

## Avaliação pré-operatória dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago<sup>1</sup>

Richard R. Gurski<sup>2</sup>, Carlos Cauduro Schirmer<sup>2</sup>,  
André Ricardo Pereira da Rosa<sup>3</sup>, Wellington G. dos Santos<sup>2</sup>,  
Cleber D. Kruehl<sup>2</sup>, Loreno Brentano<sup>2</sup>

*OBJETIVO:* Os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e a linfocitometria têm sido usados para determinação do estado imunológico de pacientes com câncer, relacionando suas alterações à piora do estado nutricional. O objetivo desse estudo foi avaliar o estado imunológico dos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, determinando-se um perfil imunológico.

*PACIENTES E MÉTODOS:* Foram estudados 45 pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (casos) e 90 pacientes com outras doenças cirúrgicas (controles) através dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria.

*RESULTADOS:* A comparação entre os grupos em relação à perda de peso demonstrou que o grupo dos casos era estatisticamente mais desnutrido que os controles ( $P = 0.001$ ). Nenhum dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada utilizados (candidina, varidase, tricofitina e tuberculina) apresentou diferença estatisticamente significativa ( $P = NS$ ) quando se compararam os dois grupos. Houve diferença estatística ( $P = 0.002$ ) em relação à linfocitometria, com diminuição significativa da contagem de linfócitos nos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago.

*CONCLUSÕES:* Os autores concluem que os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada foram de pouca utilidade para diferenciar o estado imunológico pré-operatório em ambos grupos estudados. Por outro lado, a linfocitometria demonstrou ser um bom método de avaliação da imunidade celular em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, podendo ser utilizado como mais um teste para caracterizar desnutrição nesse grupo de pacientes.

*Unitermos:* Avaliação nutricional imunológica, desnutrição, avaliação pré-operatória.

### **Preoperative assessment of delayed hypersensitivity skin tests and lymphocyte count in patients with epidermoid esophageal carcinoma**

*OBJECTIVE:* Cutaneous tests for delayed hypersensitivity have been used for differentiating preoperative immunologic status so as to determine nutritional

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e no Curso de Pós-Graduação em Medicina: Mestrado em Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Grupo de Esôfago e Estômago, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Richard R. Gurski, Rua Edmundo Gardolinski, 115/04, CEP 90480-130 - Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/fax: +55-51-332-1352 / 330-8783.

<sup>4</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

performance. The aim of this study was to evaluate the immunologic status of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus.

**PATIENTS AND METHODS:** Delayed hypersensitivity and lymphocytometry were preoperatively assessed in 45 patients with squamous cell carcinoma (cases) and 90 patients with common surgical diseases (controls).

**RESULTS:** Comparison of weight loss between the two groups showed that the case group was significantly more malnourished than the controls ( $P = 0.001$ ). None of the cutaneous tests used (candidin, varidase, tricoftin, and tuberculin) showed statistical significance ( $P = NS$ ) when the two groups were compared. There was statistical difference ( $P = 0.002$ ) in lymphocytometry with a significant decrease of lymphocyte counts in the control group.

**CONCLUSIONS:** The authors conclude that the cutaneous tests for delayed hypersensitivity were of little application for differentiating preoperative immunologic status to determine nutritional performance, while lymphocytometry seems to be a reliable test to evaluate cellular immunity in patients with squamous cell carcinoma. Lymphocytometry may be used as an additional test to assess malnutrition in these patients.

**Key-words:** Immunologic nutritional assessment, undernutrition, preoperative evaluation.

---

Revista HCPA 1998;18(2):181-7

## Introdução

A importância da avaliação nutricional nos resultados do tratamento de pacientes cirúrgicos está fartamente documentada, especialmente nos portadores de neoplasia (1,2). Nos pacientes hospitalizados, as alterações no estado nutricional são notadas com mais frequência e precocidade (3,4).

Os pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (CEE) podem apresentar graves alterações no estado nutricional, não só devido a fatores produzidos pelo próprio tumor (fator de necrose tumoral, que interfere no metabolismo normal e diminui o apetite) (5-8), mas também pela obstrução ao trânsito normal dos alimentos (fator obstrutivo) (1,9). Daí a importância da avaliação nutricional pré-operatória a fim de diagnosticar os pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações (4,10-14).

Existem dois componentes na avaliação do estado nutricional. O primeiro é a análise da composição corporal e a determinação da massa de componentes corporais, tais como a proteína corporal total e a gordura corporal total. O segundo componente é o desempenho fisiológico, definido pelas mudanças nas funções celulares e or-

gânicas (15).

