

EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO DA INFEÇÃO NO HOSPEDEIRO GRANULOCITOPÊNICO

Epidemiology and prevention of infection diseases in lempenic patients

CLAUDIA MANGINI

A susceptibilidade à infecção aumenta dramaticamente quando a contagem periférica de neutrófilos cai abaixo de 500cels/mm³, e particularmente quando abaixo de 100cels/mm³. A rapidez da queda dos granulócitos e a duração da aplasia estão mais associados com os quadros infecciosos.

Culturas de vigilância têm mostrado um valor limitado em prever uma infecção invasiva em pacientes neutropênicos ou com câncer.

O isolamento protetor simples em pacientes com granulocitopenia parece não beneficiar a profilaxia das doenças infecciosas.

O uso de descontaminação digestiva seletiva, reduziu infecções do trato respiratório e septcemias bacterianas em crianças. O objetivo deste procedimento é eliminar microorganismos patogênicos potenciais, como Enterobacteriaceae, P. aeruginosa e Staphilococci.

Os estudos mais recentes têm discutido o uso de Fator estimulador de colonias (CSF) associado a interferon-gama para prevenção de infecções nesses pacientes.

Unitermos: Granulocitopênico - Prevenção
Granulocitopênico - Infecção do Hospedeiro
Keywords: Granulocytopeny - Prevention
Granulocytopeny - Host Infection

Médica do Departamento de Infectologia e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Fundação Antonio Prudente - Hospital A. C. Camargo

Introdução

A medicina tem feito enormes progressos nas últimas décadas, e portanto o prognóstico dos pacientes com doenças malignas tem aumentado sensivelmente.

O aparecimento de quimioterápicos cada vez mais agressivos e o desenvolvimento de procedimentos como o transplante de medula óssea, induzem a severas alterações nos mecanismos de defesa dos pacientes, que somadas à própria doença de base, aumentam em muito o seu risco de aquisição de infecções, que tendem a ser severas e muitas vezes oferecer risco de vida.

O conhecimento prévio dessas alterações e de fatores predisponentes correlacionados podem ser de grande auxílio na determinação dos sítios de infecção, dos patógenos potencialmente envolvidos e conseqüentemente no desenvolvimento de medidas preventivas.

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo
Departamento de Infectologia - R. Professor Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-900 - São Paulo-SP

Granulocitopenia

A incidência e a severidade da infecção é proporcio-

nalmente inversa à contagem dos granulócitos. Há um aumento dramático da incidência quando a contagem periférica de neutrófilos cai abaixo de 500cels/mm^3 e particularmente abaixo de 100cels/mm^3 (32). Além do número, também a rapidez do declínio e o tempo de aplasia estão correlacionados com a infecção (32, 40). Pacientes que apresentam neutropenia por um período menor que uma semana, com aparecimento de febre e que necessitam de instituição de antibioticoterapia, respondem prontamente, enquanto pacientes que necessitam de quimioterapia mais agressiva, com maior comprometimento medular, isto é, neutropenia por mais de uma semana, são mais vulneráveis a infecções severas (20, 25, 26).

Anormalidades qualitativas na função do fagócito ocorrem como consequência de terapia com glicocorticóides, quimioterapia ou irradiação. Certos agentes antineoplásicos como metotrexate e vincristina pode inibir a fagocitose e a combinação desses agentes pode diminuir a atividade bactericida dos granulócitos (32).

Desta forma, com alterações quantitativas e qualitativas, as reações inflamatórias desses pacientes estão diminuídas, os sinais e sintomas de infecção podem estar mascarados, e somente a febre aparece como evidência de infecção. Muitos estudos mostram que cerca de 60% dos pacientes granulocitopênicos febris têm uma infecção bacteriana como causa da febre (8, 9). A presença da febre mesmo com uma pobre resposta inflamatória pode ser explicada pelo fato do pirógeno endógeno (um mediador químico do hipotálamo), ser produzido por células mononucleares, e não por granulócitos. Essas células mononucleares incluem não somente os monócitos circulantes, mas também os macrófagos fixados nos tecidos, que persistem após a quimioterapia (31). Assim, uma vigilância contínua deve ser feita, com instituição de antibioticoterapia empírica ao início da febre.

