JORGE ISAAC GARCIA PAEZ

**Fatores associados à mortalidade em infecções
nosocomiais por *Stenotrophomonas maltophilia***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientador: Dra Silvia Figueiredo Costa

São Paulo

2007

AGRADECIMENTOS

A Dra. Silvia Figueiredo Costa que me ensinou o verdadeiro valor de ser mestre. Não mediu esforços em me mostrar o quão gratificante é a pesquisa e me deu a oportunidade de fazer meu mestrado. Sou eternamente grato por sua orientação e por tornar realidade um dos meus sonhos, o título de Mestre.

Especialmente agradeço a Lori e Gabi que me acompanharam neste período difícil. Obrigado por seu apoio incondicional.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia Freddi, Maria F. Crestana, et al 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Taxonomia	5
2.2 Microbiologia	6
2.3 Epidemiologia.....	9
2.4 Infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>	12
2.5 Sensibilidade	18
2.6 Mecanismos de resistência da <i>S. maltophilia</i>	20
2.7 Tratamento	23
2.8 Sinergismo	32
2.9 Mortalidade e fatores de mortalidade em infecções por <i>S. maltophilia</i>	34
3. OBJETIVO	41
4. MÉTODOS.....	43
4.1 Local.....	44
4.2 Desenho do estudo	44
4.3 Definição de caso e critério de exclusão	45
4.4 Microbiologia	47
4.5 Variáveis analisadas	50
4.6 Definições	53
4.7 Análise dos dados	66
5. RESULTADOS.....	69
6. DISCUSSÃO	105
7. CONCLUSÕES.....	120
8. ANEXOS	122
9. REFERÊNCIAS	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição por ano dos 60 pacientes adultos com infecção por <i>S. maltophilia</i> incluídos no estudo.....	70
Figura 2- Estimativa de sobrevida em 14 dias em relação ao APACHE II	102
Figura 3- Estimativa de sobrevida em 21 dias em relação ao índice SOFA	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por <i>S. maltophilia</i> com análise univariada.....	36
Tabela 2-	Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por <i>S. maltophilia</i> com análise univariada.....	37
Tabela 3-	Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por <i>S. maltophilia</i> com análise multivariada.....	39
Tabela 4-	Características das infecções de corrente sanguínea e pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	71
Tabela 5-	Variáveis demográficas e de exposição nos 60 pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	72
Tabela 6-	Diagnóstico de base dos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	73
Tabela 7-	Antibiótico usado previamente em 57 pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> e média dos dias de uso – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	74
Tabela 8-	Unidades de internação dos 60 pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP. 1999-2005	75
Tabela 9-	Variáveis de gravidade nos 60 pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP. 1999-2005	76
Tabela 10-	Média da pontuação de APACHE II e índice SOFA nos primeiros 21 dias de acompanhamento nos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP. 1999-2005	77
Tabela 11-	Perfil de sensibilidade das amostras provenientes de 20 pacientes com infecção por <i>S. maltophili</i> – ICHC-FMUSP-1999 a 2005a	77
Tabela 12-	Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a sexo e idade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	78

Tabela 13- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a doença de base, gravidade da doença, unidade de internação e antecedente de internação – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	79
Tabela 14- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a antibióticos– ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	80
Tabela 15- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a imunidade e uso de imunossupressores – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	81
Tabela 16- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a procedimentos e cirurgias – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	82
Tabela 17- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a infecção– ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	83
Tabela 18- Análise univariada de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a gravidade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	84
Tabela 19- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação ao tratamento – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	85
Tabela 20- Avaliação de variáveis contínuas em relação à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> . ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	86
Tabela 21- Variáveis utilizadas na análise multivariada em relação a mortalidade global – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	87
Tabela 22- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – Análise multivariada- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	88

Tabela 23-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a sexo e idade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	88
Tabela 24-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a doença de base, gravidade da doença, unidade de internação e antecedente de internação – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	89
Tabela 25-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a antibióticos – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	90
Tabela 26-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a imunidade e uso de imunossupressores – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	91
Tabela 27-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a procedimentos e cirurgias – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	92
Tabela 28-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a infecção – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	93
Tabela 29-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação a gravidade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	94
Tabela 30-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> em relação ao tratamento e resposta clínica– ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	95
Tabela 31-	Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – Variáveis contínuas- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	96
Tabela 32-	Variáveis utilizadas na análise multivariada de variáveis avaliadas na mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005.....	97

Tabela 33- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por <i>S. maltophilia</i> – Análise multivariada- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005	98
Tabela 34- Tratamento dos pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP. 1999-2005	98
Tabela 35- Tratamento e resposta clínica nos pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> – ICHC-FMUSP. 1999-2005.....	100

RESUMO

Paez JIG. *Fatores associados à mortalidade em infecções nosocomiais por Stenotrophomonas maltophilia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 154p.

Infecção de corrente sanguínea (ICS) e pneumonia por *S. maltophilia* são associadas à alta mortalidade. A identificação de fatores relacionados à mortalidade em pacientes com infecções por esse agente pode permitir intervenções no sentido de diminuir a sua mortalidade. Realizamos um estudo retrospectivo com 60 pacientes com ICS ou pneumonia de origem hospitalar no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP) durante o período de 30 de julho de 1999 a 30 de julho de 2005. Analisamos os fatores de risco relacionados à mortalidade global e a mortalidade nos primeiros 14 dias da infecção por meio de um estudo de coorte retrospectivo comparando os pacientes que apresentaram óbito com os que não apresentaram óbito. As seguintes características foram encontradas na população estudada no momento da infecção, 57 (85%) dos pacientes receberam antibióticos prévios, 88% tinham cateter venoso central, 57% estavam em uso de ventilação mecânica, 35% em uso de quimioterapia e 75% estavam internados em unidade de cuidado intensivo. Neoplasia foi a principal doença de base presente em 45%. Choque séptico foi descrito em 30% dos casos, a média de pontuação na escala de APACHE II foi de 17 pontos e a média de pontuação da escala SOFA foi de 7 pontos. Foram diagnosticadas 8 pneumonias e 52 ICS, 47% foram ICS primárias, entre estas 13% foram ICS relacionadas ao cateter. Foram diagnosticadas também 40% ICS secundárias, sendo o principal foco pulmonar (18%). 27% das infecções foram polimicrobianas. Os fatores de risco independentes associados à mortalidade nos primeiros 14 dias identificados na análise multivariada foram, pontuação maior que 6 no índice SOFA (RR=18,9. IC95%=2,4-146,2) e presença de choque séptico (RR=11,6. IC95%=1,3-105,9). O fator de risco associado à mortalidade global na análise multivariada foi, pontuação maior que 6 no índice SOFA (RR=37,1. IC95%=2,8-494,3). A instituição de terapia antimicrobiana inadequada para o tratamento das infecções por *S. maltophilia* foi freqüente, sendo observada em 40 (85%) pacientes, principalmente por atraso no início e por tempo curto de tratamento. Não houve diferença estatística quando comparado o tratamento adequado do tratamento inadequado. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou que pacientes com APACHE II >20 e SOFA > 10 tinham respectivamente uma chance de sobrevida menor que 8% e menor que 10% ($P<0.001$) até 21 dias após a primeira cultura positiva. A mortalidade global foi de 75% e a mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção foi de 38%. Estes resultados mostram que infecções por *S. maltophilia* acontecem em pacientes gravemente doentes com múltiplos fatores de risco e que os fatores associados à mortalidade são principalmente relacionados ao estado da condição clínica de base e gravidade do paciente.

SUMMARY

Paez JIG. Factors associated with mortality in Nosocomial infections with *Stenotrophomonas maltophilia* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 154p.

Bloodstream infections (BSI) and pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* are associated with high mortality. A retrospective study with 60 patients with nosocomial BSI and pneumonia was done at the Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP). Cases were selected from July 30, 1999 through July 30, 2005. Risk factors associated with overall mortality and 14-day mortality after the onset of infection were accessed. 57 (85%) patients had received previous antimicrobial therapy, 88% had CVC, 57% mechanical ventilation and 75% stay in intensive care unit in the onset of infection. Malignancy (45%) was the most frequent underlying diseases. From 60 patients, 30% had septic shock, the mean of APACHE II score was 17 points and the mean of SOFA index was 7 points. A total of 60 infections were identified. Among these, 8 were pneumonias and 52 BSI, that for this turn, 33% were primary BSI, 13% were CVC-related and 40% secondary. 35% of the infections were polymicrobial. Risk factors associated with 14-day mortality after the onset of infections in the multivariate analysis were, SOFA index > 6 points (RR=18.9. 95%CI=2.4-146.2) and septic shock (RR=11.6. 95%CI=1.3-105.9). Risk factor associated with overall mortality was SOFA index > 6 points, (RR=37.1. 95%CI=2.8-494.3). Used of inappropriate antimicrobial therapy was observed in 40 (85%) patients, of whom received therapy with more 72 hours and received therapy for an insufficient length of time and there was no difference when compared appropriated and non-appropriated therapy. Kaplan-Meier estimations curves showed that patients with APACHE II >20 and SOFA > 10 had respectively a survival chance less than 8% and less than 10% ($P<0.001$) at 21 days after the first positive *S. maltophilia* culture. The overall mortality and 14-day mortality after the onset of infections rates were 75% and 38% respectively. Our results showed that infections caused by *S. maltophilia* occur in critically ill patients with multiple risk factors and that the most important risk factors associated with mortality are the initial clinical condition and severity of diseases.

1. INTRODUÇÃO

Stenotrophomonas maltophilia é um bacilo Gram-negativo, não fermentador, presente em diversos ambientes como água, solo, plantas e animais. É considerado um organismo de baixa virulência, relacionado principalmente a infecções de origem nosocomial em populações de alto risco, como pacientes imunodeprimidos.

Os principais quadros clínicos descritos em infecções por *S. maltophilia* são pneumonia, infecção de corrente sanguínea, infecção de trato urinário e infecção de tecidos moles, sendo a maioria de origem hospitalar e em pacientes de unidades de cuidado intensivo. A incidência de *S. maltophilia* vem aumentando nos últimos anos, com taxas de colonização/infecção em diversos hospitais entre 2 e 37,7 casos por 10.000 altas.

Os fatores de risco para colonização ou infecção por *S. maltophilia* descritos na literatura são o uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, uso de cateter venoso central, neutropenia, quimioterapia, corticoterapia, internações prolongadas, internações em unidade de cuidado intensivo, internações em unidades de neonatologia, ventilação mecânica, presença de traqueostomia e doença respiratória crônica de base.

Estas infecções são associadas à alta mortalidade. A mortalidade geral por *S. maltophilia* pode chegar até 92%, porém, a mortalidade atribuída varia entre 12,5% e 51%. O conhecimento dos fatores relacionados com

mau prognóstico em infecções por *S. maltophilia* podem ter impacto na redução da mortalidade relacionada a essas infecções. Alguns estudos mostram que os fatores de risco para mau prognóstico nas infecções por *S. maltophilia* estariam relacionados principalmente à gravidade da doença de base. Assim, fatores como pontuação alta em testes de avaliação de gravidade como APACHE II e outros seriam as principais variáveis relacionadas a mau prognóstico. Entretanto, faltam estudos em populações específicas como pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* que avaliem esses fatores de prognóstico.

A proposta deste estudo foi avaliar os fatores relacionados a mau prognóstico em infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* em pacientes internados no Instituto Central do Hospital das Clínicas no período de julho de 1999 a julho de 2005.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Taxonomia

Stenotrophomonas maltophilia é membro do gênero *Stenotrophomonas*. Este gênero foi proposto por Palleroni e Bradbury, (1993), depois de alguns anos de debate a respeito da apropriada classificação taxonômica desse organismo. Isolada pela primeira vez em 1958 por Hung e Leifson (1963), em uma cultura de orofaringe de um paciente com carcinoma oral, *S. maltophilia* foi descrita inicialmente como *Pseudomonas maltophilia* (Hung e Ryschenkow, 1960; Hung e Ryschenkow, 1961).

Swing et al., (1983) propuseram uma nova classificação da *Pseudomonas maltophilia* como gênero *Xanthomonas* devido à similaridade com a *Xanthomonas* determinada por meio de técnicas de hibridização de DNA-rRNA e também da sua similaridade enzimática, particularmente a ausência de desidrogenase NADP-linked, além da sua composição de ácidos graxos.

Estudos posteriores com técnicas de hibridização, análise de ácidos graxos e da poliamina levaram a uma nova classificação taxonômica (De Vos e De Ley, 1983; Oyiazu e Komagata, 1983; Yang et al., 1993). Pelo qual foi proposto um novo gênero chamado *Stenotrophomonas* com a

Stenotrophomonas maltophilia como membro inicial (Palleroni e Bradbury, 1993). Nesme et al., (1995) confirmaram a diferenciação entre *Stenotrophomonas maltophilia* e membros do gênero *Xanthomonas* usando a ampliação do gene 16s rRNA pela técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR).