A diminuição da resposta imunológica está associada à desnutrição e a um pior prognóstico de pacientes cirúrgicos (16, 17). Os primeiros ensaios clínicos relacionando desnutrição a alterações na imunidade sugeriram que havia, nos pacientes desnutridos, uma deterioração da hipersensibilidade cutânea retardada associada a uma evolução clínica desfavorável (18,19). Posteriormente, esses resultados foram criticados devido a problemas metodológicos nestes estudos, pela ausência de grupo controle apropriado e pela baixa especificidade de respostas anormais (20).

A contagem de linfócitos séricos circulantes tem sido considerada um indicador fidedigno do mecanismo de imunidade celular, relacionando a linfocitopenia encontrada em pacientes desnutridos ao maior índice de infecções observado (21, 22). MacLean et al. (23) e Wolfe et al. (24) correlacionaram as alterações imunológicas com um maior número de complicações e mortalidade no pós-operatório. Belghiti et al. (25), analisando pacientes com carcinoma de esôfago, classificaram como linfopênicos aqueles que tinham menos de 1000 linfócitos/mm<sup>3</sup> circulantes, observando maior taxa de com-

plicações cirúrgicas e menor taxa de ressecabilidade nestes pacientes, quando comparados com aqueles que apresentavam valores normais.

Os objetivos desse estudo são: avaliar o estado imunológico dos pacientes com CEE, baseado nos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada (TCHR) e na linfocitometria, estabelecendo a importância de cada um dos dois parâmetros estudados na definição de um perfil imunológico.

## Pacientes e métodos

Foi realizada prospectivamente, durante 13 meses, a avaliação nutricional imunológica através dos TCHR e da linfocitometria, por ocasião da admissão hospitalar, em 135 pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram subdivididos em dois grupos conforme o motivo da internação cirúrgica: grupo de casos (45 pacientes portadores de CEE, com diagnóstico sempre confirmado por exame anátomo ou citopatológico obtido por biópsia endoscópica) e grupo de controles (90 pacientes com outras doenças cirúrgicas). Os pacientes com neoplasia de esôfago foram atendidos na sua totalidade dentro do grupo de cirurgia do esôfago, estômago e intestino delgado do HCPA (GCEEID/HCPA).

Os critérios de exclusão utilizados foram: do grupo de casos foram excluídos pacientes que haviam realizado qualquer tipo de tratamento prévio em relação ao câncer do esôfago (cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou suporte nutricional); do grupo de controles foram excluídos pacientes com doença neoplásica, infecciosa, autoimune, gastrintestinal ou com outras doenças que pudessem interferir diretamente no estado nutricional. Outros critérios para exclusão de ambos grupos foram: internação para realização de cirurgia de emergência ou urgência, permanência hospitalar pré-operatória menor do que 48 horas, realização de intervenções cirúrgicas de grande porte ou antecedente de traumatismos graves nos 6 meses que antecederam a pesquisa.

Foram testados quatro antígenos para realizar a pesquisa da hipersensibilidade cutânea retardada, todos produzidos e distribuídos pela Fundação Landel de Moura: candidina

(levedurina, diluição 1:1000/ml), estreptoquinase/estreptodornase (varidase, 100 unidades/ml), tricofitina (diluição 1:100/ml) e tuberculina (PPD, 5 unidades/ 0,1 ml). O teste foi realizado através da injeção intradérmica de 0,1 ml de solução sempre na mesma ordem: candidina, na face medial e proximal do antebraço direito; varidase, na face medial e distal do antebraço direito; tricofitina, na face medial e proximal do antebraço esquerdo; e tuberculina, na face medial e distal do antebraço esquerdo.

Os resultados foram medidos sempre 24 e 48 horas após a realização das infusões. Quando a medida do halo de reação para cada teste era maior ou igual a 5 mm de diâmetro, era considerada a resposta àquele antígeno como positiva (26). Os testes cutâneos foram realizados por um examinador e lidos por outro; eles não estavam cegos em relação aos pacientes estudados.

A interpretação dos resultados baseou-se nos conceitos de Müllen (27) e MacLean (28), assim definidos: normal (resposta positiva a um ou mais antígenos) e anérgico (ausência de resposta positiva a todos os quatro antígenos).