Um importante ponto, e que embora a granulocitopenia predisponha claramente a infecção, a ocorrência desta, dependerá da presença ou ausência de fatores predisponentes que ajam em conjunto com a diminuição do número de granulócitos.

O primeiro nível de proteção de organismo é formado pela pele e membranas mucosas (38). Além de exercer uma barreira mecânica, a pele mantém uma flora començal que impede a invasão de agentes patogênicos, e as membranas mucosas apresentam secreções ricas em enzimas, (lisozimas), que são tóxicas aos microorganismos (35).

Em muitas circunstâncias, os pacientes sofrem quebra desta barreira, através de dispositivos e métodos diagnósticos e terapêuticos utilizados durante sua internação, como: aspiração de medula óssea, endoscopias, implantação de catéteres, etc, proporcionando a invasão de microorganismos com desenvolvimento de quadro infeccioso de rápida progressão para a corrente sanguínea, sépsis e morte.

Um dos mais frequentes sítios de infecção é o trato alimentar, incluindo cavidade oral, esôfago, cólon e reto (34). Doença periodontal e Herpes simples reativado pode ser importantes co-fatores para desenvolvimento de infecções orais (22). O dano da função ciliar e da mucosa traqueobrônquica pode explicar a alta frequência de pneumonias e sinusites em pacientes com granulocitopenia, enquanto áreas menos frequentemente manipuladas, como trato urinário, são sítios menos comuns de infecções (34).

Os organismos que colonizam o trato alimentar são bacilos gram-negativos, entre eles, *E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae* e ocasionalmente *P. aeruginosa*. Estes três são os mais frequentes causadores de infecção em pacientes granulocitopênicos (19).

Um importante aspecto a ser considerado é que em pacientes com múltiplas internações há uma mudança na flora endógena, e os agentes colonizantes passam a ser hospitalares, podendo então apresentar um perfil de sensibilidade diferente. Este fato é conhecido desde 1969, quando Johanson e cols. demonstraram mudança da flora de orofaringe com aparecimento de bacilos gram-negativos em pacientes seriamente comprometidos, na ausência de uso de antimicrobianos (14). A fisiopatogenia desta mudança não está claramente definida, mas pode estar relacionada a alterações de conteúdo de fibronectina na superfície celular (27). Alguns estudos têm demonstrado que ela bloqueia a ligação dos bacilos gram-negativos à superfície da célula (46). O aumento da atividade das proteases das secreções respiratórias, que ocorrem em uma variedade de doenças, levam à remoção da fibronectina e consequente aumento de ligação de bacilos gram-negativos à célula. De todas as influências exógenas, os agentes antimicrobianos são os que têm um efeito mais dramático na flora endógena, causando mudanças rápidas e radicais (32).

Durante a década de 1980, a frequência de infecções causadas por bactérias gram-positivas aumentou em muitos centros de tratamento de pacientes com câncer (23, 41, 45). O mais frequente colonizador do trato respiratório superior e causador de infecções pulmonares tem sido o *S. aureus*. Também os *Staphylococcus coagulase-negativa*, que fazem parte da flora normal da pele, têm aumentado como causa de infecções relacionadas a catéteres venosos centrais de longa permanência. Esses resultados foram confirmados pelo estudo do European Oncology Research Treatment Consortium (EORTC). Bactérias gram-negativas representaram 68% dos isolamentos em 1978, comparado com 57% em 1986, enquanto organismos gram-positivos passaram de 28% para 40% respectivamente (16).

Devido às mudanças no espectro dos organismos infectantes, progressos na terapia das doenças malignas e do

surgimento de novos agentes antimicrobianos, a antibioticoterapia empírica para pacientes neutropênicos febris continua sendo constantemente objeto de estudos clínicos.

Medidas Preventivas

Aumento do número de granulócitos

Uma vez que a granulocitopenia é a base para o desenvolvimento dos quadros infecciosos, a possibilidade de aumentar o nível de leucócitos mais rapidamente parece promissora. Para esta finalidade tem sido introduzido o uso de Colony-Stimulating-Factors (CSF) (3).