2.2 Microbiologia

S. maltophilia é um bacilo Gram-negativo, não esporulado, aeróbio obrigatório, não fermentador de glicose. Reto ou ligeiramente curvo, que mede entre 0,5 a 1,5 μm de comprimento, podendo ser móvel devido a vários flagelos polares. As colônias são lisas, de cor branca ou amarela pálida brilhante com bordas bem definidas, o crescimento é ótimo a 35°C e não acontece em temperaturas menores de 5°C ou maiores de 40°C. *S. maltophilia* é considerada uma bactéria com pequena atividade metabólica, embora possa metabolizar alguns substratos como o aminoglicosídeo, estreptomicina (Denton e Kerr, 1998).

Trinta e um antígenos, entre antígenos somáticos tipo O e antígenos flagelares tipo H, foram identificados e usados para tipagem em estudos epidemiológicos de *S. maltophilia* (Shable et al., 1989). A estrutura de 7 destes foi determinada, dos quais o antígeno O3 é o sorotipo mais freqüentemente isolado (Winn et al., 1996).

O habitat da *S. maltophilia* é bastante diverso, sendo encontrada em uma grande variedade de ambientes e regiões geográficas. Já foi isolada em diversas fontes de água incluindo rios (Nakatsu et al., 1955), garrafas de água (Hernandez-Duquino e Rosenberg, 1987) e esgotos (Aznar et al., 1992). Também foi recuperada de diversos tipos de solos (Bollet et al., 1995) e plantas como capim, cana de açúcar, palmeiras (Juhnke e Des Jardim, 1989), e alimentos como peixe congelado (Hung e Ryschenkow, 1961) e leite (Juffs HS, 1973).

No ambiente hospitalar *S. maltophilia* já foi isolada de diversos materiais e superfícies, como circuitos ventilatórios (Villarino et al., 1992), reservatórios de água de umidificadores de oxigênio (Cameron et al., 1986), equipamentos para nebulização (Moffet HL, 1967), máquinas de diálise (Vanholder et al., 1992), piscinas de hidroterapia (Pedersen et al., 1970), dispensadores de água deionizada (Wishart & Riley, 1976), cateteres venosos (Fisher et al., 1981), monitores de pressão arterial (Fisher et al., 1981), máquinas de gelo (Public Health Laboratory Service, 1993) e soluções desinfetantes (Wishart et al., 1976). O isolamento da bactéria em superfícies secas é relativamente raro (Moffet et al., 1967).

Poucos estudos, entretanto, investigaram a incidência de portadores humanos da bactéria. A principal população colonizada por *S. maltophilia* é de pacientes com fibrose cística. Em adultos saudáveis, a bactéria já foi isolada na orofaringe, mãos e fezes (Khardori et al., 1990; Rosenthal, 1974).

O isolamento em fezes foi primeiramente relatado por Hugh e Ryschenkow, (1961). Von Graevenitz e Bucher, (1983) mostraram uma taxa

de portadores da bactéria em fezes de 11% em pacientes com diarreia e seus contactantes. *S. maltophilia* também já foi isolada nas mãos de profissional de saúde durante investigações de surtos hospitalares (Van Couwenberghe et al., 1995).

Os fatores de virulência de *S. maltophilia* têm sido pouco estudados, a dificuldade em diferenciar colonização de infecção leva a pensar que essa bactéria é um organismo com limitada virulência. Bottone et al., (1986) estudaram fatores de virulência dessa bactéria e descreveram um caso de ectima gangrenoso em um paciente com leucemia e infecção de corrente sanguínea. Avaliaram a produção de protease e elastase e acharam que, como a *P. aeruginosa*, a *S. maltophilia* também produz essas enzimas. Todd et al., (1986) analisaram a produção de enzimas em 52 cepas de *S. maltophilia* e demonstraram que todas produziram DNase, lipase e fibrolisina a 20°C, entretanto, as cepas isoladas de espécimes clínicos tiveram uma maior produção destas enzimas a 37° C. A aderência a superfícies plásticas também tem sido demonstrada, incluindo aderência a superfícies de cateteres intravasculares (Kerr et al., 1994). A formação de biofilme confere resistência natural contra a resposta imune do hospedeiro e contra antibióticos. De Oliveira-Garcia et al., (2003) identificaram uma estrutura fimbrial identificada como SMF-1 a qual tem similaridade com fimbrias tipo adesinas da *E. coli* e da *P. aeruginosa*. Por microscopia eletrônica os autores observaram a formação de pontes de ligação entre a bactéria e superfícies inertes, assim, sugerindo que a fimbria SMF-1 estaria envolvida na hemaglutinação e formação de biofilme.

S. maltophilia exibe habilidade de sobreviver e se multiplicar em soluções de nutrição parenteral e outras infusões. Essa característica é importante na patogênese de infecções de corrente sanguínea relacionada a dispositivos intravasculares (Parr et al., 1985). O seu crescimento também foi demonstrado em soluções de diálise contribuindo para a patogênese de reações pirogênicas durante sessões de hemodiálise (Ganadu et al., 1996).

2.3 Epidemiologia

A frequência das infecções por este agente têm aumentado nos últimos anos como consequência do maior número de pacientes em risco devido ao avanço da terapêutica médica e do uso rotineiro de antibióticos de amplo espectro (Denton e Kerr, 1998).

A incidência de isolamentos de *S. maltophilia* descritos em diferentes hospitais, incluindo pacientes colonizados e infectados varia de dois a 37,7 casos por 10.000 altas (Del Toro et al., 2002; Denton e Kerr, 1998; Elting et al., 1990; Morrison et al., 1986). Elting et al., (1990) no *M.D. Anderson Cancer Center* (Houston, Texas, EUA) descreveram que a taxa de isolamentos por 10.000 admissões variou de dois em 1972 a oito em 1984. No mesmo centro outros autores observaram que em 1993 a *S. maltophilia* já era o quarto agente Gram-negativo mais frequentemente isolado (Vartivarian et al., 1996).

A taxa anual de isolamentos no Hospital da Universidade da Virgínia (EUA), dobrou de 7,1 para 14,1 por 10.000 altas nos anos de 1981 a 1984 (Morrison et al., 1986). Del Toro et al., (2002), como parte de um estudo multicêntrico na Espanha, mostraram taxas de incidência de infecção por *S. maltophilia* entre 3,4 e 12,1 casos por 10.000 altas.

2.3.1 Fatores de risco para infecção ou colonização por *S. maltophilia*

Existem seis estudos de caso controle ou de coorte na literatura os quais foram desenvolvidos para estudar fatores de risco para aquisição de *S. maltophilia*. A maioria dos estudos inclui unicamente populações específicas, como pacientes com fibrose cística (Talmaciu et al., 2000; Denton et al., 1996), pacientes internados em unidades de cuidado intensivo (Hanes et al., 2002; Villarino et al., 1992), e pacientes com neoplasias (Elting et al., 1990).

Os principais fatores de risco para infecção ou colonização por *S. maltophilia* descritos são: o uso de antimicrobianos de amplo espectro (Hanes et al., 2002, Del Toro et al., 2002; Talmaciu et al., 2000; Carmeli e Samore, 1997; Denton et al., 1996; Villarino et al., 1992), uso prévio de imipenem (Carneiro, 2004; Elting et al., 1990), uso prévio de ceftazidima (Del Toro et al., 2002), uso prévio de cefepima (Hanes et al., 2002), uso prévio de metronidazol (Apisarnthanarak et al., 2003), uso prévio de ampicilina ou gentamicina (Van Couwenberghe et al., (1997), número de dias de uso de antimicrobianos (Talmaciu et al., 2000), uso de catéter vascular (Carneiro, 2004; Victor et al., 1994; Elting et al., 1990), uso prévio de corticóides

(VICTOR et al., 1994), ventilação mecânica (Carneiro, 2004; Del Toro et al., 2002), presença de traqueostomia (Hanes et al., 2002, Villarino et al., 1992), pontuação alta em avaliação de gravidade de trauma (Hanes et al., 2002), contusão pulmonar (Hanes et al., 2002), transporte médico aéreo (Villarino, 1992), mucosite grave (Apisarnthanarak et al., 2003) e diarreia (Apisarnthanarak et al., 2003).

Del Toro et al., (2002) em um estudo multicêntrico de 129 casos e 250 controles com culturas negativas para *S. maltophilia*, avaliaram infecção e colonização por *S. maltophilia* em 6 hospitais públicos universitários da Espanha. Esses autores mostraram na análise multivariada que o uso prévio de ceftazidima e o uso prévio de carbapenêmicos foram fatores de risco para colonização e infecção por esse agente.

Hanes et al., (2002) avaliaram em estudo de caso-controle para determinar fatores de risco para pneumonia tardia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica 26 pacientes e 137 controles com pneumonia por outros agentes Gram-negativos de uma unidade de trauma. Esses autores observaram na análise multivariada que os fatores de risco relacionados ao primeiro episódio de pneumonia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica, foram exposição a cefepima, e presença de traqueostomia. E os fatores de risco para pneumonia tardia por esse mesmo agente foram pontuação alta na escala de gravidade do trauma e presença de contusão pulmonar.

Villarino et al., (1992), na investigação de um surto de colonização e infecção por *S. maltophilia* em uma UTI, realizaram estudo de coorte com 45

pacientes e 103 controles internados na mesma UTI sem infecção por esse agente. Na análise multivariada foi evidenciado que a presença de traqueostomia, transporte aéreo, uso de imipenem e uso de múltiplos antibióticos foram fatores de risco para colonização e infecção.

2.4 Infecções causadas por *S. maltophilia*

As principais infecções causadas por *S. maltophilia* são, pneumonia, infecção de corrente sanguínea e infecções de pele e anexos. Outras infecções como infecções de trato urinário, meningites, endocardite, endoftalmites, conjuntivites, infecções abdominais e artrite séptica também são descritas. A maioria dessas infecções é de origem nosocomial sendo pouco freqüente a descrição de infecções exclusivas da comunidade (Dignani et al., 2003).

2.4.1 Infecção de trato respiratório

O trato respiratório representa o sítio mais comum de isolamento de *S. maltophilia*. No programa de vigilância global de antibióticos SENTRY entre 1997 e 1999, foram coletadas 842 cepas de *S. maltophilia* representando 3,3% de todos os isolados respiratórios identificados (Gales et al., 2001).

Pneumonia por *S. maltophilia* pode ser decorrente de disseminação hematogênica ou por microaspiração (Vartivarian et al., 2000). Pneumonia por microaspiração geralmente acontece em pacientes debilitados os quais são expostos à antibioticoterapia prolongada e que geralmente tem algum tipo de lesão pulmonar secundária a ventilação mecânica ou a alguma doença de base como doença pulmonar obstrutiva crônica.

Pneumonia por via hematogênica é mais freqüente em pacientes neutropênicos, e é associada a sinais de sepse e disfunção de órgãos, sendo que a presença desses fatores está relacionada a mau prognóstico (Vartivarian et al., 2000). Pacientes neutropênicos ou trombocitopênicos também têm risco maior de desenvolver pneumonia hemorrágica fulminante (Elsner et al., 1997).

Hanes et al., (2002) em estudo caso controle de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica comparados com pacientes com infecção por outros gram-negativos, observaram uma mortalidade de 23,1%, sem diferença estatística com o grupo controle 17,5% ($P=0,7$). Esses autores, entretanto, observaram que pacientes com infecção por *S. maltophilia* precisaram de maior tempo de suporte ventilatório ($P=0,02$) e maior tempo de permanência na UTI ($P=0,05$).

Casos de pneumonia por *S. maltophilia* já foram descritos em neonatos prematuros e pacientes com AIDS, entretanto, são relatos isolados (Ozkan et al., 1999; Sales et al., 1998)

A síndrome sinopulmonar por *S. maltophilia* tem sido descrita em pacientes com câncer, podendo ter quadro de pneumonia associado a

corrimento nasal purulento, dor facial e evidência radiológica de sinusite (Vartivarian et al., 2000). Quadro de sinusite sem pneumonia e mastoidite secundária a otite também já foram descritos (Guarnarsson e Steinsson, 2002; Harlowe, 1972).

Em pacientes com fibrose cística o isolamento de *S. maltophilia* varia de 5 a 10%, entretanto, o significado clínico desses isolamentos permanece incerto (Lyczak et al., 2002). Pacientes com fibrose cística avançada são mais propensos a serem colonizados por *S. maltophilia* podendo essa colonização ser transitória, intermitente ou crônica (Valdezate et al., 2001A).

2.4.2 Infecção de corrente sanguínea

É a principal manifestação clínica de infecção por *S. maltophilia*, principalmente em pacientes com câncer. De acordo com o programa de vigilância global de antibióticos SENTRY, *S. maltophilia* foi responsável por 0,8% das infecções de corrente sanguínea no período de 1997 a 1999 (Gales et al., 2001). A forma mais comum de apresentação é bacteremia primária sem foco identificado, embora a presença de cateter venoso central tenha sido descrita em mais de 80% dos pacientes (Muder et al., 1996; Micozzi et al., 2000; Lai et al., 2004). Bacteremia relacionada ao cateter vascular e bacteremia secundária, principalmente com foco pulmonar e abdominal, também são freqüentes (Lai et al., 2004; Muder et al., 1996).