A contagem de linfócitos séricos foi obtida a partir do leucograma, através da multiplicação do percentual de linfócitos pelo número de leucócitos dividido por 100. Os resultados foram interpretados da seguinte forma (25): normal, valor igual ou maior do que 1000 linfócitos/mm<sup>3</sup>; e alterado, valor menor do que 1000 linfócitos/mm<sup>3</sup>.

A relação do peso atual (PA), verificado através do exame físico, com o peso habitual (PH), informado na anamnese, gerou a porcentagem de perda de peso (% PP), calculada segundo a seguinte fórmula (34):

$$\%PP = \frac{PH - PA}{PH} \times 100$$

Os pacientes com perda de 10% ou mais de peso foram considerados com depleção nutricional importante.

Para caracterização da amostra, foi utilizada análise descritiva através do cálculo da frequência, média e desvio-padrão. Na análise comparativa entre casos e controles, foi aplicado o teste t de Student para as variáveis quantitativas e o teste do qui-quadrado de associação ( $\chi^2$ ) para as variáveis qualitativas. O nível de

**Tabela 1.** Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros estudados

Parâmetro	Casos	Controles	Valor de <i>P</i>
Idade média (anos)	61,44 +/-11,6	54,17+/-14,3	0,04
Sexo (%)			0,058
Masculino	80	20	
Feminino	62,2	37,8	
Anorexia (%)			0,67
Com anorexia	28,9	25,6	
Sem anorexia	71,1	74,4	
Doença associada (%)			0,32
Sim	48,9	57,8	
Não	51,1	42,2	
Peso médio (kg)	56,6+/-10,87	68,02+/-14,14	<0,001
Altura (cm)	164,58+/-9,09	162,49+/-8,69	0,78
Média de porcentagem de perda de peso (%)	16,25+/-9,61	6,23+/-6,68	<0,001
Perda de peso (%)			
>10%	71,1	28,9	<0,001
<10%	28,9	71,1	0,08
Testes cutâneos (%)			0,08
Anérgico	13,3	4,4	
Não-anérgico	86,7	95,6	
Contagem de linfócitos séricos (%)			0,002
Com redução	26,7	7,8	
Sem redução	73,3	92,2	

significância considerado foi 5%.

## Resultados

A Tabela 1 compara os grupos em relação aos parâmetros estudados. Os pacientes com CEE se apresentaram com menor peso médio, maior porcentagem de perda de peso corporal e menor contagem de linfócitos séricos. Porém, não houve alteração em relação à resposta aos TCHR.

As patologias associadas mais freqüentes no grupo de casos foram hipertensão arterial sistêmica e doença pulmonar obstrutiva crônica (13,3% cada). O grupo de controles se caracte-

rizou pela presença predominante de cardiopatias (28,9%), hipertensão arterial sistêmica (25,5%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (11,1%).

## Discussão

A alta prevalência de desnutrição, normalmente observada nos pacientes com CEE, e a necessidade de realizar cirurgias de grande porte com potenciais riscos de complicações, fazem desse grupo de pacientes uma população homogênea, de interesse definido, cujo diagnóstico de distúrbio nutricional é fundamental para o planejamento do tratamento.

O déficit protéico que ocorre na desnutrição protéico-calórica provoca uma nítida redução na competência imunológica do indivíduo, tanto na sua imunidade celular como humoral. Essas reduções levam a alterações da cicatrização e dos mecanismos de defesa anti-infecciosos, aumentando o índice de complicações pós-operatórias (29). A contagem sérica de linfócitos e os TCHR, apesar de não serem testes diagnósticos de desnutrição, representam indiretamente as alterações causadas pela desnutrição no sistema imunológico (23,30).

A relação entre alteração da linfocitometria e dos TCHR com um aumento da morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos já foi exaustivamente demonstrada (10,20,22,31). Estudos que demonstram a reversão destas alterações através do suporte nutricional, com melhora dos resultados cirúrgicos, deixam clara a relação entre desnutrição e alterações imunológicas (18, 32,33).

A contagem de linfócitos séricos pode ser considerada como gravemente diminuída a partir de valores abaixo de 1200 linfócitos (34). Belghiti et al. (25), analisando pacientes com CEE, definiram como linfocitopenia grave uma contagem abaixo de 1000 linfócitos, valor que também foi utilizado no presente estudo. Conforme descrito anteriormente, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à linfocitometria, sugerindo alterações na função imunológica no grupo com CEE, representando indiretamente a deficiência nutricional observada nesses pacientes.

