial; primary or secondary) in the initial model. A backward stepwise variable elimination was then performed, with  $P < .05$  as a requirement for acceptance. Survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method. Significance was accepted for  $P < .05$ .

**Results.** During the study period, 44 patients (29 men and 15 women; mean age  $\pm$  SD,  $61.6 \pm 14.4$  years) developed BSI. The ICU mortality rate was 40.9%; all deaths occurred while patients were still receiving antimicrobials. At day 0, the mean CRP level in survivors was lower than that in nonsurvivors ( $20.2 \pm 8.1$  mg/dL and  $25.6 \pm 9.1$  mg/dL, respectively;  $P = .046$ ), whereas both groups had a similar mean body temperature ( $38.6 \pm 0.9^\circ\text{C}$  and  $38.2 \pm 0.9^\circ\text{C}$ , respectively;  $P = .201$ ) and mean WBC count ( $13.5 \times 10^3 \pm 6 \times 10^3$  cells/mm<sup>3</sup> and  $12.6 \times 10^3 \pm 7 \times 10^3$  cells/mm<sup>3</sup>, respectively;  $P = .645$ ).

Time-dependent analysis of the CRP ratio from day 0 to day 7 showed a steady and significant decrease for survivors, whereas it remained almost unchanged for nonsurvivors ( $P = .025$ ). When we compared the CRP ratios for survivors and nonsurvivors at the different time points, we found significant differences, starting from day 2 onward ( $P < .05$ ). During the same period, body temperature and WBC count showed no significant differences ( $P = .14$  and  $P = .06$ , respectively). Mean CRP ratios, body temperatures, and WBC counts for survivors and nonsurvivors at days 2, 3, and 4 are presented in table 1. The values for area under the ROC curve showed that only the CRP ratio at day 4 had good discriminative power in prediction of poor outcome; it had significantly larger power

than did WBC count and body temperature ( $P = .04$  and  $P < .001$ , respectively).

A CRP ratio of  $>0.58$  at day 4 was a marker of poor outcome (sensitivity, 0.89; specificity, 0.69; positive likelihood ratio, 2.89; negative likelihood ratio, 0.16). In multivariable analysis, only CRP ratio at day 4 (0.1 increment of the initial level; adjusted odds ratio, 1.28; 95% CI, 1.02–1.61;  $P = .03$ ) was an independent predictor of death (model  $n = 44$ ;  $c$  statistic, 0.895; goodness of fit, 0.27). At the end of antimicrobial therapy, the mean CRP level in survivors was  $3.5 \pm 3.4$  mg/dL, whereas the level in nonsurvivors at death was  $24.2 \pm 7.7$  mg/dL ( $P < .001$ ).

The 44 patients with BSI were classified according to 4 patterns of CRP-ratio response to therapy: fast response (12 patients), slow response (14), nonresponse (10), and biphasic response (8). The time-dependent analysis of CRP ratio showed that these patterns of change were statistically different ( $P < .001$ ). During the same period, no significant differences were found for changes in WBC count and body temperature ( $P = .086$  and  $P = .145$ , respectively). All patients with a CRP ratio fast-response pattern and 86% of patients with a slow-response pattern survived, whereas all patients with a nonresponse pattern and 75% of patients with a biphasic-response pattern died ( $P < .001$ ).

The mortality rate was 25.8% among the 31 patients initially treated with adequate antimicrobial therapy and 76.9% among the 13 patients initially treated with inadequate therapy ( $P = .002$ ). Patients who initially received adequate therapy had a marked CRP-ratio decrease, compared with patients who initially received inadequate therapy ( $P < .001$ ).

The time-dependent analysis of the SOFA score from day 0

**Table 1. Comparison of measurement of C-reactive protein (CRP) level, body temperature, and WBC count for prediction of the clinical course of bloodstream infections.**