Infecções polimicrobianas são descritas principalmente em pacientes neutropênicos. Pacientes com infecção de corrente sanguínea podem evoluir

com lesões de pele e anexos semelhantes ao ectima gangrenoso, além, de lesões nodulares simulando infecções fúngicas. A mortalidade atribuída varia de 6 a 27% (Muder et al., 1997; Micozzi et al., 2000; Senol et al., 2002; Lai et al., 2004).

2.4.3 Infecções de pele e tecidos moles

S. maltophilia é freqüentemente isolada de feridas e outras lesões da pele. No estudo de vigilância SENTRY (1997-1999) a taxa de isolamento de *S. maltophilia* em feridas esteve entre 0,1 e 1,1% do total de isolamentos (Gales et al., 2001). Existe uma dificuldade em determinar o verdadeiro papel da *S. maltophilia* nas infecções de pele, pois o seu isolamento acontece geralmente associado a outros agentes e a diferenciação entre colonização e infecção é difícil na maioria dos casos.

Del Toro et al., (2000), relataram que 57% dos isolados de *S. maltophilia* de feridas foram considerados como colonização. Celulite por *S. maltophilia* pode acontecer no local de implantação de cateter vascular, peritoneal, de jejunostomia, ou de cateter suprapúbico (Elting et al., 1990; Al-Hilali et al., 2000; Vartivarian et al., 1994B).

A principal característica de infecção da pele causada por *S. maltophilia* é a origem metastática da lesão, comprometendo pacientes imunodeprimidos com infecção de corrente sanguínea e manifestando-se com múltiplas lesões nodulares circunscritas por eritema violáceo ou ectima gangrenoso (Muder et al., 1996; Vartivarian et al., 1994B; Moser et al., 1997;

Burns & Lowe, 1997). Casos de celulite grave e miosite sem lesão prévia têm sido descritos em pacientes neutropênicos (Cameron et al., 1986; Dowhour et al., 2002). Aygun et al., (2006), descreveram o primeiro caso de um neonato com infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia*, o qual evoluiu com púrpura fulminante.

2.4.4 Outras Infecções

S. maltophilia é considerada uma causa incomum de infecção de trato urinário. No programa de vigilância SENTRY entre 1997 e 1999, o isolamento de *S. maltophilia* representou apenas 0,2% dos agentes de infecção urinária (Gales et al., 2001).

Infecção de trato urinário por *S. maltophilia* é descrita como uma infecção nosocomial que acomete principalmente pacientes com antecedente de cirurgia do trato urinário e com cateter vesical (Vartivarian et al., 1996; Khardori et al., 1990). Os sintomas podem ser locais ou sistêmicos e, em pacientes com neoplasia, usualmente é complicada, podendo ser foco de infecção de corrente sanguínea (Vartivarian et al., 1996).

O acometimento do sistema nervoso central por *S. maltophilia* é pouco freqüente, na literatura existem 15 casos descritos sendo 8 deles em pacientes com antecedente de neurocirurgia ou relacionados ao uso de material protético como derivações, bolsas coletoras ou tubos de ventriculostomia (Reddy et al., 2006; Nguyen et al., 1994). A manifestação clínica desse tipo de infecções depende mais do estado do hospedeiro do

que do organismo propriamente dito. Meningite pós-cirúrgica tende a ser mais insidiosa e com melhor evolução que meningite não relacionada a cirurgia (Papadakis et al., 1997)

Endocardite por *S. maltophilia* é rara, e foi descrita principalmente em usuários de drogas intravenosas ou como complicação de cirurgia para implantação de valva protética, manifestando-se como infecção do pós-operatório inicial devido possivelmente a contaminação de acessos vasculares (Elting et al., 1990). É freqüentemente associada a complicações como, embolia séptica, abscesso cardíaco e insuficiência cardíaca, sendo relatada uma mortalidade acima de 40% (Khan e Mehta, 2002).

A incidência de infecções oculares por *S. maltophilia* é baixa, e inclui endoftalmite após cirurgia de catarata (Kaiser et al., 1997), ceratite secundária ao uso de lentes de contato (Spraul et al., 1996) e outros quadros como conjuntivite, celulite orbitária e dacriocistite. A presença de *S. maltophilia* parece favorecer o crescimento da *Acanthamoeba* spp facilitando o desenvolvimento de ceratite por este agente (Penland e Wilhemus, 1996).

Infecções por *S. maltophilia* comprometendo o trato digestivo incluem, colangite em pacientes com obstrução da via biliar por neoplasia (Papadakis et al., 1995) e peritonite em pacientes submetidos a diálise peritoneal (Berbari et al., 1993). Relatos de casos incluem quadros de pseudocisto pancreático infectado por *S. maltophilia* em paciente com pancreatite grave (Monkemuller et al., 1999), e casos de colangite e abscesso hepático em pacientes com AIDS (Calza et al., 2001; Ortiz Casado et al., 1997).

Infecções ósseas e articulares incluem artrite séptica, osteomielite e bursite séptica. São principalmente secundárias a procedimento cirúrgico (Belzunegui et al., 2000; Papadakis et al., 1996). Sequeira et al., 1982, descreveram um caso de infecção piogênica na sínfise púbica por *S. maltophilia* em usuário de drogas intravenosas.

2.5 Sensibilidade

A escolha do melhor antimicrobiano para o tratamento de infecções por *S. maltophilia* é um desafio para médicos, devido ao padrão de resistência intrínseca dessa bactéria e da falta de um consenso global para determinar a melhor metodologia para a análise da sua sensibilidade (Jones et al., 2003).

Os problemas na realização e interpretação dos testes de sensibilidade para este microorganismo são vários, como exemplo, o impacto do meio de cultura na sensibilidade a beta-lactâmicos, a relação da temperatura na sensibilidade a aminoglicosídeos e polimixinas ou ainda, a indução de beta-lactamases.

Diferentes métodos têm sido utilizados, tais como, disco-difusão, agar-diluição, diluição em caldo e E-test (Denton e Kerr, 1998). O CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) recomenda a técnica de diluição em Agar ou diluição em caldo para determinar a sensibilidade de *S. maltophilia* para trimetoprim-sulfametoxazol e levofloxacina (CLSI, 2005).

A BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) recomenda o uso do teste de disco-difusão (Iso-Sensitest agar) exclusivamente para trimetoprim-sulfametoxazol na concentração de 19:1 (Andrews et al., 2006).

O E-test tem sido utilizado como uma boa opção para testar sensibilidade de outros gram-negativos e alguns estudos que testaram isolados de *S.maltophilia* também mostrou ótimos resultado quando este método foi comparado com métodos dilucionais considerados o padrão-ouro (Nicodemo et al., 2004, Conh e Waites, 2001, Yao et al., 1995).

Nicodemo et al., (2004) demonstraram excelente correlação entre os métodos dilucionais e o método de difusão em disco para a avaliação da sensibilidade da *S. maltophilia* a diferentes antibióticos como Trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, doxiciclina, gatifloxacina e ticarcilina clavulanato. Entretanto, testes não dilucionais mostraram uma baixa acurácia para testar polimixinas.

O programa de vigilância global SENTRY relatou entre 1997 e 2001 o isolamento de 18.569 cepas de bacilos Gram-negativos não fermentadores, entre os quais, 1.488 (8.0%) dos isolados eram *S. maltophilia*. A sensibilidade foi realizada por microdiluição em caldo, mostrando que 92% das cepas foram sensíveis a sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), 86% das cepas foram sensíveis a gatifloxacina, levofloxacina e ticarcilina-clavulanato e 54% das cepas foram sensíveis a ceftazidima (Jones et al., 2003).

2.6 Mecanismos de resistência da *S. maltophilia*

É amplamente conhecida a resistência da *S. maltophilia* a múltiplas classes de antibióticos como beta-lactâmicos, carbapenêmicos, quinolonas e aminoglicosídeos, por meio de mecanismos de resistência intrínseca ou adquirida (Hancock, 1998).

O principal mecanismo de resistência intrínseca aos beta-lactâmicos é mediado pela produção de duas beta-lactamases cromossômicas induzíveis, a metalo-beta-lactamase L1 pertencente a classe B de Ambler e a serina-beta-lactamase L2 da classe A de Ambler (Saino et al., 1982; Crowder et al., 1998). A L1 é uma metaloenzima Zn^{2+} dependente, que hidrolisa toda classe de beta-lactâmicos incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, excluindo monobactams, não sendo inibida pelo inibidor de beta-lactamase ácido clavulânico. (Walsh et al., 1994).

L2 é uma cefalosporinase, a qual hidrolisa aztreonam e é inibida pelo ácido clavulânico e parcialmente por outros inibidores de beta-lactamase (Walsh et al., 1997). Avison et al., 2000, identificaram o primeiro caso de beta-lactamase TEM mediada por um transposon em uma cepa de *S. maltophilia*. Confirmando assim, que cepas dessa espécie podem trocar determinantes de resistência a beta-lactâmicos com outras espécies, tornando a *S. maltophilia* um possível reservatório de resistência no ambiente nosocomial.

Resistência a carbapenêmicos é mediada principalmente pela indução da beta-lactamase L1, porém, outros mecanismos podem estar presentes como sugerido por Akova et al., (1991), os quais descreveram que cepas

mutantes com expressão basal de beta-lactamase L1 foram oito a 16 vezes mais sensível a meropenem que ao imipenem, possivelmente por aumento da permeabilidade ao meropenem e possíveis diferenças nos alvos de membrana. Estudos com *P. aeruginosa* têm demonstrado que o alvo primário do imipenem é a proteína ligadora de penicilina 2 (PBP2) e o meropenem têm uma alta afinidade tanto pela PBP2 e PBP3 (Edwards e Turner, 1995). Portanto, apesar da maior sensibilidade mostrada pelo meropenem este não deve ser utilizado no tratamento de infecções por esse agente devido aos resultados variáveis que apresenta nos testes de sensibilidade (Howe et al., 1997).

Sistemas de efluxo a múltiplas drogas têm sido recentemente identificados como mecanismos importantes de resistência em *S. maltophilia*. Estes sistemas são compostos de três componentes: o transportador de membrana citoplasmática (RND), uma proteína de fusão da membrana periplásmica (MFP) e o fator de membrana externa (OMF). Assim, os principais sistemas de efluxo em bactérias Gram-negativas são do tipo RND-MFP-OMF (Poole, 2004).

O primeiro sistema de efluxo descrito na *S. maltophilia* foi o sistema *smeDEF* (Alonso e Martinez, 2000), esses autores mostraram que a expressão de *smeDEF* aconteceu em 33% das cepas estudadas, levando a um aumento do CIM para tetracíclicas, cloranfenicol, eritromicina, norfloxacin e ofloxacin. Posteriormente foi descrito o sistema *smeABC* o qual confere resistência a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (Li et al., 2002). Essa resistência depende unicamente da

expressão da proteína OMF *SmeC*, possivelmente como parte do sistema *smeABC* ou como integrante de outro sistema de efluxo não identificado (Li et al., 2002). A resistência a beta-lactâmicos por esse sistema, estaria determinado pela produção de beta-lactamase L2 a qual seria necessária para a expressão do sistema *smeABC* (ou *SmeC*), (Li et al., 2002).

Resistência a aminoglicosídeos é determinada por múltiplos mecanismos. Estudos têm mostrado a capacidade da bactéria de alterar o tamanho do polissacarídeo-O e o conteúdo de fosfatos do lipopolissacarídeo (LPS) a diferentes temperaturas, dificultando assim a ligação e/ou entrada do antibiótico através da membrana externa (Rahmati-Bahram et al., 1995; Vanhoof et al., 1995; Rahmati-Bahram et al., 1997). Produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos da mesma forma que em outros gram-negativos, podem estar relacionadas à resistência a aminoglicosídeos. Estudos têm demonstrado a produção de enzimas como nucleotíditransferase-O e acetiltransferase-N por *S. maltophilia* (Vanhoof et al., 1995). Li et al., (2003), demonstraram que cepas expressando a enzima acetiltransferase *aac(6')-Iz* têm uma sensibilidade reduzida especialmente a tobramicina e netilmicina. Lambert et al., (1999), em um estudo prévio, determinaram que cepas produtoras da enzima *aac(6')-Iz* apresentavam uma CIM menor para gentamicina que para amicacina, netilmicina e tobramicina. Okasaki et al., (2004), caracterizaram a enzima *aph (3')-IIa*, a qual confere resistência para toda a classe de aminoglicosídeos com exceção da gentamicina. Gould et al., (2006), sugerem a existência de um sistema de efluxo não identificado o qual teria a atividade sobre amicacina.

Chang et al., (2004), detectaram o gene *smr* em integrons de 6 cepas de *S. maltophilia* analisadas. Esse gene já foi demonstrado em cepas de *E. coli* e *P. aeruginosa* nas quais a expressão de proteínas da família *SMR* contribui para resistência em especial aos aminoglicosídeos.