Os precursores dos monócitos, os pro-monócitos, se originam na médula óssea, e sua diferenciação é estimulada por granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (37). Em um estudo, o uso de GM-CSF em transplante de médula óssea, mostrou uma significativa redução do número de dias de uso de antimicrobiano (5), e Anaissie e cols. recentemente mostraram que a administração de GM-CSF em pacientes com doenças malignas com profunda neutropenia e infecção fúngica severa, foi eficaz na melhora dos pacientes (1).

O uso de interferon-gama como adjuvante no tratamento de pacientes com neutropenia também vem sendo estudado, e resultados preliminares sugerem que a associação de granulocyte colony-factor-stimulating (G-CSF) com interferon-gama aumenta a atividade fungicida de neutrófilos contra a cândida e *Aspergillus* (29, 30).

Antibioticoprofilaxia

Baseado nas informações de que grande parte da infecções nos granulocitopênicos são causadas por bactérias colonizantes do trato gastrointestinal, uma série de estudos com antibioticoprofilaxia tem sido realizada com diversas combinações de antibióticos, para conseguir uma supressão máxima da microflora gastrointestinal: GVN (gentamicina, vancomicina e nistatina), FRACON (frademicina, colistina e nistatina) e NEOCON (neomicina, colistina e nistatina) (6, 36, 43). Esses regimes têm se mostrado de alto custo, com baixa tolerância e associados com um considerável risco de supercrescimento bacteriano como efeito rebote, por ocasião de sua suspensão.

A razão para isso parece ser o efeito desses agentes sobre a flora anaeróbica, que apresenta um importante papel na ecologia microbiana do trato gastrointestinal (24). Por essas razões, a supressão total da flora gastrointestinal só parece razoável, se utilizada em associação com isolamento protetor total com fluxo laminar para pacientes de alto risco, uma vez que a manutenção destes pacientes em quartos convencionais, levam a uma recolonização, e muitas vezes

com microorganismos resistentes.

Uma das técnicas mais estudadas para prevenção de infecção em pacientes neutropênicos, tem sido o uso de antimicrobianos orais que diminuam a flora gastrointestinal sem afetar a flora anaeróbica, a chamada descontaminação digestiva seletiva, que tem como objetivo a eliminação dos principais microorganismos patogênicos, como *Enterobacteriaceas*, *P. aeruginosa* e *Staphilococcus* (18).

A idéia da supressão da flora gastrointestinal se iniciou com as cirurgias de cólon e tinha como proposta reduzir a frequência de infecções pós-operatórias (28). Ela foi introduzida nos pacientes imunodeprimidos por Hughest e cols., que utilizando sulfametoxazoltrimetoprim (SMZ-TMP) para prevenção de pneumonia por *P. carinii* em crianças com leucemia aguda, observou-se redução de infecções do trato respiratório e de septicemias bacterianas nessas crianças. Desde então um grande número de estudos tem sido realizado comparando SMZ-TMP com placebo (7, 11, 15), mostrando benefício de seu uso quando os pacientes se apresentam com granulocitopenia profunda (menos que 100cels/mm³) e prolongada (mais que 10 dias) (13).

Durante os últimos anos muitas novas quinolonas têm sido um grande atrativo para utilização em descontaminação seletiva, entretanto, o aparecimento de problemas de resistência tem limitado o seu uso (10).

Um aumento dos episódios de candidíase oral foi notado por Hughest e cols. nos pacientes que usaram SMZ-TMP (12), e Gualtiere e cols. notaram um aumento da colonização por fungos, bem como um aumento da frequência de candidíase oral, esofágica e candidemia nos pacientes tratados com SMZ-TMP (11). Muitos outros estudos que utilizaram antifúngico oral associado ao antibiótico não tiveram aumento da colonização sugerindo que esta associação deve ser uma rotina.

A profilaxia antifúngica é efetiva em reduzir a frequência das infecções superficiais por *C. albicans*, porém se essa redução leva também à diminuição das infecções em órgãos profundos permanece indeterminada. Por esta razão muitos estudos ainda têm sido realizados, porém é provável que ela deva ser reservada para pacientes de alto risco (44).

Isolamento e culturas de vigilância

A vulnerabilidade desses pacientes tem levado à instituição de diversas medidas antiinfecciosas, entre elas a adoção de medidas de isolamento.