Clinical measurement and day of antimicrobial therapy	Mean value $\pm$ SD		P	AUC (95% CI)
	Survivors (n = 26)	Nonsurvivors (n = 18)		
CRP ratio <sup>a</sup>				
Day 2	0.82 $\pm$ 0.38	1.04 $\pm$ 0.4	.025	0.701 (0.538–0.863)
Day 3	0.7 $\pm$ 0.47	0.97 $\pm$ 0.49	.012	0.741 (0.588–0.895)
Day 4	0.59 $\pm$ 0.42	0.89 $\pm$ 0.49	.03	0.769 (0.624–0.915)
Body temperature, $^\circ\text{C}$				
Day 2	37.9 $\pm$ 0.7	37.9 $\pm$ 0.9	.518	0.565 (0.388–0.742)
Day 3	37.9 $\pm$ 0.8	37.6 $\pm$ 0.9	.365	0.413 (0.239–0.588)
Day 4	37.9 $\pm$ 0.9	37.4 $\pm$ 1.1	.141	0.355 (0.176–0.533)
WBC count, $\times 10^3$ cells/mm <sup>3</sup>				
Day 2	12 $\pm$ 5.2	13.4 $\pm$ 6	.432	0.584 (0.397–0.771)
Day 3	11 $\pm$ 4.7	12.5 $\pm$ 6.3	.41	0.572 (0.388–0.756)
Day 4	11.5 $\pm$ 4.3	13 $\pm$ 6.5	.436	0.546 (0.353–0.738)

**NOTE.** For the purposes of the time-dependent analysis, day 0 was defined as the day when empiric antimicrobial therapy was started. AUC, area under the receiver-operating characteristics curve.

<sup>a</sup> Ratio of the CRP level during therapy to the level at day 0.

to day 7 demonstrated significantly different results for survivors and nonsurvivors ( $P < .001$ ). For survivors, we observed a steady decrease in the mean SOFA score, from  $6.1 \pm 2.9$  at day 0 to  $3.9 \pm 2.2$  at day 7 ( $P = .002$ ), whereas, for nonsurvivors, the mean SOFA score increased from  $8.3 \pm 2.2$  to  $9.9 \pm 5.5$  ( $P = .588$ ). The time-dependent analysis of the mean SOFA scores from day 0 to day 7 for the groups of patients with the 4 different CRP-ratio patterns of response also showed significant differences ( $P = .001$ ).

**Discussion.** In the present study, we evaluated clinical resolution of severe BSI using serial measurements of CRP level, body temperature, and WBC count after initiation of antimicrobial therapy to identify, early in the clinical course, patients with good and bad outcomes. Currently, the evaluation of BSI resolution relies on basically the same criteria used in the diagnosis of BSI, in particular systemic inflammatory response syndrome criteria [8]. However, these criteria are influenced by several noninfectious factors [9, 10]. For ventilator-associated pneumonia, 2 studies have been published recently that evaluate the response to antimicrobial therapy by monitoring changes over time in procalcitonin [11] and CRP [5] levels.

The aim of daily CRP measurement was to describe the clinical course of BSI, not to predict outcome. From day 0 to day 7, the CRP ratio showed a significant and steady decrease in survivors, whereas in nonsurvivors it remained elevated. A CRP ratio of  $>0.58$  at day 4 was associated with a nonresolving BSI. Additionally, CRP ratio at day 4 was the only variable significantly and independently associated with the outcome.

In our study, survivors showed a significant and steady decrease in SOFA scores, whereas a progressive increase in SOFA scores was observed for nonsurvivors. The correlation of CRP ratio with SOFA score [12] suggests that a decrease in CRP concentration, indicating resolution of the inflammatory process, is associated with organ failure improvement and a better outcome, whereas persistently elevated or increasing CRP levels, possibly denoting ongoing inflammation, is associated with further deterioration and carries a poor prognosis.

We found that the patterns of CRP-ratio response to antimicrobial therapy were closely correlated with outcome. The individual pattern of CRP-ratio response appeared to be a reflection of the clinical course of BSI. In a previous study by our group involving patients who had ventilator-associated pneumonia, we identified a similar association between CRP-ratio patterns of response with outcomes and SOFA scores [5].

Some limitations of our investigation should be noted. This was a single-center observational cohort study. Our results were not validated with a new data set. The criteria for performance of blood cultures were not standardized. We could not compare our results with those of any other previously published study, because, to our knowledge, this topic has never been fully ad-

ressed. On the other hand, some strengths of our work should be noted. This is the first study to investigate the usefulness of daily measurement of the CRP level, a sepsis marker, in predicting the clinical course for patients with BSI. In addition, we identified 4 different patterns of CRP-ratio response associated with different clinical courses and outcomes. As a result, we speculate that for patients with BSI whose CRP ratios show a fast-response pattern, a short course of antimicrobial therapy could be effective. In contrast, for patients with BSI whose CRP ratios show nonresponse and biphasic-response patterns, a thorough investigation and review of antimicrobial therapy could prevent the dismal outcomes for these groups.