Resistência a quinolonas esta relacionada com a alteração da parede celular e hiperexpressão de sistemas de efluxo (Zhang et al., 2001; Alonso et al., 2000; Lecso-Bornet et al., 1992). Entretanto, alterações de aminoácidos nas regiões determinantes de resistência a quinolona (QRDRs) entre as subunidades constituintes das topoisomerasas II ou IV, não têm sido demonstradas como mecanismo de resistência em *S. maltophilia* (Valdezate et al., 2002; Trigo Daporta et al., 2004).

Mecanismos de resistência a SMX-TMP em *S. maltophilia* têm sido pouco estudados, entretanto a resistência a este antibiótico esta em aumento. Barbolla et al., (2004), descreveram a presença do gene *sul1* em 3 cepas de 33 analisadas as quais apresentaram uma CIM maior para SMX-TMP, entretanto, não foi determinado se esse padrão de resistência foi pela presença de um plasmídeo ou por mecanismos cromossômicos.

2.7 Tratamento

A escolha do antimicrobiano ideal para o tratamento das infecções por *S. maltophilia* continua a ser um problema, seja pelas características de multiresistência da bactéria, como pelas dificuldades na interpretação dos

estudos que analisam o padrão de sensibilidade da bactéria. Isto é por falta de uma padronização nos testes de sensibilidade, além da falta de ensaios clínicos randomizados avaliando as opções terapêuticas para o tratamento destas infecções (Nicodemo e Garcia Paez, 2007)

SMX-TMP é atualmente o medicamento de escolha para o tratamento de infecções por *S.maltophilia*, apesar das diferenças nos resultados de sensibilidade entre os métodos atualmente empregados (Valdezate et al., 2001B, Vartivarian et al., 1994A). Diversos estudos *in vitro* mostram uma sensibilidade superior a 80% de cepas analisadas, seja por métodos dilucionais ou por disco difusão. (Del Toro et al., 2002; Murder et al., 1996; Nicodemo et al., 2004; Fadda et al., 2004; Jones et al., 2003; Betriu et al., 2001; Gales et al., 2001; Herrero et al., 2000; Schmitz et al., 2000; Traub et al., 1998; Fass et al., 1996; Arpi et al., 1996; Laing et al., 1995; Yao et al., 1995; Maningo et al., 1995; Felegie et al., 1979).

Jones et al., (2003), estudaram 1.488 cepas de *S. maltophilia* como parte do programa global de vigilância SENTRY, e mostraram uma taxa de resistência de 5%, confirmando a sensibilidade desta bactéria a SMX-TMP demonstrada em estudos menores em diferentes regiões do mundo. Porém, a resistência a esta combinação parece estar aumentando. San Gabriel et al., (2004), analisaram 673 cepas isoladas em pacientes com fibrose cística nos EUA e, comprovaram uma resistência de 84%. Previamente, Valdezate et al., (2001A), observaram uma taxa de resistência de 26,2% e Micozzi et al., (2000), estudaram pacientes oncológicos com bacteremia e mostraram uma taxa de resistência de 58%.

Especialistas recomendam que o SMX-TMP seja usado em doses máximas, de 10 a 20 mg/kg por dia do componente trimetoprim para obter níveis séricos máximos, ideais para o tratamento dessas infecções, embora, esta prática limite seu uso devido à toxicidade do componente trimetoprim, principalmente em pacientes imunodeprimidos (Lai et al., 2005; Khardori et al., 1990).

Antibióticos beta-lactâmicos em geral têm uma baixa atividade contra *S.maltophilia*, devido a mecanismos de resistência citados anteriormente. Beta-lactâmicos, como ticarcilina, piperacilina, aztreonam, amoxicilina, ampicilina, apresentam taxas de resistência invariavelmente altas (Del Toro et al., 2000; Tsiodras et al., 2000; Schmitz et al., 2000; Traub et al., 1998; Carroll et al., 1998; Lecso-Bornet et al., 1997; Muñoz Bellido et al., 1997; Fass et al., 1996; Maningo et al., 1995; Pankuch et al., 1994; García Rodríguez et al., 1991A; Elting et al., 1990).

Interessantemente, inibidores de beta-lactamase, como ácido clavulânico e, em menor proporção, outros inibidores de beta-lactamase, aumentam a sensibilidade da *S.maltophilia* a beta-lactâmicos (Muñoz Bellido et al., 1997). A combinação mais ativa contra *S.maltophilia* é a associação ticarcilina-clavulanato a qual tem sido recomendada como a droga de segunda opção, principalmente no tratamento de pacientes intolerantes a SMX-TMP (Denton e Kerr, 1998). Vários estudos têm mostrado uma sensibilidade superior a 70% desta associação (Jones et al., 2003; Betriu et al., 2002; Gales et al., 2001; Schmitz et al., 2000; Pankuch et al., 1994). Lecso-Bornet e Bergogne-Berezin, (1997), demonstraram que a única

combinação de beta-lactâmico e inibidor de beta-lactamase que inibiu mais de 80% das cepas testadas e mostrou um efeito sinérgico em mais de 50% das cepas, foi à associação de ticarcilina-clavulanato, devido provavelmente, ao efeito inibidor maior de ácido clavulânico que de tazobactam ou sulbactam sobre a enzima L2. Entretanto, Cantón et al., (2003) mostraram uma taxa de resistência de 50%. Vários estudos têm demonstrado a possibilidade de aparecimento de fenótipos multirresistentes após exposição a essa combinação, dificultando assim a predição de eficácia clínica (San Gabriel et al., 2004; Carroll et al., 1998; Vartivarian et al., 1994A). Garrison et al., (1996), demonstraram que cepas de *S. maltophilia* tratadas com ticarcilina-clavulanato apresentaram uma supressão parcial de crescimento seguida de recrescimento num modelo farmacodinâmico, sugerindo assim a necessidade de estudos controlados para determinar a verdadeira atividade desta combinação no tratamento das infecções por *S.maltophilia*. A combinação aztreonam-clavulanato (2:1 e 1:1) avaliada *in vitro*, não disponível comercialmente também apresenta uma boa atividade contra cepas de *S.maltophilia*, porém problemas na interpretação dos testes de difusão, proporções dos componentes e diferença na farmacocinética dessas drogas limitam seu uso em infecções por *S.maltophilia* (Muñoz Bellido et al., 1997; Arpi et al., 1996; Vartivarian et al., 1994A; García-Rodríguez et al., 1991B; García-Rodríguez et al.,1991A). Associações como ticarcilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam e ampicilina-sulbactam não apresentam uma boa atividade contra *S. maltophilia* (Del Toro et al., 2002; Micozzi et al., 2000; Tsiodras et al., 2000; Traub et al., 1998; Muñoz Bellido

et al., 1997; Vartivarian et al., 1994A; Pankuch et al., 1994; García Rodríguez et al., 1991A).

Cefalosporinas em geral apresentam uma baixa potência contra *S.maltophilia*, ceftazidima seguido de cefoperazona e cefepima são as drogas mais ativas dessa classe. Entretanto, as taxas de resistência são indesejavelmente altas como descrito por diferentes grupos (Jones et al., 2003; Del Toro et al., 2002; Giamarellos-Bourboulis et al., 2002; Betriu et al., 2002; Gales et al., 2001; Tsiodras et al., 2000; Laing et al., 1995; Yao et al., 1995; Maningo et al., 1995; Sader et al., 1994; Vartivarian et al., 1994A; García Rodríguez et al., 1991A; Khardori et al., 1990). A administração de antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos isoladamente no tratamento de infecções por *S. maltophilia* deve ser evitada devido ao risco de indução de resistência por produção de beta-lactamases (Del Toro et al., 2002). Associações de cefalosporinas com inibidores de beta-lactamase como ceftazidima-clavulanato, cefoperazona-sulbactam, cefepima-clavulanato têm sido anecdoticamente descritas, mas sem resultados satisfatórios. Lecso-Bornet e Bergogne-Berezin, (1997) mostraram que a combinação ceftazidima-sulbactam teve um efeito sinérgico em menos de 2% das cepas estudadas. Vartivarian et al., (1994A), observaram uma sensibilidade de 8% das cepas estudadas à combinação cefoperazona-sulbactam. García Rodríguez, et al. (1991A) mostraram taxas de resistência de 30.9% com a associação ceftazidima-clavulanato.

Quinolonas, nos últimos anos têm emergido como novas opções para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*, principalmente as novas

fluoroquinolonas como clinafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, grepafloxacin, sitafloxacin e levofloxacin, as quais exibem uma atividade superior às quinolonas anteriores com CIM 4 a 8 vezes menores do que a CIM para ciprofloxacin (Nicodemo et al., 2004; Jones et al., 2003; Cantón et al., 2003; Gesu et al., 2003; Giamarellos-Bourboulis et al., 2002A; Ribera et al., 2002 ; Valdezate et al., 2001B; Gales et al., 2001; Cohn et al., 2001; Muñoz Bellido et al., 2000; Schmitz et al., 2000; Weiss et al., 2000; Biedenbach et al., 1999; Laing et al., 1995; Vartivarian et al., 1994A; Sader et al., 1994).

Gesu et al., (2003), compararam a atividade de levofloxacin e ciprofloxacin, e obtiveram uma sensibilidade entre 124 cepas estudadas de 85,5% e 58,9% respectivamente. Vartivarian et al., (1994A), mostraram que mais de 95% das cepas exibiram sensibilidade às novas fluoroquinolonas, principalmente a clinafloxacin. Estudos posteriores confirmaram a maior atividade da clinafloxacin, a qual foi 8 a 128 vezes superior a ácido nalidixico, ciprofloxacin e norfloxacin e 2 a 4 vezes superior a levofloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin e sparfloxacin (Ribera et al., 2002; Schmitz et al., 2000; Weiss et al., 2000; Pankuch et al., 1994).

Weiss et al., (2000) compararam sete fluoroquinolonas e demonstraram que clinafloxacin foi a mais ativa, inibindo 95% das cepas, seguida de trovafloxacin (84,3%), moxifloxacin (83,1%) e sparfloxacin (81,5%). Também mostraram que essas quinolonas têm uma relação de $C_{max}:CIM >10$, a qual é uma boa preditora de erradicação microbiológica e de prevenção de resistência.

Gales et al., (2001), como parte do programa de vigilância SENTRY, mostraram taxas de resistência para gatifloxacina entre 2% na Europa e 15% no Canadá. Cohn et al., (2001) estudaram 100 cepas de *S. maltophilia*, e demonstraram que gatifloxacina foi duas vezes mais potente que levofloxacina, comprovando seu poder bactericida, sem observar recrescimento depois de 24 horas no estudo farmacodinâmico de tempo de morte. Sugeriram assim, que gatifloxacina poderia ser empregada no tratamento de infecções por cepas sensíveis. Biedenbach et al., (1999) sugerem que gatifloxacina poderia ser usada como monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento de infecções por *S. maltophilia* refratárias a drogas de escolha causadas por cepas sensíveis (CIM <2 µg/l). Garrison et al., (1996), num modelo farmacodinâmico avaliaram ciprofloxacina e levofloxacina e observaram o aparecimento de mutantes resistentes a ambas as drogas. Boubakar et al., (2004) demonstraram que moxifloxacina tem maior poder bactericida que ciprofloxacina, entretanto, observaram o aparecimento de mutantes resistentes a ambas quinolonas.

Giamarellos-Bourboulis et al., (2002A) comprovaram o efeito bactericida de moxifloxacina contra cepas geneticamente distintas resistentes a TMP-SMX. Entretanto, para infecções de trato respiratório causadas por cepas com CIM >2 µg/ml a atividade clínica poderia ser limitada devido ao acúmulo de moxifloxacina no muco do epitélio brônquico e nos macrófagos alveolares. Neste último caso, monoterapia com moxifloxacina poderia selecionar mutantes resistentes.

Di Bonaventura et al., (2004), demonstraram que rufloxacin, ofloxacin e grepafloxacin tiveram uma atividade significativa estatisticamente ($P < 0,01$) para reduzir a biomassa e a viabilidade do biofilme produzido por cepas de *S. maltophilia*, podendo isto ter importância para o tratamento de infecções de corrente sanguínea relacionada a cateter vascular com selo de fluoroquinolonas. Porém, faltam estudos *in vivo* que corroborem a eficácia das novas fluoroquinolonas para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*.

Todos os aminoglicosídeos exibem uma pobre atividade contra cepas de *S. maltophilia*, com CIMs invariavelmente altas para gentamicina, tobramicina, amikacina (San Gabriel et al., 2004; Cantón et al., 2003; Del Toro et al., 2002; Gales et al., 2001; Valdezate et al., 2001B; Gales et al., 2001; Micozzi et al., 2000; Weiss et al., 2000; Herrero et al., 2000; Schmitz et al., 2000; Tsiodras et al., 2000; Carroll et al., 1998; Traub et al., 1998; Arpi et al., 1996; Laing et al., 1995; Maningo et al., 1995; Khardori et al., 1990; Felegie et al., 1979). Atualmente o uso de aminoglicosídeos é controverso e restrito a associações com outras classes de antimicrobianos para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*.

