

## Caracterização da resposta a testes cutâneos de hipersensibilidade tardia em pacientes internados na UTI

*Characterization of the response to the delayed hypersensitivity skin tests in ICU patients.*

Elcio Tarkieltaub<sup>1</sup>, Daniel N Forte<sup>2</sup>, Wilma C N Forte<sup>3</sup>

### Resumo

Infecções hospitalares estão entre as principais complicações associadas a óbito em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Entretanto, existem poucas ferramentas validadas em UTI para tentar caracterizar o risco de tais complicações.

**Objetivo:** Caracterizar a resposta a testes cutâneos de hipersensibilidade tardia no momento da admissão de pacientes em UTI, relacionando-a ao desenvolvimento de infecção hospitalar.

**Pacientes e métodos:** Foram analisadas as respostas dos testes cutâneos (pápulas formadas) para quatro antígenos: PPD, candidina, tricofitina e estreptoquinase em 78 pacientes, à admissão em UTI. Os pacientes foram divididos em três grupos: A) sem infecção na admissão e durante a internação; B) sem infecção na admissão e que desenvolveram infecção durante a internação; C) infecção diagnosticada na admissão. Foram ainda divididos em: eutróficos, obesos e desnutridos.

**Resultados:** Tanto pacientes que desenvolveram infecção na UTI (24 pacientes) quanto aqueles que já apresentavam infecção à admissão (15 pacientes) apresentaram menor positividade dos testes ao PPD (1,75 e 0,53mm) e à candidina (1,45 e 1,06mm), quando comparados a 34 pacientes que não desenvolveram infecção (4,97 para PPD e 4,74mm para candidina) ( $p < 0,05$ ). Observou-se ainda que os 40 desnutridos apresentaram menor positividade à candidina (1,91mm) quando comparados aos 21 eutróficos (3,17mm) ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Observamos que pacientes com diagnóstico de infecção à internação em UTI e os que evoluíram para infecção na UTI apresentaram uma menor resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia ao PPD e à candidina. Acreditamos que a aplicação dos testes cutâneos possa ser uma ferramenta útil na avaliação de risco de infecção hospitalar em UTI.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):232-236* Testes cutâneos, hipersensibilidade tardia, infecção hospitalar, Unidade de Terapia Intensiva.

### Abstract

The hospital infections are among the major complications associated with death in the Intensive Care Unit (ICU). However, there are few validated tools in the ICU to try to characterize the risk of such complications.

**Objective:** To characterize the response to skin tests for delayed hypersensitivity at the time of admission of patients in the ICU and its relation to the development of nosocomial infection.

**Patients and Methods:** We analyzed the responses of skin tests (papules formed) to four antigens: PPD, candidina, trichophytin and streptokinase in 78 patients at the ICU admission. Patients were divided into three groups: A) no infection at admission and during hospitalization; B) without infection on admission and who developed infections during hospitalization; C) infection diagnosed on admission. Patients were further divided into: normal weight, obese and malnourished.

**Results:** The patients that developed infections in the ICU (24 patients) and those that already had infection on admission (15 patients) had lower positivity to PPD (1.75 and 0.53mm) and candidina tests (1.45 and 1.06mm), when they were compared to 34 patients without infection (4.97 for PPD and 4.74mm for candidina) ( $p < 0.05$ ). It was also observed that the 40 malnourished patients had lower positivity for candidina (1.91 mm) when they were compared to 21 normal-weight (3,17mm) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We found that patients with a diagnosis of infection at admission in the ICU and who progressed to infection in the ICU had a lower response to skin tests for delayed hypersensitivity to PPD and candidina. We believe that the application of skin tests may be a useful tool in assessing risk of nosocomial infection in ICU.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):232-236* Skin tests, Delayed hypersensitivity, nosocomial infection, Intensive Care Unit.

1. Médico chefe da UTI de adulto do Hospital Municipal Prof. Dr. Alípio Corrêa Netto.
2. Médico da UTI da Disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da UTI do Hospital Sírio Libanês.
3. Profa. Adjunta e Coordenadora da Disciplina de Imunologia do Depto de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Dissertação de Mestrado apresentada por Elcio Tarkieltaub à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, com bolsa CAPES.

Artigo submetido em 03.12.2009, aceito em 08.02.2010.

### Introdução

A imunidade celular pode ser avaliada através de vários exames: leucograma, testes cutâneos de leitura tardia, quantificação de linfócitos T (células CD3+), subpopulações CD4+ e CD8+, quantificação de citocinas, linfoproliferação a mitógenos<sup>1</sup>.