O mais eficiente sistema para isolamento protetor é o quarto com fluxo laminar. Os filtros removem todas as partículas com mais de 0,3µm e portanto eliminam bactérias, fungos e eventualmente alguns vírus maiores.

Entretanto, para seu funcionamento adequado, todos os

artigos que entram em contato com o paciente, a água e os alimentos, devem também ser estéreis, e o pessoal médico necessita de paramentação completa para entrar no quarto (40).

Esta técnica tem se mostrado de alto custo e trabalhosa, devendo ser utilizada apenas para pacientes de alto risco (3).

A utilização de isolamento reverso simples, isto é, com apenas a paramentação da equipe médica, é um procedimento inefetivo (3).

A utilização de isolamento reverso simples, isto é, com apenas a paramentação da equipe médica, é um procedimento inefetivo (21).

Outra das medidas anti-infecciosas que vem sendo avaliada é a utilização de culturas de vigilância.

A colonização do trato respiratório superior por *Aspergillus* tem sido correlacionada com maior risco de pneumonia invasiva (2), assim como colonização com *P. aeruginosa* é correlacionada com subsequente infecção, particularmente em pacientes neutropênicos, enquanto a presença de *E. coli* e *K. pneumoniae* se mostrou de menor valor em prever o aparecimento de pneumonia por esses agentes (14). Entretanto a utilização das culturas de vigilância não tem sido estimulada, e seu valor é questionável (33).

Kramer e cols, estudaram 271 pacientes neutropênicos, com 652 episódios febris e concluíram que a cultura de vigilância apresentava um alto custo, baixa sensibilidade e não influenciou o manejo do esquema antimicrobiano utilizado (17).

Daw e cols (4), apresentam três níveis de indicação para as culturas de vigilância:

- indicação definida

paciente sob isolamento com sistema de fluxo laminar, e/ou recebendo descontaminação gastrointestinal com antibióticos não absorvíveis, com o objetivo de confirmar a efetividade dessas medidas;

- indicação discutível

detectar mudanças da flora após introdução de profilaxia antifúngica com novas drogas, e alguns sugerem efetividade em transplantes de medula óssea;

- contra-indicação

como preditivo de infecção invasiva em pacientes leucopênicos a menos que utilizado para estudos epidemiológicos em uma unidade específica.

Medidas gerais para redução de aquisição de organismos exógenos

A maior fonte de bactérias para a população tem sido os alimentos. Os microorganismos que estão presentes nas plantas, colonizam o indivíduo não somente pela ingestão de alimentos frescos, mas também pelas flores e seus

recipientes (39). Portanto, os alimentos devem ser cozidos e uma vigilância deve ser feita sobre flores e frutas frescas oferecidas aos pacientes.

Microorganismos presentes no ar têm duas fontes básicas: o homem e o ambiente. Indivíduos com tosse por infecção respiratória, tabagismo ou bronquiectasias projetam muitas partículas com bactérias para o ar.

Tradicionalmente, vírus que causam infecção do trato respiratório superior, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* e *Mycobacterium* se disseminam dessa forma.

Partículas maiores que 15µm de diâmetro se depositam no chão rapidamente e podem se dispersar novamente durante a limpeza dos equipamentos ou roupas. Partículas menores que 5µm podem permanecer suspensas indefinidamente a depender do sistema de renovação de ar utilizado. Assim, os filtros de ar-condicionado devem ser trocados e limpos regularmente, e o contato com pessoas sabidamente com infecções de vias áreas respiratórias deve ser evitado (40).

Objetos, superfícies e instrumentos utilizados no cuidado com os pacientes devem ser limpos e desinfetados adequadamente.

Os mais importantes métodos para prevenção de aquisição de patógenos potenciais por estes pacientes são a adequada lavagem das mãos antes e após manipulação do paciente, e a redução dos procedimentos invasivos que facilitam a infecção, ao estritamente necessário para o diagnóstico e tratamento adequados desses pacientes.

Conclusão

O conhecimento das alterações do sistema de defesa do hospedeiro, das possíveis fontes de infecção, e dos principais agentes implicados pode ser de grande ajuda na implantação de uma terapia rápida e eficaz nos quadros infecciosos dos pacientes granulocitopênicos.