Doxiciclina e minociclina mostram uma alta atividade intrínseca contra cepas de *S. maltophilia*, com taxas de sensibilidade maiores de 80% (Nicodemo et al., 2004; San Gabriel et al., 2004; Cantón et al., 2003; Saiman et al., 2002; Gales et al., 2001; Valdezate et al., 2001B; Tripodi et al., 2001; Carroll et al., 1998; Traub et al., 1998; Laing et al., 1995). Cantón et al., (2003) estudaram 47 cepas de *S. maltophilia* em pacientes com fibrose

cística e mostraram uma taxa de resistência menor de 1% para ambos antimicrobianos. Isto, associado ao fato de minociclina ter uma atividade importante contra patógenos de trato respiratório multiresistentes em pacientes com fibrose cística, faz desse medicamento uma opção para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*, tanto em pacientes com fibrose cística como em outras populações. No entanto, faltam estudos *in vivo* para confirmar esses resultados. Carroll et al., (1998) sugerem que SMX-TMP ou minociclina ou doxiciclina deveriam ser associados a qualquer outro esquema terapêutico no tratamento de infecções graves por *S. maltophilia*. Ao contrário desses antimicrobianos, outras tetraciclinas exibem uma pobre atividade contra *S. maltophilia* (Betriu et al., 2002; Gales et al., 2001; Tsiodras et al., 2000).

A glicilciclina tigeciclina, derivada da minociclina, apresenta uma boa atividade contra cepas de *S. maltophilia*. Mostrando uma atividade acima de 80% para cepas de *S. maltophilia* (Milatovic, 2003).

Cloranfenicol é outro antibiótico que exibe uma boa atividade contra *S. maltophilia* (Nicodemo et al., 2004; Friedman et al., 2002; Valdezate et al., 2001; Tsiodras et al., 2000; Felegie et al., 1979). Tsiodras et al., (2000) relataram que cloranfenicol foi o agente mais ativo contra 69 cepas resistentes a SMX-TMP com uma taxa de resistência de 9%. Porém, Khardori et al., (1990), não demonstraram nenhuma sensibilidade do cloranfenicol contra *S. maltophilia*. A falta de estudos *in vivo* e efeitos colaterais descritos principalmente na literatura americana de cloranfenicol, limitam o seu uso na prática clínica.

Nos últimos anos o uso de polimixinas para o tratamento de infecções por Gram-negativos não fermentadores multiresistentes tem adquirido uma grande importância. Em infecções por *S. maltophilia* o principal problema para o uso das polimixina é a falta de recomendações para a interpretação dos testes de sensibilidade *in vitro*. Gales et al., (2001) e Nicodemo et al., (2004), recomendam a utilização de métodos dilucionais, por considerarem o método de disco-difusão como não confiável. Gales et al., (2001) estudaram 23 cepas com uma taxa de sensibilidade de 73,9% tanto para colistina como polimixina B. Este perfil de sensibilidade foi confirmado por estudos posteriores (Giamarellos-Bourboulis et al., 2002; Nicodemo et al., 2004).

Em resumo, faltam estudos para determinar a droga ideal para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*. SMX-TMP é a droga de escolha e ticarcilina-clavulanato é a segunda escolha, principalmente em paciente intolerantes a SMX-TMP. Novas alternativas de tratamento como o emprego de fluoroquinolonas, minociclina ou o uso de associações de antibióticos podem ser novas alternativas no tratamento dessas infecções.

2.8 Sinergismo

A combinação de antimicrobianos para o tratamento de infecções continua a ser um tema controverso. A associação de antimicrobianos em associação é amplamente utilizada principalmente em infecções graves como sepse ou endocardite. *S. maltophilia* exibe alta resistência intrínseca à maioria

dos agentes antimicrobianos. Alguns autores justificam a combinação de antimicrobianos. Muder et al., (1996), em um estudo de coorte prospectivo avaliaram 91 pacientes com infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia*, e observaram que pacientes que receberam tratamento com mais de um antibiótico tiveram mortalidade menor que aqueles que receberam monoterapia. Esses autores sugerem que o uso de SMX-TMP associado a ticarcilina-clavulanato ou a uma cefalosporina de terceira geração pode ser mais eficaz que monoterapia no tratamento de infecções por *S. maltophilia*. Algumas desvantagens como antagonismo, aumento na incidência de efeitos secundários, superinfecção e incrementos nos gastos, dificultam implementar seu uso na prática clínica (Bouza e Muñoz, 2002).

Nos últimos anos, publicações descrevendo isolados resistentes a SMX-TMP (Tsiodras, 2000), têm aumentado a importância dos estudos de associações. Poulos et al., (1995), mostraram sinergismo entre SMX-TMP e ticarcilina-clavulanato pelo método de “chequerboard” e pelo tempo de morte em 100% de cepas resistentes a SMX-TMP estudadas. em contraste, o sinergismo da combinação de ticarcilina-clavulanato-ciprofloxacina ou ceftazidima-ciprofloxacina foi dependente da CIM<32 µg/ml da ciprofloxacina, e este não foi correlacionado pelos dois métodos.

Guimarells-Bourboulis et al., (2002B), estudaram o sinergismo de colistina-rifampicina e colistina-SMX-TMP em 24 cepas resistentes a SMX-TMP e mostraram que em 24 horas o sinergismo para colistina-rifampicina foi de 62,5% e para colistina-SMX-TMP foi de 41,7%. Baseados no mecanismo de ação das polimixinas os autores levantaram a hipótese que a polimixina

facilitaria a entrada de rifampicina ou SMX-TMP na bactéria. Muñoz Bellido et al., (1996) mostraram uma atividade da combinação SMX-TMP-polimixina B, tanto para cepas resistentes a SMX-TMP quanto para cepas sensíveis.

Muñoz Bellido et al., (1997), mostraram que a associação aztreonam-clavulanato-ticarcilina foi duas a quatro vezes mais ativa que aztreonam-clavulanato. Traub et al., (1998), mostram que a combinação SMX-TMP e ticarcilina-clavulanato foi altamente efetiva na presença de sangue, e combinações com rifampicina e polimixina B mais outro medicamento como SMX-TMP ou ceftazidima foram altamente bactericidas. Gould e Milne, (1997), demonstraram que a combinações de piperacilina-tazobactam e ciprofloxacina mostravam-se amplamente variável na resposta contra cepas de *S. maltophilia*. Combinações de antimicrobianos parecem ser superiores a monoterapia no tratamento de infecções por *S. maltophilia*, principalmente por cepas multiresistentes e infecções em pacientes graves. Entretanto, faltam estudos clínicos comprovando esses resultados.

2.9 Mortalidade e fatores de mortalidade em infecções por *S. maltophilia*

Infecções por *S. maltophilia* são associadas à alta mortalidade. Estudos em infecções por *S. maltophilia* mostram taxas de mortalidade entre 14 e 92% (Aisenberg et al., 2007; Del Toro et al., 2006; Metan e Uzun, 2005; Lai et al., 2004; Wang et al., 2004; Carneiro, 2004; Senol et al., 2002; Hanes

et al., 2002; Micozzi et al., 2000; Muder et al., 1996). A mortalidade atribuída a *S. maltophilia* varia entre 12,5% a 41%, embora, em alguns estudos os critérios para atribuir a morte a *S. maltophilia* não são claros (Muder et al., 1996; Jang et al., 1992; Labarca et al., 2000; WANG et al., 2005).

Senol et al., (2002) no único estudo que avalia especificamente a morte atribuída em ICS por *S. maltophilia*, através de um estudo caso-controle avaliaram 30 pacientes com infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia* comparando-os com 30 pacientes internados no mesmo período sem infecção por esse agente (pacientes com infecções polimicrobianas foram excluídos). Esses autores observaram uma mortalidade atribuída de 26,7%.

Existem na literatura 15 estudos os quais analisam fatores de risco relacionados a mortalidade em infecções por *S. maltophilia* (Tabela 1,2,3).

Entre os fatores associados a mortalidade encontrados em estudos com análise univariada (tabela 1 e 2) estão, a terapia antimicrobiana inapropriada (Metan e Uzun, 2005; Hanes et al., 2002), internação em unidade de cuidado intensivo (Aisenberg et al., 2007; Metan e Uzun, 2005; Morrison et al., 1986), uso de ventilação mecânica (Metan e Uzun, 2005), internação hospitalar prolongada (Metan e Uzun, 2005)), cirurgia de grande porte (Metan e Uzun, 2005), uso de cateter venoso central (Wang et al., 2004), neutropenia prolongada (Lai et al., 2004; Krcmery et al., 2001; Micozzi et al., 2003), demora em remover o cateter venoso central (Friedman et al., 2002; Elting et al., 1990), pontuação alta em avaliações de gravidade (Aisenberg et al., 2007; Micozzi et al., 2000; Muder et al., 1996), presença de neoplasia hematológica (Aisenberg et al., 2007; Muder et al., 1996), terapia imunossupressora (Muder et al., 1996),

Doença do enxerto versus hospedeiro crônica (Aisenberg et al., 2007), infecção de corrente sanguínea secundária a foco pulmonar (Lai et al., 2004; Elting et al., 1990; Morrison et al., 1986), pneumonia comprometendo mais de um lóbulo (Aisenberg et al., 2007), idade maior de 40 anos (Morrison et al., 1986), transplante de órgãos (Muder et al., 1996).

Tabela 1- Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por *S. maltophilia* com análise univariada

Autor	Local Desenho	População	N°	Control	Mort. Global (%)	Mort. atribuída (%)	Fatores de mortalidade	RR (IC95%)
Metan 2005	Hosp universitário Coorte histórica	ICS	41	—	—	—	Choque séptico Terapia inapropriada Internação na UTI Ventilação mecânica Cirurgia maior Internação prolongada	- - - - - -
Wang 2005	Hosp geral Coorte Histórica	ICS	48	—	62	—	Internação na UTI Uso de CVC Ventilação mecânica	- - -
Senol 2002	Hosp Universitário Caso- controle	ICS	30	30*	—	26,7	Neutropenia Protetor: Terapia antimicrobiana apropriada	5,6 (1,8-6,9) 0,2 (,07-0,67)
Hanes 2002	Hosp trauma Caso- controle	Trauma- Pneumonia VM	26	137**	18,4	—	Terapia empírica inadequada	-
Friedman 2002	Hosp Universitário Coorte Histórica	ICS	41	—	—	18	Demora em remover o CVC Terapia inapropriada	- -

ICS: Infecção de corrente sanguínea. UTI: Unidade de cuidado intensivo. CVC: cateter venoso central. VM: ventilação mecânica. *S.m*: *Stenotrophomonas maltophilia*, A. MV: análise multivariada, A. UV: análise univariada, Hosp: hospital.

*:Sem infecção por *S.m*, **:Pneumonia VM por outros Gram (-).

Tabela 2- Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por *S. maltophilia* com análise univariada

Autor	Local Desenho	População	Nº	Control	Mort. Global (%)	Mort. atribuída (%)	Fatores de mortalidade	RR (IC95%)
Micozzi 2000	Serviço de hematologia Caso- controle	Oncológicos com ICS	37	37*	32	24	Neutropenia severa e persistente Escore da gravidade >4 Terapia inadequada	- - -
Gopalakrishnam 1999	Multicêntrico Hosp universitário Caso controle	UTI de trauma e geral	61	82**	41,3	—	APACHE II >16	-
Muder 1996	Multicêntrico Hosp universitário Coorte prospectiva	ICS 78% oncológicos	55	—	38	25	Neoplasia hematológica Transplante Neutropenia Quimioterapia Escore de gravidade >4	- - - -
Maningo 1995	Hosp universitário Coorte histórica	Infecção/ colonização de trato respiratório inferior	27	—	44	—	APACHE II >15	-
Elting 1990	Hosp câncer Coorte histórica	ICS	68	—	30,3	—	Bacteremia com foco pulmonar Choque séptico Manter o CVC	- - -
Morrison 1986	Multicêntrico Hosp universitário	Infectados ou colonizados por <i>S.m</i>	99	—	43,2	-	Internação na UTI Idade > 40 anos Foco Pulmonar da ICS	- - -

ICS: Infecção de corrente sanguínea. UTI: Unidade de cuidado intensivo. CVC: cateter venoso central. VM: ventilação mecânica. *S.m*: *Stenotrophomonas maltophilia*, A. MV: análise multivariada, A. UV: análise univariada, Hosp: hospital.