A reação de hipersensibilidade tardia ou tipo IV consiste em processos sequenciais de reconhecimento, ativação, inflamação e resolução do processo desencadeante<sup>3</sup>. É mediada por linfócitos T citotóxicos, T auxiliares tipo 1, seus produtos solúveis e células apresentadoras, desenvolvem-

do-se após 48 a 72 horas. Os testes cutâneos de leitura tardia representam a resposta de hipersensibilidade tardia. A administração intradérmica dos antígenos PPD, candidina, tricofitina e estreptoquinase implica na proliferação de linfócitos timo dependentes (T) em indivíduos imunocompetentes, que tiveram contato prévio com tais antígenos. Nessas condições há síntese de IL-2 e proliferação de linfócitos T, resultando na formação de pápula, a qual pode ser mensurada 2 ou 3 dias após a administração, mostrando a atuação das células envolvidas nessa resposta<sup>1</sup>. Vários trabalhos demonstraram que pacientes apresentaram-se anérgicos durante quadros de infecção hospitalar<sup>2-4</sup>, diferentes infecções<sup>5-7</sup>, desnutridos e hipoalbuminemia<sup>8-10</sup>.

O objetivo do presente estudo foi caracterizar a resposta imunológica celular através de testes cutâneos de hipersensibilidade tardia por inoculação de quatro antígenos intradérmicos em pacientes com e sem infecção, desnutridos e eutróficos, no momento da internação na Unidade de Terapia Intensiva.

## Pacientes e métodos

O estudo foi conduzido na UTI do Hospital Municipal Prof. Dr. Alípio Corrêa Netto, após aprovação pelo Comitê de Ética do hospital. Os pacientes foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo próprio paciente ou por seu representante legal. Para a administração dos antígenos e leitura dos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia utilizou-se o protocolo da Santa Casa de São Paulo, onde foi feito também o treinamento da técnica. Setenta e oito pacientes admitidos em UTI foram submetidos nas primeiras doze horas de internação à inoculação de quatro antígenos: PPD, candidina, tricofitina e estreptoquinase. Os antígenos foram inoculados simultaneamente no antebraço esquerdo dos pacientes, com intervalo de seis centímetros entre os mesmos. Foram utilizadas quatro seringas do tipo "insulina" para cada paciente, na quantidade de 0,1 mL de cada antígeno, de forma intradérmica, sendo realizado a leitura após setenta e duas horas, mensurando-se o tamanho da pápula em milímetros.

Os seguintes dados foram também avaliados: idade, gênero, tempo de internação na UTI, motivo de internação na UTI, comorbidades, APACHE II, Escala de Coma de Glasgow, dosagem de ferro, ferritina e avaliação clínica nutricional.

Os pacientes foram classificados em três grupos: A) sem infecção na admissão ou durante a internação; B) sem infecção na admissão que desenvolveram infecção durante a internação; C) infecção diagnosticada na admissão. Após avaliação clínica nutricional realizada com a supervisão do serviço de nutrição e dietética do hospital, os pacientes foram subdivididos em outros três grupos: X) eutróficos; Y) obesos; Z) desnutridos.

Foi considerado como critério de infecção hospitalar, a infecção que ocorresse 48 horas após a internação, em pacientes sem sintomatologia clínica e/ou laboratorial no momento da admissão<sup>11</sup>. Os pacientes foram observados durante todo o período de internação, que variou de 4 a 17 dias.

A análise estatística foi realizada através do teste *t* de Student quando apresentassem distribuição normal, e os valores foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Dos 78 pacientes estudados, 39 foram classificados no grupo A (sem infecção na admissão ou durante a internação); 24 no grupo B (sem infecção na admissão que desenvolveram infecção durante a internação) e 15 no grupo C (infecção diagnosticada na admissão). Quanto às caracte-

rísticas nutricionais, 40 pacientes apresentavam-se eutróficos (grupo X), 16 obesos (grupo Y) e 21 desnutridos (grupo Z). As demais características dos pacientes divididos pelos grupos encontram-se na tabela 1. Os grupos apresentavam diferenças significativas em relação ao APACHE II (grupo A= 8,38, grupo B=16,91, grupo C= 16,06;  $p < 0,05$ ). O tempo médio de internação na UTI foi de 8,8 dias.

**Tabela 1** - Médias das idades, das avaliações bioquímicas e dos índices prognósticos observados nos três grupos estudados: A) doentes sem infecção; B) doentes que desenvolveram infecção hospitalar; C) doentes com infecção prévia à internação.