In summary, daily measurement of the CRP level after initiation of antimicrobial therapy is useful in the identification of nonresolving BSI as early as day 4, and the CRP level is a better predictor of outcome than are body temperature and WBC count. In addition, the identification of the pattern of CRP-ratio response adds more information about the individual clinical course, as well as the rate of improvement.

### Acknowledgments

*Potential conflicts of interest.* All authors: no conflicts.

### References

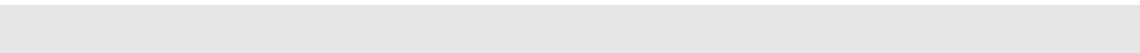
- Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35:156–61.
- Bell K, Wattie M, Byth K, et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31:629–36.
- Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101–8.
- Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235–43.
- Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution—pilot study. *Eur Respir J* (in press).
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–55.
- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351–7.
- Corona A, Bertolini G, Ricotta AM, Wilson AP, Singer M. Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:849–52.
- Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108:175–255.
- Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62:2053–60.
- Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:48–53.
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043–9.

### 6.3 Bibliografia

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: 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.
2. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.
3. Warren DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ: Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1329-35.
4. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J: Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1): 617-24.
6. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F: Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-95.
7. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ: A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1421-8.
8. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92.
9. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ: Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002; 30: 2462-7.
10. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM: Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 684-93.

11. Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, Prats G: Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-8.
12. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL: Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004; 32: 992-7.
13. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV: Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-60.
14. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR: Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 340-7.
15. Surveillance of nosocomial infections in intensive care units, HELICS implementation phase II, HELICS-ICU statistical report, 2000-2004: European Community, 2005 Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance.
16. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad, II, Randolph A, Weinstein RA: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10): 1-29.
17. Vincent JL, Mercan D: Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1170-1.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
19. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Jr., Sweet RL, Wenzel RP: Quality standard for the treatment of bacteremia. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 428-30.
20. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
21. Yentis SM, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-5.

22. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ, Jr., Faist E, Reinhart K: Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-7.
23. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, Kirschner P, Novotny J, Ganser A, Hertenstein B: Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 643-51.
24. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B: Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 156-61.
25. The problem of sepsis. An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4.
26. Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
27. Luyt CE, Combes A, Bernard M, Fangio P, Trouillet JL, Ben Ayed S, Gibert C, Chastre J: Procalcitonin time course as a prognostic marker in ventilation-associated pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A604.
28. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W: Procalcitonin - a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11(Suppl 2): 51-4.
29. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohoun C, Carlet J: Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2): S153-S158.
30. Setia U, Gross PA: Bacteremia in a community hospital: spectrum and mortality. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1698-1701.
31. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM, Wilson AP, Singer M: Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 849-52.
32. Corona A, Wilson AP, Grassi M, Singer M: Prospective audit of bacteraemia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 809-17.

33. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH: C-reactive protein (CRP) response patterns in neonatal septicaemia. *Apmis* 1999; 107: 593-600.
  34. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F: C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997; 99: 216-21.
  35. Philip AG, Mills PC: Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery [abstract]. *Pediatrics* 2000; 106: E4.
  36. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1855-7.
  37. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
  38. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: C-Reactive protein as an early marker of bloodstream infections resolution [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A41.
  39. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Importance of the adequacy of the initial antibiotic therapy in bloodstream infections [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A154.
  40. Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H: Patterns of C-reactive protein response to antibiotic therapy in bloodstream infections [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A157.
- 

## Capítulo 7

### Discussão, conclusões e direcções para trabalhos futuros

#### Resumo

Neste capítulo fazemos a discussão global e integrada dos nossos resultados apresentando as principais conclusões dos nossos trabalhos, salientando a potencialidade do emprego da monitorização diária da proteína C-reactiva como marcador da infecção em Medicina Intensiva. De seguida expomos e discutimos algumas das possibilidades de desenvolvimentos futuros deste trabalho.

#### 7.1 Discussão

Esta tese abordou diversos aspectos da infecção e sepsis em Medicina Intensiva, nomeadamente, a vigilância do aparecimento de uma infecção, o seu diagnóstico e a monitorização da resposta clínica à terapêutica antibiótica. Esta investigação foi motivada pelo facto da infecção e sepsis continuarem a ser um grave problema, em particular nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), dada a morbilidade e mortalidade associadas assim como o aumento de custos que lhe estão associados [1, 2]. Por este motivo, tem havido larga investigação com o intuito de se conseguir fazer um diagnóstico da infecção, isto é identificação do agente microbiano, mais rápido e seguro mas ainda sem grandes resultados práticos [3-5].