*: ICS por *P. aeruginosa*. **: colonizados por *S.m*

Entretanto, só quatro estudos apresentam análise multivariada (Tabela 3). Esses estudos com análise multivariada descrevem como fatores independentes associados à mortalidade em infecções por *S. maltophilia*, a pontuação pela avaliação de APACHE II maior que 15 pontos (Del Toro,

2006), a presença de neoplasia hematológica (Aisenberg et al., 2007), internação na UTI (Aisenberg et al., 2007), a presença de choque séptico no momento da infecção (Lai et al., 2004), a presença de trombocitopenia no momento da infecção (Lai et al., 2004), o diagnóstico de síndrome da falência de múltiplos órgãos no momento da infecção (Tsiodras et al., 2000). Os quatro estudos avaliam populações diferentes e dois estudos falham ao não determinar a gravidade da doença de base dos pacientes estudados. Assim, Aisenberg et al., (2007), em estudo de coorte retrospectivo estudando 108 pacientes com câncer e pneumonia por *S. maltophilia* demonstraram na análise multivariada que a presença de neoplasia hematológica de base e a necessidade de internação na UTI foram as variáveis associadas a maior mortalidade. Del Toro et al., (2006) em estudo de coorte prospectivo avaliaram 45 pacientes com diversos tipos de infecções por *S. maltophilia*, quatro ICS, 12 pneumonias, sete bronquites, sete infecções de sítio cirúrgico superficiais, cinco infecções de sítio cirúrgico profundas, três infecções intra-abdominais, e uma ceratoconjuntivite. A pontuação pela avaliação de APACHE II maior que 15 foi o único fator independente relacionado à mortalidade. Entretanto, como descrito, foram avaliados conjuntamente pacientes com diferentes tipos de infecção. Lai et al., (2004), estudaram 84 casos de infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia* e demonstraram na análise multivariada que choque séptico e trombocitopenia foram as variáveis independentes relacionadas à mortalidade, entretanto, nesse estudo não foi avaliada a gravidade da doença de base e o prognóstico mediante uma escala de pontuação de gravidade como APACHE II ou SOFA. Tsiodras

et al., (2000), avaliaram 69 pacientes com infecção ou colonização por *S. maltophilia* resistente a SMX-TMP, entre as quais 14 eram infecções de trato respiratório, 11 infecções de tecidos moles, oito ICS, seis infecções intra-abdominais e uma infecção de trato urinário. 60% dos pacientes tinham uma doença de base classificada como não fatal e não foi avaliado a gravidade e o prognóstico dos pacientes mediante avaliação do APACHE II ou SOFA. A análise multivariada mostrou que o único fator relacionado a mau prognóstico foi o número de falência de órgãos.

Tabela 3- Estudos de fatores relacionados a mortalidade em infecções por *S. maltophilia* com análise multivariada

Autor Ano	Local Desenho	População	n	Mort. Global (%)	Mort. atribuída (%)	Fatores de mortalidade	RR (IC95%)
Aisenberg 2007	Hosp Universitário, Coorte histórica	Pneumonia	108	-	25	Neoplasia hematológica Internação em UTI	7,4 (1,8-30,7) 11,7 (3,3-41,3)
Del Toro 2006	Hosp Universitário, Coorte Prospectiva	Infecções por <i>S. m</i>	45	44	-	APACHE II >15	1,5 (1,2-2,0)
Lai 2004	Hosp Universitário Coorte histórica	ICS	84	44	33	Choque séptico Trombocitopenia	4,8 (1,4-16,8) 8,8 (2,4-32,8)
Tsiodras 2000	Multicêntrico Hosp Universitário Coorte histórica	Infecções por <i>S.m</i> resistente a SMX-TMP	69*	25	—	Disfunção de múltiplos órgãos Terapia apropriada	3,3 (1,4-77) 0,1 (0,01-1,3)

ICS: Infecção de corrente sanguínea. UTI: Unidade de cuidado intensivo. CVC: cateter venoso central. VM: ventilação

mecânica. *S.m*: *Stenotrophomonas maltophilia*, Hosp: hospital. SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima.

*41 ptes com infecção e 28 ptes colonizados.

Problemas nos estudos tais como, à avaliação de populações heterogêneas, falta de estratificação da gravidade da doença de base e da avaliação em relação ao prognóstico por meio de avaliações como APACHE II e SOFA dificultam o reconhecimento de fatores relacionados a mortalidade em infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia*.

A importância de reconhecer fatores de risco associados a mortalidade em infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia*, além da falta de estudos específicos na literatura, levaram-nos a propor o início deste estudo.

3. OBJETIVO

Avaliar os fatores associados à mortalidade em pacientes com infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia*.

4. MÉTODOS

4.1 Local

O estudo foi realizado no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP). O HC-FMUSP é um hospital público universitário de referência terciária, localizado na região central da cidade de São Paulo. O complexo HC-FMUSP é formado por cinco institutos e tem um total de 2.200 leitos ativos. O Instituto Central do HC-FMUSP (ICHC-FMUSP) compreende 18 enfermarias clínicas e 13 enfermarias cirúrgicas de diversas especialidades, cinco unidades de atendimento emergencial (PS), duas unidades de transplante de órgãos sólidos (renal e hepático), uma unidade de transplante de medula óssea, 15 unidades de terapia intensiva (UTIs) e um berçário, albergando um total de 989 leitos. O ICHC-FMUSP admite mensalmente em torno de 4.400 pacientes, totalizando por mês aproximadamente 24.300 pacientes-dia (CCIH, 2005).

4.2 Desenho do estudo

Foram identificados os pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia causadas por *S. maltophilia* de origem hospitalar internados no ICHC-FMUSP durante o período de 30 de julho de 1999 a 30 de julho de 2005.

Para estudar os fatores relacionados à mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* no ICHC-FMUSP, foi realizado um estudo tipo coorte retrospectivo.

4.3 Definição de caso e critério de exclusão

4.3.1 Identificação de pacientes

A identificação dos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* de origem hospitalar internados no ICHC-FMUSP, durante o período de 30 de julho de 1999 a 30 de julho de 2005, foi realizada, através de levantamento do banco de dados do laboratório de Microbiologia do ICHC-FMUSP e do banco informatizado do Serviço de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (PRODESP). Este banco de dados agrega dados do Laboratório de Microbiologia e também da Subcomissão de Controle de Infecções Hospitalares (SCCIH) do ICHC-FMUSP. Desta forma, foi possível identificar o número total de hemoculturas e culturas de secreções respiratórias nas quais houve crescimento da *S. maltophilia* identificada pelo Laboratório de Microbiologia do HC-FMUSP que foram consideradas como infecção de corrente sanguínea ou pneumonia de origem hospitalar pela SCCIH do ICHC-FMUSP durante o período de 30 de julho de 1999 a 30 de julho de 2005.

A partir desses bancos de dados, procedeu-se à revisão dos prontuários médicos dos pacientes adultos nos quais foi diagnosticada infecção de corrente sanguínea ou pneumonia de origem hospitalar por *S. maltophilia* e os dados foram coletados através de uma ficha.

4.3.2 Estudo de coorte retrospectivo – Fatores relacionados a mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia*

Para estudar os fatores relacionados à mortalidade em pacientes adultos com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* de origem hospitalar, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo. Os pacientes foram avaliados quanto a exposição à diversas variáveis potencialmente associadas a mortalidade global e mortalidade nos primeiros 14 dias da Infecção.

Os desfechos estudados foram, mortalidade global e mortalidade relacionada à *S. maltophilia* em 14 dias.

4.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo, pacientes cujos prontuários médicos não puderam ser localizados no arquivo médico ou estavam incompletos, pacientes com infecções adquiridas na comunidade e crianças.

4.4 Microbiologia

Todas as culturas foram processadas no Laboratório de Microbiologia do HC-FMUSP. As técnicas de coleta, processamento e identificação das hemoculturas e secreções respiratórias durante o período do estudo são descritas a seguir.

4.4.1 Coleta de hemocultura

A coleta de hemoculturas foi de acordo com a indicação clínica definida pelo médico que assistia o paciente. Devendo ser realizada seguindo as normas de coleta do Laboratório de Microbiologia do HC-FMUSP. Segundo a recomendação a coleta deve ser precedida da técnica de anti-sepsia da pele para venopunção com álcool 70% seguido de PVPI 10% esperando secar por 1 minuto, não palpando a veia novamente (se necessário aplicar álcool 70% na ponta do dedo da luva ou usar luva estéril), coletar o sangue. 8 a 10 ml de sangue para cada frasco Bactec 9240 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA), injetar o sangue nos frascos sem trocar a agulha, misturar o conteúdo dos frascos por inversão.

4.4.2 Lavado broncoalveolar

A coleta de cultura de secreção pulmonar foi de acordo com a indicação clínica definida pelo médico que assistia o paciente. Devendo

ser realizada seguindo as normas de coleta do Laboratório de Microbiologia do HC-FMUSP. Por meio de broncoscópico de fibra óptica, são obtidas várias alíquotas separadas após instilação de solução salina. Após o término do procedimento de coleta, as alíquotas são reunidas e enviadas ao laboratório de microbiologia do HC-FMUSP para cultura quantitativa do material.

4.4.3 Processamento de hemocultura e material respiratório

As hemoculturas foram processadas por técnica automatizada utilizando o sistema Bactec (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA). Os tubos de hemocultura contendo o sangue colhido foram colocados no aparelho Bactec 9240 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Cockeysville, MD, EUA) para leitura automatizada, onde permaneciam em agitação constante por até cinco dias. Quando a leitura do Bactec indicou uma cultura positiva, o tubo foi retirado do aparelho de leitura e o caldo de cultura com sangue foi inoculado em placas de agar-sangue, agar-McConkey e agar-chocolate. Estas placas foram então incubadas a 35°C por 24 horas, sendo que as placas de agar-sangue e agar-chocolate foram incubadas em meio enriquecido de CO₂ e as placas de agar-McConkey em meio normal. Concomitantemente, foi realizada bacterioscopia com coloração de Gram. Em caso de identificação de bactérias no exame bacterioscópico e crescimento de colônias em qualquer das três placas inoculadas, procedia-se à identificação do organismo.

O material do lavado respiratório foi inoculado em placas de agar como descrito anteriormente e feito o mesmo procedimento que para a hemocultura.

4.4.4 Identificação da *S. maltophilia*

A identificação da *S. maltophilia* foi feita através de provas bioquímicas convencionais e por meio do sistema de identificação automatizado Vitek® (laboratório bioMérieux). A técnica de identificação dos microrganismos não variou durante o período estudado. O cartão utilizado foi o GNI para identificação de bactérias Gram-negativas.

4.4.5 Teste de Sensibilidade

O Teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi feito pelo teste de difusão em disco (Bauer et al., 1966). Os critérios para interpretação dos resultados seguiram as recomendações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) atualizadas.

4.5 Variáveis analisadas

4.5.1 Variáveis Categóricas

- Sexo.
- Unidade de internação hospitalar.
- Classe diagnóstica da doença de base.
- Gravidade da doença de base (Índice de McCabe).
- Uso prévio de antibióticos por mais de 48 horas.
- Uso prévio de imipenem.
- Uso prévio de meropenem.
- Uso prévio de cefepima.
- Uso prévio de ceftazidima.
- Uso prévio de medicamentos imunossupressores nos 30 dias anteriores ao diagnóstico, incluindo o uso de corticóides.
- Uso prévio ventilação mecânica.
- Presença de catéter venoso central.
- Neutropenia.
- Neutropenia grave.
- Neutropenia prolongada.
- Cirurgia.

- Tipo de infecção de corrente sanguínea: Primária, relacionada a catéter ou secundária.
- Sítio primário de infecção na bacteremia secundária.
- Infecção polimicrobiana.
- Agente associado na infecção polimicrobiana.
- Conduta em relação ao catéter venoso central: mantido, trocado com fio-guia, trocado de sítio ou retirado.
- Presença de sepse, sepse grave, choque ou síndrome da disfunção de múltiplos órgãos.
- Terapia antimicrobiana instituída.
- Tratamento adequado ou inadequado
- Resposta ao tratamento: Cura, falha, indeterminada.

4.5.2 Variáveis contínuas

- Idade em anos.
- Tempo em dias decorrido desde a internação até o diagnóstico da infecção
- Tempo em dias de internação
- Tempo em dias de ventilação mecânica.
- Tempo em dias de uso de antibióticos prévios ao diagnóstico

- Tempo de uso de imipenem
- Tempo de uso de meropenem
- Tempo de uso de ceftazidima.
- Tempo de uso de cefepime.
- Número de antibióticos recebidos prévios ao diagnóstico.
- Tempo em dias de uso de catéter venoso central.
- Número de neutrófilos.
- Número de plaquetas
- Temperatura axilar em graus centígrados
- Pontuação de APACHE II no dia do diagnóstico de infecção
- Pontuação de APACHE II no sétimo de acompanhamento
- Pontuação de APACHE II no décimo quarto dia de acompanhamento
- Pontuação de APACHE II no vigésimo primeiro dia de acompanhamento
- Pontuação de APACHE II na alta ou dia de óbito
- Pontuação de SOFA no dia do diagnóstico de infecção
- Pontuação de SOFA no sétimo de acompanhamento
- Pontuação de SOFA no décimo quarto dia de acompanhamento
- Pontuação de SOFA no vigésimo primeiro dia de acompanhamento

- Pontuação de SOFA na alta ou dia de óbito
- Tempo de tratamento da infecção em dias
- Tempo em dias do início da terapia antimicrobiana.