A medida da perda de peso foi a primeira variável utilizada para caracterizar desnutrição e um aumento do risco cirúrgico (36). A partir destes relatos, este vem sendo o parâmetro isolado mais utilizado para caracterizar desnutrição. A diferença estatisticamente significativa da média de perda de peso entre os grupos demonstrou que os pacientes com CEE apresentam-se com maior depleção nutricional que os controles.

Os TCHR são o método mais utilizado para avaliação da imunidade humoral, sendo alvo de um número crescente de publicações (18,34,35). Constituem-se numa maneira vantajosa, facilmente avaliável e de baixo custo para medir a resposta imunológica (20).

Alguns estudos sugerem que os TCHR são

parte essencial da avaliação nutricional (16,34). A principal questão em relação à sua utilização é se eles realmente ajudam a identificar pacientes com déficit nutricional e se são guias úteis para medir a resposta a um tratamento de suporte nutricional (20). Em estudo realizado em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal, Müllen et al. (31) demonstraram que a piora da imunidade, determinada pela medida da reatividade cutânea, estava relacionada com alto índice de maus resultados cirúrgicos. A desnutrição parece ser a principal causa de diminuição da resistência imunológica do hospedeiro. Alguns autores ressaltam a importância prognóstica dos TCHR, chegando a preferir esses testes à medida da massa corporal e à albuminemia (23,30).

No presente estudo foram utilizados quatro antígenos, conforme preconizado por Braga (26), representando número suficiente para abranger possíveis ausências de contato com um ou mais deles, visto que a utilização de apenas um ou dois antígenos pode ser responsável por índices maiores de falsos negativos. A necessidade de leitura da resposta em 24 e 48 horas foi um fator limitante importante na seleção dos pacientes do grupo controle, pois aqueles que foram operados em menos de 48 horas da internação foram excluídos do estudo.

Algumas críticas são feitas ao papel dos TCHR para avaliação da repercussão da desnutrição. A principal delas é que as alterações da reatividade poderiam ser causadas pela própria doença, ou por complicações infecciosas dela decorrentes, e poderiam não ser consequência direta da desnutrição (37). Fatores como cirurgia, infecção, trauma, cirrose, hepatite, uremia, hemorragia, uso de corticóides ou de outros imunossupressores podem alterar a resposta imunológica, independentemente da desnutrição, dificultando a sua correta interpretação (23). No presente estudo, procurou-se impedir, através dos critérios de seleção dos pacientes, que qualquer dos fatores de confusão acima descritos pudessem interferir nos resultados.

A prevalência de linfocitopenia foi significativamente maior no grupo de pacientes com CEE em relação aos controles, mesmo sem alteração dos TCHR, o que está de acordo com a literatura em relação às alterações imunológicas nestes pacientes. Em pacientes que apresen-

tam graus moderados de depleção protéica, as alterações na imunidade celular podem ocorrer mais precocemente que na imunidade humoral (29).

O índice de pacientes anérgicos nos testes cutâneos, tanto nos casos como nos controles, foi muito pequeno na casuística apresentada, inclusive sem diferença significativa entre eles. Isso provavelmente significa que os pacientes apresentavam-se ainda em fase inicial de seu comprometimento nutricional, antes que fosse afetada a síntese de imunoglobulinas. Uma resposta positiva necessita de linfócitos sensibilizados que, em contato com os antígenos, liberam os mediadores químicos que provocarão a reação na pele (22). Qualquer falha em uma das fases desta reação antígeno-anticorpo provoca um teste negativo (38). É provável que a maior parte dos pacientes que apresentaram boa resposta aos TCHR não apresentavam ainda grau de desnutrição suficiente para impedir a reatividade cutânea em nenhuma das fases.

A alteração da contagem de linfócitos sem alteração dos TCHR nos permite concluir que os pacientes com CEE apresentam um perfil imunológico compatível com alteração nutricional leve a moderada e que, entre as duas variáveis testadas, aquela que se mostrou mais eficaz para diferenciar os pacientes com alterações imunológicas relacionadas à desnutrição foi a linfocitometria.