Grupo	A (n = 39)	B (n = 24)	C (n = 15)
Idade (anos)	54,51	42,29	38,66
Ferro (µg/dL)	57,03	51,75	43,88
Ferritina (ng/mL)	292,01	449,83	643,56
Apache II	8,38	16,91*	16,06*
Glasgow	13,97	8,58	13,26

Teste *t* de Student

\* significativo para  $p < 0,05$

A tabela 2 mostra as médias aritméticas das pápulas, em milímetros, da resposta ao PPD, à candidina, à tricofitina e à estreptoquinase nos três grupos estudados. O PPD e a candidina apresentaram valores significativamente menores nos grupos B e C quando comparados aos do grupo A.

**Tabela 2** - Médias aritméticas dos diâmetros das pápulas observadas nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia dos três grupos estudados: A) doentes sem infecção, B) doentes que desenvolveram infecção hospitalar, C) doentes com infecção prévia à internação.

Grupo	A	B	C
PPD (mm)	4,97	1,75	0,53
Candidina (mm)	4,74	1,45	1,06
Tricofitina (mm)	1,69	1,16	1,06
Estreptoquinase (mm)	2,00	1,54	0,00

Na tabela 3 encontra-se a comparação da resposta aos testes cutâneos entre os três grupos: observa-se que os grupos B e C apresentaram uma menor positividade à candidina e ao PPD, estatisticamente significativa, quando comparados aos pacientes do grupo A. Os resultados da estreptoquinase para o grupo C mostraram diminuição estatisticamente significativa quando comparados ao grupo A.

A avaliação clínico-nutricional em relação à resposta aos testes cutâneos (tabela 4), mostra que os doentes do grupo Z (desnutridos) mostraram uma menor positividade, estatisticamente significativa, quando comparados aos dos grupos X (eutróficos) e Y (obesos).

**Tabela 3** - Comparação das médias aritméticas dos diâmetros das pápulas observadas nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia entre os três grupos estudados: A) doentes sem infecção, B) doentes que desenvolveram infecção hospitalar, C) doentes com infecção prévia à internação.

PPD		
Comparação entre os grupos	X	p
A-B	2,083	0,042*
A-C	2,980	0,005*
B-C	1,268	0,213

Estreptoquinase		
Comparação entre os grupos	X	p
A-B	0,464	0,644
A-C	2,047	0,046*
B-C	1,532	0,134

*t de Student*

X valor obtido na comparação entre os grupos

\* significativo para  $p < 0,05$

Candidina		
Comparação entre os grupos	X	p
A-B	3,169	0,002*
A-C	3,201	0,003*
B-C	0,395	0,696

Tricofitina		
Comparação entre os grupos	X	p
A-B	0,574	0,569
A-C	0,558	0,580
B-C	0,095	0,925

**Tabela 4** - Comparação entre o grau nutricional e os resultados dos testes cutâneos entre os três os grupos de doentes estudados: X) eutróficos, Y) obesos, Z) desnutridos.

PPD		
Diferença entre os grupos	X	p
X-Y	0,314	0,755
X-Z	1,140	0,259
Y-Z	0,766	0,451

Estreptoquinase		
Diferença entre os grupos	X	p
X-Y	1,085	0,283
X-Z	0,580	0,566
Y-Z	0,701	0,701

*t de Student*

X valor obtido na comparação entre os grupos

\* significativo para  $p < 0,05$

Candidina		
Diferença entre os grupos	X	p
X-Y	1,907	0,062
X-Z	2,020	0,048*
Y-Z	3,174	0,004*

Tricofitina		
Diferença entre os grupos	X	p
X-Y	0,610	0,952
X-Z	1,146	0,163
Y-Z	1,146	0,263

A prevalência das doenças observadas nos diferentes grupos estão descritas a seguir. No grupo A (39 pacientes sem infecção à internação em UTI e que não evoluíram para infecção hospitalar) observou-se: infarto agudo de miocárdio (46%); pós-operatório de craniotomia (16%); pós-operatório de laparotomia (13%); insuficiência coronária (8%); arritmia cardíaca (5%); choque hipovolêmico (3%), choque cardiogênico (3%), acidente vascular cerebral (3%) e pós-operatório de cirurgia vascular (3%). O grupo B (24 pacientes sem infecção à internação em UTI e que evoluíram para infecção hospitalar) verificou-se: pós-operatório de craniotomia (46%); trauma crânioencefálico (17%); coma anóxico (13%); insuficiência respiratória (8%); acidente vascular cerebral (4%); insuficiência hepática (4%); insuficiência renal (4%); e intoxicação exógena (4%). O grupo C (15 pacientes com infecção desde a admissão à UTI) apresentou: pós-operatório de laparotomia (40%); insuficiência respiratória (27%); pós-operatório de toracotomia (13%); politraumatismo (13%) e pós-operatório de craniotomia (7%).