4.6 Definições

4.6.1 Infecção Hospitalar

Foi definida como toda infecção adquirida e diagnosticada no hospital seguindo os critérios do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) para a definição de infecções hospitalares (Garner et al., 1988; Mangram et al., 1999).

4.6.2 Pneumonia hospitalar por *S. maltophilia*

Definida segundo os critérios do “CDC” (Garner et al., 1988), como uma nova imagem de infiltrado no raio-X de tórax e pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos: Temperatura anormal ($>38^{\circ}\text{C}$ ou $<35,5^{\circ}\text{C}$), nível de leucócitos $>10.000\text{ cél/mm}^3$ ou $<4000\text{ cél/mm}^3$ ou a presença de mais de 10.000 células jovens, e a presença de escarro purulento macroscopicamente.

Diagnóstico microbiológico: isolamento do agente no lavado bronco-alveolar em concentração maior ou igual a 10^5 UFC/ml ou isolamento da bactéria em sangue, líquido pleural ou biópsia compatível com quadro clínico.

4.6.3 Infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia*

Foi definida como a presença de uma ou mais hemoculturas positivas para *S. maltophilia* acompanhada de evidência clínica de infecção, seguindo os critérios do CDC para a definição de infecções hospitalares (Garner et al., 1988).

O isolamento do microorganismo no mesmo paciente em um período menor ou igual a sete dias após a hemocultura inicial foi considerado um único episódio de infecção de corrente sanguínea.

4.6.4 Infecção de corrente sanguínea primária por *S. maltophilia*

Foi definida como infecção de corrente sanguínea na qual fosse identificada a *S. maltophilia* no sangue, e esta não estivesse relacionada a infecção em outro sítio.

4.6.5 Infecção de corrente sanguínea relacionada a catéter intravascular por *S. maltophilia*

Foi definida seguindo os critérios do CDC (Pearson et al., 1996). Foi caracterizada ICS relacionada a CVC quando a *S. maltophilia* foi identificada por metodologia semiquantitativa ou qualitativa (Maki et al., 1977) em um segmento do catéter e no sangue de um paciente com infecção de corrente sanguínea sem outro foco aparente de infecção. Na ausência de confirmação laboratorial, o desaparecimento da sintomatologia após remoção do catéter intravascular em um paciente com infecção de corrente sanguínea sintomática foi considerada evidência de infecção primária relacionada ao catéter intravascular.

4.6.6 Infecção de corrente sanguínea secundária por *S. maltophilia*

Foi definida como a infecção de corrente sanguínea na qual *S. maltophilia* identificada em hemocultura foi relacionada como agente etiológico de uma infecção em outro sítio. Para tanto, as culturas de sangue e do outro sítio de infecção devem ter sido colhidas dentro de um intervalo de até sete dias.

4.6.7 Infecção de corrente sanguínea polimicrobiana

Foi definida como uma infecção de corrente sanguínea na qual houve crescimento de duas espécies de microorganismos na mesma hemocultura ou em duas hemoculturas distintas colhidas no mesmo dia.

4.6.8 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)

Foi definida segundo o consenso do “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM, 1992).

É a resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves. Dois ou mais dos seguintes critérios foram necessários para o diagnóstico de SIRS.

1. Temperatura axilar superior a 38°C ou inferior a 36°C;
2. Frequência cardíaca superior 90 batimentos por minuto;
3. Frequência respiratória superior a 20 incursões por minuto ou pressão parcial de CO₂ (PaCO₂) inferior a 32mmHg;
4. Contagem de leucócitos superior a 12000 cél/mm³, inferior a 4000 cél/mm³ ou formas jovens (bastões) presentes em quantidade superior a 10% do total de leucócitos.

4.6.9 Sepses

Foi definida segundo o consenso do “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM, 1992), como a resposta sistêmica (SRIS) secundária à infecção. Portanto, dever-se-ia ter dois ou mais critérios de SIRS e esses sinais deveriam ser obrigatoriamente secundários ao quadro infeccioso.

4.6.10 Sepses grave

Foi definida segundo o consenso do “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM, 1992), como sepsis associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão poderiam incluir, mas não estão limitadas à acidose, oligúria ou alteração aguda do estado mental.

4.6.11 Choque séptico

Foi definido segundo o consenso do “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM, 1992), como a presença de sepsis com hipotensão, a despeito de adequada ressuscitação hídrica, associada à presença de anormalidades da perfusão já citadas. Pacientes sob a infusão de agentes inotrópicos ou vasopressores poderiam não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão foram mensuradas.

4.6.11.1 Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos

Foi definida segundo o consenso do “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” (ACCP/SCCM, 1992), como a presença de função orgânica alterada em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção e foi diagnosticada pelos seguintes achados:

1. disfunção respiratória: $\text{PaO}_2 < 60$ com uma FIO_2 de 21% ou necessidade de ventilação mecânica;
2. disfunção neurológica: Escala de Glasgow inferior ou igual a 6 na ausência de sedação. Psicose ou confusão de início agudo;
3. disfunção hematológica: presença de pelo menos dois dos seguintes: Hematócrito $< 20\%$, Leucócitos em sangue periférico inferior a $2.000/\text{mm}^3$, plaquetas em sangue periférico inferiores a $40.000/\text{mm}^3$;
4. disfunção renal: creatinina sérica superior a 2 mg/dl;
5. disfunção hepática: atividade de protrombina inferior a 20%.

4.6.12 Gravidade da doença no momento do diagnóstico de infecção por *S. maltophilia*

Foram utilizados os índices de classificação de gravidade e de avaliação da função orgânica, SOFA, APACHE II e o índice de McCabe modificado.

4.6.12.1 Critério de avaliação da função orgânica

(“Sepsis-related Organ Failure Assessment” -SOFA)

É um índice usado para avaliar a função de órgãos e determinar a gravidade da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, levando em consideração seis variáveis fisiológicas que refletem a função dos sistemas respiratório, de coagulação, hepático, cardiovascular, sistema nervoso

central e renal. Varia de 0 a 24 pontos sendo maior quanto pior o prognóstico, (Vincent et al., 1996). Tabela em Anexo 2.

4.6.12.2 Estado de gravidade da doença de base: pontuação de APACHE II

APACHE II “acute physiology and chronic health evaluation” é um método usado para estratificar pacientes em função de gravidade da doença de base. Este índice leva em consideração o grau de anormalidade de 12 variáveis fisiológicas (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial média, oxigenação, pH, hematócrito, leucócitos totais, creatinina, sódio, potássio e pontuação na escala de Glasgow), além da idade e a presença de doenças crônicas graves. Varia de 0 a 71 pontos, sendo maior quanto pior o prognóstico (Knaus et al., 1985). Tabela em Anexo 1.

4.6.12.3 Gravidade da doença (critérios de McCabe)

A gravidade da doença de base também foi classificada de acordo com os critérios definidos por McCabe (McCabe e Jackson, 1962) modificados por Seifert et al., (1995), em três grupos:

Grupo I: Rapidamente fatal: são doenças com previsão de evolução para óbito durante a internação. São enfermidades caracterizadas pelo seu início abrupto e rápida evolução, cujo prognóstico é estimado em dias ou semanas. Como exemplos das leucemias agudas,

leucemias crônicas em crise blástica, neoplasia em estágio avançado, doenças crônicas com descompensação aguda resultando em aumento da letalidade.

Grupo II: Potencialmente fatal: são doenças com previsão de evolução para óbito dentro de 5 anos. São doenças de evolução crônica cuja letalidade é decorrente de alterações evolutivas anatômicas ou funcionais, porém com expectativa de vida maior. Como exemplos temos a anemia aplástica, leucemias crônicas, insuficiência renal em tratamento dialítico, pneumopatia com hipercapnia ou hipoxemia em níveis não-críticos, insuficiência hepática, síndrome de hipertensão portal sem manifestações hemorrágicas, pancreatopatias crônicas, neoplasias em tratamento quimioterápico, transplantes de órgão sólido e medula óssea, com doenças do tecido conectivo, com terapia imunossupressora.

Grupo III: Não fatal: São doenças com sobrevida superiores aos das categorias anteriores. É o caso de neoplasia consideradas com cura clínica após tratamento, *diabetes mellitus* compensado, doença pulmonar crônica compensada, hipertensão arterial sistêmica de leve a moderada, insuficiência cardíaca compensada.

4.6.13 Classificação da doença de base

Os pacientes foram categorizados dentro das seguintes classes diagnósticas de acordo com os diagnósticos de base descritos pelo médico no prontuário do paciente.

- Neoplasia hematológica.
- Tumor de órgão sólido.
- Doença respiratória crônica:
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
 - Asma crônica que requer uso de corticóides.
 - Doenças intersticiais pulmonares (DIP).
- Doença cardiovascular:
 - Hipertensão arterial sistêmica.
 - Insuficiência coronariana.
 - Insuficiência cardíaca congestiva.
- Arritmia cardíaca.
 - Doença renal crônica
 - Doença cerebrovascular
 - Doenças infecciosas
 - Hepatopatia.
 - *Diabetes Mellitus*

- Politrauma
- Queimadura
- Infecção pelo vírus do HIV ou AIDS
- Doenças hematológicas não neoplásicas

4.6.14 Cirurgia

Foram considerados somente procedimentos cirúrgicos de grande porte, como cirurgia abdominal, torácica, neurológica, ortopédica, ginecológica e cirurgias por videolaparoscopia que foram realizados nos 30 dias prévios ao diagnóstico de infecção.

4.6.15 Uso de corticóides

Uso de corticóides foi definido como o uso de mais de 30mg/dia de prednisona ou equivalente por uma semana ou 10mg/dia ou mais por mais de três semanas nos últimos 30 dias prévios ao diagnóstico de infecção.

4.6.16 Neutropenia

Neutropenia foi definida como $<500 \text{ cél/mm}^3$ ou entre 500-1000 cél/mm^3 com previsão de queda para $<500 \text{ cél/mm}^3$ nas três semanas prévias ao diagnóstico de infecção.

4.6.16.1 Neutropenia grave

Neutropenia grave foi definida como uma contagem menor de 100 células/mm³ nas três semanas prévias ao diagnóstico de infecção.

4.6.16.2 Neutropenia prolongada

Neutropenia prolongada foi definida como um período de neutropenia maior que dez dias que ocorreu no período de três semanas antes do diagnóstico de infecção.

4.6.17 Tratamento

A terapia para infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* foi considerada adequada ou inadequada de acordo com os seguintes parâmetros.

4.6.17.1 Tratamento adequado

Instituição de terapia antimicrobiana utilizando um antimicrobiano para o qual tenha sido demonstrado por testes de susceptibilidade antimicrobiana ou com reconhecida sensibilidade que o microorganismo em questão é sensível, por um período de tempo não menor que 7 dias e recebendo a dose adequada de acordo com os padrões de uso clínico para cada tipo de antimicrobiano.

A dose considerada adequada, considerando-se que o paciente tenha função renal normal, foram as seguintes (Moellering et al., 2004):

- Sulfametoxazol-trimetoprima: 10-20 mg/kg/dia do componente trimetoprima.
- Ticarcilina- ácido clavulânico: 3.1 g de 4/4 horas
- Levofloxacin: 500mg/dia
- Gatifloxacin: 400mg/dia
- Ciprofloxacina 400-800 mg/dia

4.6.17.2 Tratamento inadequado por demora no início

Início de antimicrobiano após 72 horas da cultura positiva.

4.6.17.3 Tratamento inadequado por tempo insuficiente

Utilização de terapia antimicrobiana por um período menor que sete dias.

4.6.17.4 Tratamento inadequado por resistência bacteriana

Instituição de terapia antimicrobiana utilizando antimicrobiano para o qual tenha sido demonstrado por teste de sensibilidade “in vitro” que o organismo era resistente.

4.6.17.5 Tratamento inadequado por subdose

Utilização de terapia antimicrobiana em dose inferior à dose definida como adequada, na presença de função renal normal.

4.6.18 Resposta ao tratamento

Definido, ao final do tratamento ou no momento da alta ou óbito, o que for antes, como: resposta indeterminada, cura e falha.

4.6.18.1 Resposta indeterminada

Foi definida como a ocorrência de óbito nas primeiras 72 horas desde o início da antibioticoterapia ou por outra causa determinada não relacionada a infecção por *S. maltophilia* durante o tratamento.

4.6.18.2 Cura

Foi definida como a normalização do leucograma, temperatura mínima superior a 36,0° C e máxima inferior a 37,8°C, e diminuição ou suspensão da dose de drogas vasoativas. Se pneumonia foi considerada a melhora dos parâmetros respiratórios.

4.6.18.3 Falha

Definida como óbito, instabilidade hemodinâmica sem outra causa definida por exame microbiológico após 3 a 5 dias do início do tratamento ou isolamento novamente do mesmo agente.

4.6.19 Mortalidade Global

Óbito dos pacientes acompanhados até o final da internação.