Em alternativa têm sido estudados diversos marcadores os quais em regra integram a resposta do hospedeiro à infecção. Estes deveriam ser capazes de identificar os doentes com infecção, idealmente antes de se desencadear a sepsis, avaliar a gravidade do quadro clínico e o prognóstico, monitorizar a resposta da infecção à antibioterapia identificando os doentes refractários à terapêutica e, finalmente, nos doentes sem infecção, o marcador deveria manter níveis séricos baixos ou mesmo indetectáveis [3]. Este conceito é totalmente distinto da utilização de um determinado mediador como factor de risco de infecção, uma vez que desta forma, apenas estamos a identificar doentes com risco acrescido para desenvolver uma infecção não havendo informação acerca de quando essa infecção terá lugar nem sobre a eventual resposta à terapêutica antibiótica.

Muitos mediadores da sepsis, como a proteína C-reactiva (PCR), a procalcitonina, a interleucina 6 e a interleucina 8 só para mencionar alguns, têm sido estudados como

potenciais marcadores de infecção com resultados muito díspares [3] e por vezes contraditórios em termos do seu valor no diagnóstico e monitorização da resposta à terapêutica antibiótica [6, 7]. A principal causa destes achados resulta das diferentes metodologias empregues para a análise dos resultados em particular na forma de classificação e divisão dos doentes em diferentes grupos. Por este motivo, e com o intuito de uniformizar a metodologia de análise dos trabalhos de investigação para avaliar a eficácia diagnóstica de diferentes marcadores para a infecção e sepsis, um painel de peritos da European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) propôs que os doentes deveriam ser divididos em três grupos [8]: a) doentes com infecção documentada, b) doentes sem infecção, isto é, doentes cujos exames microbiológicos eventualmente realizados foram sempre negativos e que além disso durante o internamento na UCI não receberam qualquer terapêutica antibiótica e c) por um terceiro grupo constituído por doentes com elevada suspeição de infecção mas nos quais não foi possível realizar isolamento bacteriológico e que por isso receberam terapêutica antibiótica empírica. De acordo com estes peritos, o último grupo de doentes deve ser excluído da análise final para se conseguir a comparabilidade e reprodutibilidade dos resultados entre diferentes trabalhos.

A utilização dos critérios da Conferência de Consensos da American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) para definir a presença ou ausência de sepsis, não de infecção, assim como dividir os doentes em diferentes subgrupos de acordo com gravidade crescente [9], teve como consequência o aparecimento de estudos com resultados díspares e mesmo contraditórios e, além disso, tornou estes trabalhos de difícil senão mesmo impossível comparação [10-14]. Este facto é, em larga medida, consequência da elevada sensibilidade e fraca especificidade para a infecção que os quatro critérios de diagnóstico que compõem a *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) apresentam. Por este motivo, quase todos os doentes admitidos numa UCI apresentem SIRS durante a sua evolução, independentemente de estarem ou não infectados [15]. Além disso, muitos factores não infecciosos presentes nas UCI podem influenciar, tanto com elevação como com diminuição, cada um dos critérios integrantes do SIRS [6, 15-18]. Consequentemente, é frequente encontrar nas UCI SIRS sem infecção assim como também não é raro haver infecção, por vezes grave, sem SIRS [19-21]. Em suma, a classificação dos doentes de acordo com os critérios da Conferência de Consensos da ACCP/SCCM no lugar da metodologia proposta pela ESICM, isto é a presença de infecção documentada versus não infecção e ausência de prescrição de antibióticos, tem necessariamente de originar diferentes resultados e conclusões. Um marcador de infecção

deve ter a capacidade de distinguir entre a presença e ausência de infecção. O emprego dos critérios da Conferência de Consensos isoladamente para classificar os doentes poderá estar apenas a avaliar diferentes graus de gravidade e disfunção orgânica e não a eficácia diagnóstica para a infecção desse mesmo marcador [15, 22].