## Discussão

No presente trabalho foram analisados os testes cutâneos de hipersensibilidade tardia nos pacientes internados em UTI, por ser um procedimento de baixo custo, seguro e de fácil reprodutibilidade. Foi realizada a inoculação de quatro antígenos tendo em vista as diferentes respostas a diferentes antígenos<sup>12</sup>. A administração foi através de via intradérmica, pois esta é eficaz para essa análise<sup>13</sup>.

Os pacientes que evoluíram para infecção hospitalar e os que já apresentavam infecção à admissão na UTI apresentaram uma menor positividade à candidina e ao PPD, sugerindo uma diminuição da imunidade celular nos pacientes estudados. Os testes cutâneos de leitura tardia indicam resposta de hipersensibilidade tardia. A administração intradérmica dos antígenos PPD, candidina, tricofitina e estreptoquinase implica na proliferação de linfócitos timo dependentes (T) em indivíduos imunocompetentes e que tiveram contato prévio com tais antígenos. Nessas condições há síntese de IL-2 e proliferação de linfócitos T, resultando

na formação de pápula, a qual pode ser mensurada 2 ou 3 dias após a administração. A formação da pápula indica a positividade do teste, mostrando a atuação das células envolvidas nessa resposta<sup>1</sup>. Não houve diferença entre os grupos estudados para tricofitina e estreptoquinase. É possível que houvesse uma menor sensibilização prévia para estas substâncias nos pacientes estudados, pois em nosso meio, a sensibilização por *Candida* e BCG é mais frequente quando comparada à tricofitina e estreptoquinase.

Vários estudos têm demonstrado alterações da resposta imunológica em pacientes que evoluem para infecção hospitalar. Assim, pesquisas em pacientes com traumas graves, sepse, choque, traumatismo crânio-encefálico e doenças que evoluem com disfunção orgânica grave, ou seja, com casuística semelhante à nossa, observaram resposta imunológica celular diminuída, demonstrada através de contagem de linfócitos T, células CD4/CD8 positivas<sup>3,4,5</sup> e por alterações de quantificação de citocinas séricas<sup>14,15</sup>. A diminuição da imunidade celular também foi observada em pacientes com quadros neurológicos que evoluíram para infecção hospitalar: pesquisadores relatam a diminuição da imunidade celular, da atividade de linfócitos T, aumento da proporção de células T supressoras e diminuição da resposta proliferativa a mitógenos<sup>16-21</sup>. Alguns medicamentos utilizados na UTI também podem alterar a resposta imunológica, como glicocorticóides, catecolaminas, benzodiazepínicos<sup>22</sup>, midazolam e propofol<sup>23</sup>, embora este não tenha sido o objetivo do presente estudo.

Os testes cutâneos para candidina apresentaram menor positividade significativa em doentes com desnutrição. A literatura descreve alterações da imunidade na desnutrição<sup>3,5,10,11,24</sup>, fato que também pode propiciar a infecção hospitalar.

Os doentes com maiores índices prognósticos APACHE II foram mais propensos ao desenvolvimento de infecção hospitalar ou já apresentavam processos infecciosos à internação. A relação entre o índice prognóstico APACHE II elevado e o aumento da letalidade foram relatados por vários autores<sup>25-29</sup>.

A maior facilidade de execução, o custo de testes cutâneos e os resultados observados no presente trabalho são um incentivo para a identificação precoce de pacientes com maior risco de desenvolverem infecção hospitalar, na tentativa da prevenção de tal processo infeccioso.

## Conclusão

Concluimos que os testes cutâneos candidina e PPD apresentaram menor positividade em doentes que evoluíram para infecção hospitalar ou que apresentavam infecção prévia à admissão em UTI. Concluimos ainda que a resposta à candidina foi significativamente menor nos doentes que apresentavam desnutrição quando internados em UTI.

Acreditamos que a análise dos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia para candidina e PPD possa ser uma ferramenta promissora, de fácil realização e útil como indicador de maior suscetibilidade à infecção hospitalar para pacientes internados em UTI. Mais estudos são necessários nesta área, tendo em vista a importância da infecção hospitalar em UTI.