## Referências

1. Fekete F, Belghiti J. Nutritional factors and oesophageal resection. In: Jamieson GG, editor. *Surgery of the esophagus*. Melbourne:Churchil Livingstone; 1988. p. 119-24.
2. Faintuch J, Cohen RV, Machado MC, Pinotti HW. Avaliação nutricional subjetiva de pacientes cirúrgicos com câncer. *Rev Paul Med* 1988; 106(3):155-60.
3. Bistrián BR. Anthropometric norms used in assessment of hospitalized patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2211-4.
4. Warnold I, Lundholm K. Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 noncancer patients. *Ann Surg* 1984; 199(3):299-305.
5. DeWys WD. Anorexia as a general effect of cancer. *Cancer* 1979; 43(Suppl 5):2013-9.
6. Morrison SD. Origins of anorexia in neoplastic disease. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1104-7.
7. Brennan MF. Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981; 305(7):375-82.
8. Balbani AP, Avakian A, Waitzberg DL. Fator de necrose tumoral: biologia, imunologia e repercussões sistêmicas. *Rev Ass Med Brasil* 1993; 39(2):115-21.
9. Boursstyn E, Belghiti J, Fekete F. Anorexia in esophageal carcinoma. *Gastroenterol* 1983; 84(5):1112.
10. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977; 186(3):241-9.
11. Müllen JL. Consequences of malnutrition in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):465-87.
12. Fischer JE. Nutritional assessment before surgery. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1128-31.
13. Nishi M, Hiramatsu Y, Hioki K, Kojima Y, Sanada T, Yamanaka H, et al. Risk factors in relation to postoperative complications in patients undergoing esophagectomy or gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1988; 207(2):148-54.
14. Daly JM, Hoffman K, Lieberman M, Leon P, Redmond HP, Shou J, et al. Nutritional support in the cancer patient. *JPEN* 1990; 14 Suppl 5):244-248.
15. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271(1):54-58.
16. Pietsch JB, Meakins JL, MacLean LD. The delayed hypersensitivity response: application in clinical surgery. *Surgery* 1977; 82(3):349-55.
17. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 26:688-91.
18. Law DK, Dudrick SJ, Abdou NI. The effects of protein calorie malnutrition on immune competence of the surgical patient. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:257-66.
19. Spanier AH, Meakins JL, MacLean LD, Shizgal HM. The relationship between immune competence and nutrition. *Surg Forum* 1976; 27:332-6.
20. Twomey P, Ziegler D, Rombeau J. Utility of skin testing in nutritional assessment: a critical review. *JPEN* 1982; 6(1):50-8.
21. Kahan BD. Nutrition and host defense mechanisms. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):557-70.
22. Chandra RK. Rosette-forming T lymphocytes and cell-mediated immunity in malnutrition. *BMJ* 1974; 3:608-9.
23. MacLean LD, Meakins JL, Taguchi K, Diugnan JP,

- Dhillon KS, Gordon J. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1975; 182(3):207-17.
24. Wolfe BM, Phillips GJ, Hodges RE. Evaluation and management of nutritional status before surgery. *Med Clin North Am* 1979; 63(6):1257-69.
25. Belghiti J, Langonnet F, Bourstyn E, Fekete F. Surgical implications of malnutrition and immunodeficiency in patients with carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1983; 70:339-41.
26. Braga M, Baccari P, Scaccabarozzi S, Fiacco E, Radaelli G, Gallus G, et al. Prognostic role of preoperative nutritional and immunological assessment in the surgical patient. *JPEN* 1988; 12(2):138-
27. Müllen JL. Consequences of malnutrition in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):465-87.
28. MacLean LD. Delayed type hypersensitivity testing in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:285-93.
29. Smith LC, Müllen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support. *Surg Clin North Am* 1991; 71(3):449-57.
30. Bertollo D, Bianchi T, Ceriana P, Chiaudani G, Locatelli A, Maurelli M, et al. Studio preliminare su stato nutrizionale preoperatorio e complicate postoperatorie in cardiocirurgia. *Minerva Anestesiol* 1990; 56(9):977-8.
31. Müllen JL, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart GL, Rosato EF. Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg* 1979; 114:121-5.
32. Bistran BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:1148-55.
33. Copeland EM, MacFadyen BV, Dudrick SJ. Effect of intravenous hyperalimentation on established delayed hypersensitivity in the cancer patient. *Ann Surg* 1976; 184(1):60-4.
34. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *JPEN* 1977; 1:11-22.
35. Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM. Evaluation of nutrition indices as prognostic indicators in the cancer patient. *Cancer* 1979; 43(3):925-31.
36. Studley HO. Percentage of weight loss. *JAMA* 1936 Feb 8;106(6):458-60.
37. Brown R, Banciewicz J, Hamid J, Tillotson G, Ward C, Irwing M. Delayed hypersensitivity skin tests does not influence the management of surgical patients. *Ann Surg* 1982; 196(6):672-6.
38. Pietsch JB, Meakins JL. Predicting infection in surgical patients. *Surg Clin North Am* 1979; 59(2):185-97.