Medidas anti-infecciosas, como a descontaminação digestiva seletiva e profilaxia antifúngica, parecem ter benefícios e merecem ser aplicadas, enquanto isolamento protetor total com fluxo laminar, deve ser restrito aos pacientes de alto risco, e as culturas de vigilância não parecem ter valor preditivo de infecção invasiva nesses pacientes devendo ser avaliadas com muito cuidado.

Estudos clínicos e microbiológicos para determinação de mudanças na epidemiologia dos agentes infecciosos devem ser realizados continuamente, em vista dos grandes progressos na terapêutica da doença oncológica, mas sem dúvida, o desenvolvimento de meios para diminuir a profundidade e o tempo de granulocitopenia, se mostram como o campo mais promissor no controle das infecções nos pacientes granulocitopênicos.

Summary

Susceptibility to infection increases dramatically when the peripheral neutrophil count falls below 500 cells/mm³, and particularly, when falls below 100 cells/mm³. A rapidly dropping granulocyte count and the duration of the aplastic phase are much more likely to be associated of infection.

Surveillance cultures seem of limited value as predictors of invasive infection in neutropenic leukemia or cancer patients.

The simple protective isolation in patients with granulocytopenia appear not do benefit in prophylaxis of infectious diseases. The use of selective digestive decontamination, reduced respiratory tract infections and bacterial septicemias in children. The aim of this procedure is to eliminate potentially pathogenic microorganisms such as Enterobacteriaceae, P. aeruginosae, Staphilococci.

A very new issue that has been discussed for prevention of infection is the use of Colony-Stimulating-Factors (CSF), associated with interferon-gama.