Na escolha de um marcador é também importante conhecer bem a sua biologia e em que medida pode ser influenciado por outros factores não infecciosos nomeadamente farmacológicos. Os marcadores clássicos de infecção, isto é a contagem leucocitária e a temperatura corporal, podem ser alterados por diversos factores não infecciosos de todos conhecidos o que constitui uma limitação importante [6, 18, 23]. Recentemente, nos doentes com pneumonia associada ao ventilador (PAV) foi proposta a utilização do *clinical pulmonary infection score* (CPIS) [24, 25] para monitorizar a resposta à terapêutica antibiótica. Dos critérios integrantes do score, apenas a relação pressão parcial de oxigénio do sangue arterial com a fracção de oxigénio do ar inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) se revelou eficaz [24]. No entanto, a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  não é um marcador infeccioso mas antes de oxigenação, pelo que é influenciado por muitos outros factores nomeadamente ventilatórios, como o  $\text{FiO}_2$ , a pressão positiva tele-expiratória (*positive end-expiratory pressure* – PEEP), o posicionamento do doente, só para citar alguns [26, 27]. Por isso, não é de estranhar que outros grupos que estudaram a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  em doentes com PAV não tivessem encontrado diferenças entre sobreviventes e falecidos, provavelmente porque a estratégia ventilatória aplicada foi diferente [28, 29].

Como vimos no capítulo 2, a concentração sérica da PCR depende apenas da intensidade do estímulo e da velocidade da síntese, não sendo influenciada por nenhum factor ou tratamento, farmacológico ou outro, a não ser que este tenha influência directa sobre o estímulo desencadeante [6, 30-32], o que a torna um marcador de infecção com grande potencial.

Para terminar importa saber se a determinação diária de um marcador traz algum benefício ao doente. Num estudo clássico realizado numa enfermaria de geriatria, comparou-se a mortalidade dos doentes num período de 3 meses em que a PCR foi monitorizada diariamente em todos os doentes com um igual período precedente sem monitorização, envolvendo 144 e 187 doentes, respectivamente. Apesar das taxas de mortalidade não serem fornecidas no manuscrito os autores observaram uma menor mortalidade no período em que a PCR foi monitorizada diariamente não tendo contudo essa diferença atingido significado estatístico [33].

## 7.2 Conclusões

As principais contribuições desta tese são resumidas seguidamente:

**Capítulo 2** faz uma revisão da infecção e sepsis. Um dos mediadores responsáveis pela resposta sistémica do hospedeiro é a PCR, sendo feita uma descrição exaustiva das suas propriedades e biologia. Em face destas propriedades equacionam-se as potencialidades da PCR como um marcador da infecção na UCI.

**Capítulo 3** aborda o problema do diagnóstico da infecção em particular no doente crítico. Neste capítulo, estudou-se o valor de uma determinação única de PCR no diagnóstico de infecção em comparação com os marcadores clássicos, isto é a temperatura corporal e a contagem leucocitária. Concomitantemente, foi feita a mesma análise no subgrupo de doentes com PAV. Verificou-se que a PCR é um bom marcador de infecção e além disso melhor que a temperatura e contagem leucocitária. A combinação da PCR com a temperatura aumentava a especificidade para o diagnóstico de infecção. Finalmente no subgrupo de doentes com PAV obtiveram-se resultados semelhantes.

**Capítulo 4** apresenta o primeiro trabalho em que se fez uma análise dependente do tempo da monitorização diária da PCR em comparação com os marcadores clássicos, com o objectivo de estudar o seu comportamento antes do diagnóstico da infecção, ou seja, como sentinela da infecção. Verificou-se que a monitorização diária da PCR assim como a identificação dos seus padrões de evolução ao longo do tempo eram muito úteis na identificação de doentes que iriam desenvolver infecção e sepsis.

**Capítulo 5** trata da monitorização da resposta à terapêutica antibiótica em doentes com PAV através da determinação diária da PCR, em comparação com os marcadores clássicos. Este trabalho original mostrou que a monitorização diária da PCR permitiu identificar, ao 4º dia de tratamento, os doentes com mau prognóstico. Além disso, a identificação do padrão de resposta acrescentava informação suplementar acerca da resposta individual de cada doente, melhoria versus agravamento, assim como a velocidade dessa resposta.

**Capítulo 6**, tal como o anterior, é também um primeiro trabalho em que se estudou o papel da monitorização diária da PCR na avaliação da resposta aos antimicrobianos, neste caso em doentes com bacteriemia. Tal como com a PAV, nos doentes com bacteremia a PCR identificava ao 4º dia de terapêutica os doentes com má resposta aos antimicrobianos e com mau prognóstico. De igual modo, a identificação dos padrões de resposta da PCR mostrou grande utilidade.