## Referências

1. Forte WCN. Imunidade e tipos de resposta imunológica. Em: Forte WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 17-33.
2. Brown R, Bancewicz J, Hamid J, Tillotson G, Ward C, Irving M. Delayed hypersensitivity skin testing does not influence the management of surgical patients. *Ann Surg* 1982; 196:672-6.
3. Forte WCN, Mimica I, Latini ICMD, Zanotto A, Forte AC, Rahal F. Resposta imunológica na infecção hospitalar. *J Bras Med* 1991; 61:52-6.
4. Cheadle WG, Mercer-Jones M, Heinzelmann M, Polk Jr HC. Sepsis and septic complications in the surgical patient: who is at risk? *Shock* 1996; 6:6-9.
5. Bay ML, Mahuad RD, Urizar LA, Morini JC, Bottassol OA. Impaired in vitro T-cell responses in patients with community acquired pneumonia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7:62-4.
6. Tas M, Leezenberg JA, Drexhage HA. Beneficial effects of the thymic hormone preparation thymostimulin in patients with defects in cell-mediated immunity and chronic purulent rhinosinusitis. A double blind cross-over trial on improvements in monocyte polarization and clinical effects. *Clin Exp Immunol* 1990; 80:304-13.
7. Tanaka H, Koba H, Honma S, Sugaya F, Abe S. Relationships between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur Resp J* 1996;9:669-72.
8. Revhaug A, Giercksky KE. Preoperative cutaneous hypersensitivity reaction related to postoperative complications following elective surgery. *Acta Chir Scand* 1984; 50:279-83.
9. Hirsch S, Obaldia N, Petermann M, Rojo P, Barrientos C, Iturriaga H, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991; 7:35-7.
10. Anderson CF, Wochos DN. The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:181-4.
11. Mimica I. Incidência de infecções hospitalares no Hospital Central da Santa Casa de São Paulo. *Arq Méd Hosp Fac Ciênc Méd Santa Casa São Paulo* 1982; 2:2-3.
12. Wright PW, Crutcher JE, Holiday DB. Selection of skin test antigens to evaluate PPD anergy. *J Fam Pract* 2005; 41:59-64.
13. Martínez-Marcos FJ, Lopez-Cortes LF, Pachón J, Alarcon A, Cordero E, Viciano P. Comparison of two methods for the assessment of delayed-type hypersensitivity skin responses in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1330-4.
14. Abraham E, Freitas AA. Haemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 1989; 142:899-906.
15. Abraham E, Chang YH. Haemorrhage-induced alterations in function and cytokine production of T cells and T cell subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:497-502.
16. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, MacDermott JP, Hein L, Frey L, Wagner Jr FC. Suppression of cellular immune activity following severe head trauma. *J Neurotrauma* 1990; 7:77-87.
17. Hoyt DB, Ozkan AN, Hansbrough JF, Marshall L, vanBerkum-Clark M. Head injury an immunological deficit in T-cell activation. *J Trauma* 1990; 30:759-66.
18. Miller CH, Quattrocchi KB, Frank EH, Issel BW, Wagner Jr FC. Humoral and cellular immunity following severe head injury: review and current investigations. *Neurol Res* 1991;13:117-24.
19. Meert KL, Long M, Kaplan J, Sarnaik AP. Alterations in immune function following head injury in children. *Crit Care Med* 1995; 23:822-8.
20. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg* 2001; 94:706-11.
21. Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC Jr, DeNardo SJ, DeNardo GL, et al. Cell-mediated immunity in severely head-injured patients: the role of suppressor lymphocytes and serum factor. *J Neurosurg* 1992; 77:694-9.
22. Taupin V, Jayais P, Descamps-Latcha B. Benzodiazepine anesthesia in humans modulates the interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 responses of blood monocytes. *J Neuroimmunol* 1991; 35:13-9.
23. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998; 86:1289-93.
24. Gorse GJ, Messner RL, Stephens ND. Association of malnutrition with nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10:194-203.
25. Chiavone PA. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. *São Paulo Med J* 2003; 121:53-7.
26. Bueno-Cavanillas A, Rodrigues-Contreras R, Lopez-Luque A, Delgado-Rodriguez M, Galves-Vargas R. Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive Care Med* 1991; 17:336-9.

27. Vincent JL, Bittari OJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicholas-Chanoin MH, *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; 274:639-44.
28. Stountenbeek CP, Van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection in multiple trauma patients. Intensive Care Med 1984; 10:185-92.
29. Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M, Bradley S, *et al.* A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. Crit Care Med 1985; 3:472-6.

Correspondência:  
Wilma Carvalho Neves Forte  
Rua Cesário Motta Jr. 112  
Depto de Ciências Patológicas  
Disciplina de Imunologia  
01221-020 - São Paulo - SP  
Fone: OXX-11-2176.7311  
E-mail: wilmanevesforte@yahoo.com.br