Referências bibliográficas

1. Anaissie E et al - Effect on granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor (GM-CSF) on myelopoiesis and disseminated mycoses in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Blood*, 74:41-3, 1989.
2. Aisner J et al - Invasive Aspergillosis in acute leukemia: correlation with nose cultures and antibiotic use. *Ann Intern Med*. 90:4-9, 1979.
3. Bodey GP - Antimicrobial prophylaxis for infection in neutropenic patients. *Curr Clin Top Infect Dis*. 9:1-43, 1988.
4. Daw MD; MacMahon E - Surveillance cultures in the neutropenic patients. *J Hosp Infect*. 12:251-62, 1988.
5. De witte T et al - A multicenter double blind randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor (rh GM-CSF) in recipients of allogenic T-cell depleted bone marrow. *Blood*, 74:311-3, 1989.
6. Enno A et al - Co-trimoxazole for prevention of infection in leukemia. *Lancet*, 1:395-7, 1978.
7. Estey E; Maksymiuk A; Smith T - Infection prophylaxis in acute leukemia: comparative effectiveness of sulfamethoxazole-trimethoprim, ketoconazole, and a combination of the two. *Arch Intern Med*. 144:1562-8; 1984.
8. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: three antibiotic regimens in the treatment of infection in granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis*, 137:14-29, 1978.
9. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: combination of amikacin and carbenicillin with or without ceftazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 1:597-603, 1983.
10. Froland SS - Antimicrobial chemoprophylaxis in immunocompromised patients. *Scand Infect Dis*. 70:130-40, 1990.
11. Gualtieri RJ et al - Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med*. 74:934-40, 1983.
12. Hughes WT et al - Successful chemoprophylaxis for P. carinii pneumonitis. *N Engl J Med*. 297:1419-21, 1977.
13. Hughes WT et al - From the infectious diseases society of America: guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*. 161:381-96, 1990.
14. Johanson WG; Pierce AK; Sanford JP - Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. *N Engl J. Med*. 281:1137-40, 1969.
15. Kauffman CA et al - Trimethoprim - sulfamehozaxole prophylaxis in neutropenic patients. *Am J Med*. 74: 599-608, 1983.
16. Klastersky J et al - Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 24:535-45, 1988.
17. Kramer BS et al - Role of serial microbiologic surveillance a clinical evaluation in the manejament of cancer patients with feber granulocytopenia. *Am J Med*. 72:561-8, 1982.
18. Kurrle E et al - Prevention of infection in acute leukemia: a prospective randomized study on the efficacy of two different drug. *Infection*, 14: 226-32, 1986.
19. Levine AS; Schimpff SC; Graw KG Jr - Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the manegement of complicating infections. *Sem Hematol*. 11:141-202, 1974.
20. Mullen CA; Buchanan GR - Early hospital discharge of children with cancer trated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol*. 8: 1998-2004, 1990.
21. Nausef WM; Maki DG - A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med*. 304:448-53, 1981.
22. Overholser CD et al - Periodontal infections in patients with acute nonlymphocytic leukemia: prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med*. 142:551-4, 1982.
23. Pizzo PA et al - Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients. *Med Ped Oncol*. 5:241-4, 1978.
24. Pizzo PA; Schimpff SC - Strategies for the prevention of the myelosuppressed or immunosuppressed cancer patients. *Cancer Treat Rep*. 67:223-34, 1983.
25. Pizzo PA - After empiric therapy what to do until the granulocyte comes back. *Rev Infect Dis*. 9:214-9, 1987.
26. Pizzo PA et al - Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodis. *Medicine (Baltimore)*, 61:153-165, 1982.
27. Proctor RA - Fibronectin: a brief overview of its structure, function and physiology. *Rev Infect Dis*. 9:5317-21, 1987.
28. Riddell MI - A review of the literature on preoperative prophylaxis of the bowel with antibacterial agents. *Am J Sci*. 223:301-306, 1952.
29. Roilides E; Pizzo PA - Modulation of host defenses by cytokines: involving adjuncts in prevention and treatment of serous infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 15:508-524, 1992.
30. Roilides E et al - Neutrophil oxidative burst in response to blastoconidea and pseudohiphae of Candida albicans: argmentation by granulocyte colony-stimulatin - factor and interferon gama. *J Infect Dis*. 166:668-673, 1992.
31. Schimpff SC - Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patients. *Rev Infect Dis*. 7:734-740, 1985.
32. Schimpff SC - Infections in the compromised host an overview. In: Mandell GL, Douglas RG, Benett JE. Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone, 1990. 2258-65.
33. Schimpff SC - Surveillance cultures. *J Infect Dis*. 144:81-84, 1981.
34. Schimpff SC et al - Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med*. 77:707-714, 1972.
35. Soave R - The immunocompromised host. In: Reese RE; Douglas RG. eds: A practical approach to infectious diseases. Boston, Little Brown, 1986 p. 514-44.
36. Starke ID; Ctowsky D; Johnson SA - Co-trimoxazole alone for prevention of bacterial infection in patients with acute leukemia. *Lancet*, 1:5-6, 1982
37. Stern AC; Jones TC - Role of humen recombinant GM-CSF in the prevention and treatment of leukopenia with reference to infectious diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 13:391-6, 1990.
38. Strober W; James SP - The mucosae imune system. In: Stites DP, Terr AI,

eds Basic and clinical immunology. London, Prentice Hall International 1991. p. 175-186.

39. Taplin D; Mertz PM - Flowers vases in hospitals as reservoirs of pathogens. *Lancet* 2:1279-81, 1973.
40. Wade JC; Schimpff SC - Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS eds. Clinical approach to infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS. eds: Clinical Approach to infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young L.S. eds: Clinical approach to infection in the compromised host. New York Plenum Medical Book, 1988 p. 5-40
41. Eade JC; Schimpff SC; Newmank A - Staphylococcus epidermidis: an increasingly but frequently unrecognized cause of infection in granulocytopenic patients. *Ann Intern Med.* 97:503-508, 1992.
42. Warren RE - Protecting neutropenic patients from bowel derived organisms. *J Hosp Infect.* 19:43-58, 1991.
43. Watson JG et al - Co-trimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukemia. *Lancet*, 1:6-9, 1982.
44. Wey SB - Nosocomial infection in the compromised host. In: Wenzl RP eds - Prevention and control of nosocomial infections. Iowa, 1993: p. 923-957.
45. Winston DW et al - Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med.* 143:32-36, 1983.
46. Woods DE - Role of fibronectin in the pathogenesis of gram-negative bacillary pneumonia. *Rew Infect Dis.* 4:386-90, 1987.