Em resumo, estes resultados mostram que a PCR pode ser um marcador de infecção com uma característica única que se pode denominar *transversalidade*, uma vez que tem utilidade ao longo de todo o internamento na UCI, quer na presença quer na ausência de infecção, e que em conjunto com a restante avaliação clínica e laboratorial pode ser de extrema utilidade. Uma vez que os doentes internados nas UCI apresentam as mesmas doenças que os restantes doentes admitidos no hospital apenas com maior gravidade poder-se-á extrapolar que a PCR também é potencialmente um bom marcador de infecção nestes doentes o que lhe confere uma outra característica que se pode denominar de *universalidade*.

## **7.3 Direcções para futura investigação**

### **7.3.1 Distinção entre colonização e infecção**

A distinção entre colonização e infecção após o isolamento de um agente microbiano é um problema muito frequente em meio hospitalar. A monitorização diária da PCR e a identificação do seu padrão evolutivo são potencialmente úteis na correcta interpretação de um isolamento, colonização, isto é sem resposta sistémica associada, e infecção, ou seja com presença de resposta sistémica do hospedeiro.

### **7.3.2 Adequação da duração da terapêutica antibiótica à resposta clínica**

Presentemente, a duração recomendada da terapêutica antimicrobiana para diferentes infecções não resulta de dados de ensaios controlados e randomizados. Por outro lado, num trabalho recente realizado em doentes com PAV em que se comparou 8 versus 15 dias de terapêutica antibiótica [34], verificou-se que ambas durações eram igualmente eficazes. No entanto, parece razoável que a duração da terapêutica antibiótica deva ser adequada à velocidade da resposta clínica do hospedeiro após a instituição da antibioterapia. A monitorização diária da PCR e em particular a identificação dos padrões

de resposta poderão servir para ajustar a duração da terapêutica antibiótica à resposta clínica. Deste modo, poder-se-á especular que doentes com padrão de resposta rápida poderão suspender a antibioterapia mais precocemente, enquanto que os doentes com padrão de resposta lenta beneficiarão de uma terapêutica mais prolongada. Consequentemente, haveria potencialmente um menor consumo de antibióticos, com óbvias vantagens em termos de emergência de resistências, toxicidade e finalmente redução dos custos.

### **7.3.3 Modificação do mau prognóstico nas situações de padrão não resposta ou padrão resposta bifásica**

Os nossos trabalhos [28, 35] permitiram reconhecer, em doentes com PAV e bacteriemia, 2 padrões de resposta da PCR, não resposta e resposta bifásica, com muito mau prognóstico. Os doentes com estes padrões de resposta deveriam ser submetidos a uma investigação diagnóstica agressiva e eventual ajuste da antibioterapia com objectivo de modificar o mau prognóstico que lhes está associado.

### **7.3.4 Distinção entre causas infecciosas e não infecciosas da exacerbação aguda da bronquite crónica**

Um problema muito frequente na Urgência é estabelecer a causa da exacerbação aguda da bronquite crónica. Frequentemente, a radiografia do tórax é pouco conclusiva uma vez que estes doentes apresentam alterações radiológicas por vezes graves. A determinação da PCR e a sua posterior monitorização poderia ser um instrumento útil na distinção entre as causas infecciosas e não infecciosas destas descompensações. Deste modo a utilização dos antibióticos poderia ser mais racional, com conseqüente diminuição da toxicidade e dos custos.

### 7.3 Bibliografia

1. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
3. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ, Jr., Faist E, Reinhart K: Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-7.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
5. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J: Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S466-S494.
6. Povoia P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
7. Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
8. The problem of sepsis. An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [see comments]. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
10. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-8.
11. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K: Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1814-8.

12. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J: Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-8.
13. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
14. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1737-41.
15. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4.
16. Greisman LA, Mackowiak PA: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 241-5.
17. Adnet F, Borron SW, Vicaud E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ: Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997; 112: 466-71.
18. Abramson N, Melton B: Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053-60.
19. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
20. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1: S64-74.
21. Vincent JL, Mercan D: Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1170-1.
22. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
23. Cunha BA, Shea KW: Fever in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 185-209.

24. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
25. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
26. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2118-24.
27. Pova P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 287-93.
28. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
29. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J: Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
30. Pepys MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-7.
31. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
32. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-7.
33. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodkinson HM, Pepys MB: Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257-66.
34. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama* 2003; 290: 2588-98.

35. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1855-7.