4.6.20 Mortalidade relacionada a infecção por *S. maltophilia* nos primeiros 14 dias da infecção

Óbito dos casos nos primeiros 14 dias do diagnóstico de infecção.

4.7 Análise dos dados

4.7.1 Banco de dados

Os dados registrados na ficha de coleta de dados (anexo 3) e foram digitados em um banco de dados utilizando o programa EpiData 3.0 (Lauritsen et al., 2002).

4.7.2 Análise estatística

as variáveis categóricas através do número de casos e porcentagem em cada categoria. Análise univariada foi realizada no Epi-info 6.04b (Dean et al., 1998). Variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando necessário. Variáveis contínuas foram analisadas utilizando o teste de Wilcoxon ou o teste Mann-Whitney. Considerou-se significativo um valor de $P \leq 0.1$. Risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de cada variável foram calculados.

Os cortes das variáveis contínuas foram baseados na mediana encontrada e também de cortes vistos nos estudos descritos na literatura de infecções por *S. maltophilia*.

Análise multivariada foi realizada utilizando o programa STATA 7.0 (Stata Corporation, 2003). As variáveis foram sendo incluídas, uma a uma, de acordo com seu nível de significância, iniciou-se o processo de modelagem pela variável mais significativa, do ponto de vista estatístico, a seguir foram acrescentadas as outras variáveis, uma a uma seguindo a ordem decrescente de significância estatística. A nova variável era mantida no modelo caso fosse considerada estatisticamente significativa ou por sua importância clínica. Todas as variáveis com nível de significância menor que $P \leq 0,1$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística “stepwise forward procedure”.

Foram realizadas curvas de sobrevida utilizando o método de estimativa Kaplan-Meier para comparação entre diferentes categorias das

variáveis com maior significância estatística. Para as comparações entre as diversas curvas foi utilizado o teste de log-rank. Todos os testes foram bicaudados. Os pacientes foram acompanhados desde a data do diagnóstico de infecção por um período de 21 dias.

5. RESULTADOS

Foram identificados, por meio de levantamento do banco de dados da PRODESP e do laboratório central de microbiologia, um total de 116 pacientes com culturas positivas para *S. maltophilia* no ICHC-FMUSP no período de julho de 1999 a julho de 2005, destes, 6 pacientes foram identificados como crianças e foram excluídos, 15 pacientes após revisão do prontuário foram considerados como colonizados e também foram excluídos.

35 Prontuários médicos não foram localizados e estes casos foram excluídos do estudo. Não sendo possível determinar os casos de infecção relacionada a *S. maltophilia* entre esses prontuários.

60 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 1).

Figura 1- Distribuição por ano dos 60 pacientes adultos com infecção por *S. maltophilia* incluídos no estudo

Descrição dos pacientes

Um total de 60 pacientes foram avaliados, 52 (87%) pacientes com infecção de corrente sanguínea (ICS) e oito (13%) pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*, (Tabela 4).

Tabela 4- Características das infecções de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Infecção	n=60	(%)
ICS	52	87
ICS Primária	28	47
ICS relacionada ao CVC	8	13
ICS relacionada ao CVC de curta permanência	5	8
ICS relacionada ao cateter de longa permanência	3	5
ICS secundária	24	40
Foco da ICS		
pulmonar	11	18
Intra-abdominal	9	15
pele	2	3
Trato urinário	1	2
Ferida cirúrgica	1	2
Pneumonia	8	13

Infecções de corrente sanguínea polimicrobiana foram diagnosticadas em 18 (30%) pacientes. Sendo os principais agentes isolados *Staphylococcus aureus* em seis (10%) casos, *Acinetobacter baumannii* em cinco (8%) pacientes, *Enterococcus faecalis* em dois (3%) pacientes, *Pseudomonas aeruginosa* em dois (3%) pacientes, *Enterobacter cloacae* em um (6%) paciente, *Pseudomonas putida* em um (2%) paciente e *Serratia marscenses* em um (2%) paciente.

Pneumonia por *S. maltophilia* foi diagnosticada em oito (13%) pacientes. Sendo o diagnóstico feito por cultura de lavado broncoalveolar em seis (75%) pacientes e por biópsia pulmonar em dois (25%) pacientes. Três pacientes apresentaram isolamento de um outro agente na cultura de pulmão. *A. baumannii* foi isolado em dois (3%) pacientes e *Klebsiella pneumoniae* em um (2%) paciente.

Em relação as variáveis demográficas e antecedentes prévios de exposição são descritos na tabela 5.

Tabela 5- Variáveis demográficas e de exposição nos 60 pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variável	n ou média	DP ou %
Idade	48,9	±19
Sexo masculino	42	70
Antecedentes		
Internação prévia	24	40
Uso de antibiótico	57	95
Uso de imunossupressores	21	35
Transplante	8	13
Neutropenia	17	28
Ventilação mecânica	34	57
Uso CVC	53	88
CVC curta permanência	39	74
CVC longa permanência	14	26
Cirurgia	21	35
Nutrição parenteral	11	18
Sonda vesical	35	58
Sonda enteral	36	60
Profilaxia de ulcera gástrica	54	90

CVC: Cateter venoso central

Os pacientes tinham implantado o cateter antes do diagnóstico de infecção em média 31(5 a 210) dias, o uso de ventilação mecânica prévio ao diagnóstico de infecção foi em média de 22,2 (2-90) dias. Cirurgia prévia foi observada em 21 (35%) pacientes, cirurgia abdominal foi vista em 14 pacientes, seguida de cirurgia torácica em quatro pacientes, cirurgia craniana em dois pacientes e cirurgia urológica em um paciente.

Em relação ao uso de profilaxia contra ulcera gástrica observamos que 54 (90%) pacientes fizeram uso de alguma profilaxia, omeprazol foi usado por 49 (82%) pacientes e ranitidina por 11 (18%) pacientes.

Os pacientes apresentavam diversos diagnósticos de base (tabela 6).

Tabela 6- Diagnóstico de base dos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Diagnóstico	n=60	%
Neoplasia hematológica	18	30
Tumor órgão sólido	9	15
Doença infecciosa	9	15
Queimado	6	10
Doença hematológica	3	5
Hepatopatia	3	5
Doença respiratória crônica	2	3
Doença cardiovascular	2	3
Doença cerebrovascular	2	3
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)	1	2
Outros	5	8

Em relação à gravidade da doença de base de acordo com o índice de McCabe, 28 (47%) pacientes foram classificados como McCabe 1, 25 (42%) pacientes foram classificados como McCabe 2 e 7 (12%) pacientes como McCabe 3.

O uso prévio de antibióticos foi visto em 57 (95%) pacientes (Tabela 7). O número de antibióticos usados previamente foi em média de $3 \pm 1,3$ antibióticos por paciente.

Tabela 7- Antibiótico usado previamente em 57 pacientes com infecção por *S. maltophilia* e média dos dias de uso – ICHC- FMUSP, 1999 a 2005

Antibiótico	n=60 (%)	média de uso em dias ($\pm$ DP)
Imipenem	33 (55)	13 $\pm$ 8,1
Meropenem	9 (15)	11,6 $\pm$ 8,8
Cefepima	23 (38)	10,3 $\pm$ 4,9
Ceftazidima	5 (8)	11 $\pm$ 4,0
Ceftriaxona	14 (23)	8,3 $\pm$ 4,1
Ampicilina/sulbactam	7 (12)	9,5 $\pm$ 9,7
Ciprofloxacina	6 (10)	12,5 $\pm$ 5,5
Sulfametoxazol-trimetoprima	4 (7)	18,7 $\pm$ 8,3
Colistina	3 (5)	27,3 $\pm$ 15,9
Vancomicina	48 (80)	16,0 $\pm$ 8,4
Clindamicina	6 (10)	7,5 $\pm$ 2,0
Outros	8 (14)	13,2 $\pm$ 8,2

Em relação ao uso de imunossupressores, 21 (35%) pacientes receberam algum medicamento imunossupressor previamente, entre estes, 9 (15%) receberam corticóides e 19 (32%) pacientes fizeram uso de algum

quimioterápico. Transplante prévio ao diagnóstico de infecção foi realizado em 8 (13%) pacientes, 7 (12%) pacientes receberam transplante de medula óssea, entre os quais, cinco receberam transplante alogênico e dois receberam transplante autólogo. Transplante de órgão sólido prévio foi observado em um (2%) paciente, sendo este, um transplante de fígado.

Neutropenia prévia foi observada em 17 (28%) pacientes, dos quais, a maioria (14) apresentava neutropenia grave e desses, 13 (22%) pacientes tinham neutropenia prolongada.

Trinta e quatro (57%) pacientes fizeram uso prévio de ventilação mecânica, com uma média de dias de uso da ventilação mecânica de $22,2 \pm 18,9$ dias.

A maioria dos pacientes foram internados em uma unidade de terapia intensiva clínica e a média de internação foi de $30,8 \pm 19,5$ dias antes do diagnóstico de infecção por *S. maltophilia*, (Tabela 8).

Tabela 8- Unidades de internação dos 60 pacientes com infecção por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP. 1999-2005

Unidade de Internação	n=60	%
UTI	27	45
Clínica	21	35
Cirúrgica	6	10
Unidade de transplante	12	20
Unidade de queimados	6	10
Enfermaria clínica	12	20
Enfermaria cirúrgica	3	5

UTI: unidade de terapia intensiva

Em relação à gravidade e evolução dos pacientes observamos (Tabela 9)

Tabela 9- Variáveis de gravidade nos 60 pacientes com infecção por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP. 1999-2005

Variável	n	% ou DP
Sepse	23	38
Sepse grave	3	5
Choque séptico	18	30
Falência de órgãos	9	15
APACHE II* (pontos)	17	7,5
SOFA** (pontos)	7	4,6
Neutrófilos (média em mm ³)	8.064	-
Hematócrito (média em %)	27,7	-
Plaquetas (média em mm ³)	181.726	-
Temperatura axilar (media em °C)	37,4	-

*APACHE II do dia do diagnóstico da infecção.

**SOFÁ do dia do diagnóstico da infecção.

Os pacientes foram acompanhados por 21 dias sendo avaliado a pontuação de APACHE II e o índice de SOFA no sétimo dia, no décimo quarto dia, do vigésimo primeiro dia e no dia da alta ou óbito, (Tabela 10)

Tabela 10- Média da pontuação de APACHE II e índice SOFA nos primeiros 21 dias de acompanhamento nos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP. 1999-2005

Dia de acompanhamento	APACHE II (média, $\pm$DP)	SOFA (média, $\pm$DP)
7° dia	16,3 $\pm$ 8,0	6,8 $\pm$ 4,8
14° dia	14,6 $\pm$ 7,5	5,7 $\pm$ 4,5
21° dia	14,1 $\pm$ 7,3	4,9 $\pm$ 3,6
Dia da Alta ou óbito		
Óbitos	22,7 $\pm$ 6,7	10,8 $\pm$ 4,5
Vivos	9,3 $\pm$ 5,9	2,6 $\pm$ 3,0

O perfil de sensibilidade foi realizado em 18 (30%) isolados (um por paciente), 18 cepas foram testadas para SMX-TMP e 17 cepas foram testadas para levofloxacina (tabela 11)

Tabela 11- Perfil de sensibilidade das amostras provenientes de 20 pacientes com infecção por *S. maltophili* – ICHC-FMUSP- 1999 a 2005a

Antimicrobiano testado	n	sensíveis	intermediarias	resistentes
SMX-TMP	18	15 (75%)	-	3 (15%)
Levofloxacina	17	16 (96%)	1 (4%)	-

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima.

Em relação à mortalidade, 45 (75%) pacientes evoluíram para óbito. A mortalidade relacionada a infecção por *S. maltophilia* até o dia 14 foi 37% (22 pacientes).

Análise univariada em relação a mortalidade global

Para a avaliação dos fatores relacionados à mortalidade nos pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia por *S. maltophilia* foram comparados os pacientes que evoluíram para óbito com pacientes que não apresentaram óbito ao final da internação. Avaliamos também óbito nos primeiros 14 dias.

Vários fatores potencialmente relacionados com mortalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* foram avaliados.

Os resultados em relação a idade e sexo são mostrados na tabela 12.

Tabela 12- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a sexo e idade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Sexo				
Masculino	35	7	1,5 (0,97-2,32)	0,04
Feminino	10	8		
Idade				
>40 anos	29	9	1,0 (0,77-1,43)	0,75
<40 anos	16	6		
>60 anos	18	4	1,15 (0,87-1,53)	0,35
<60 anos	27	11		

Os resultados em relação a doença de base, gravidade da mesma e antecedente de internação são mostrados na tabela 13.

Tabela 13- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a doença de base, gravidade da doença, unidade de internação e antecedente de internação – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Doença de base				
Neoplasia				
Sim	21	6	1,07 (0,80-1,43)	0,88
Não	24	9		
Neoplasia hematológica				
Sim	15	3	1,17 (0,88-1,55)	0,51
Não	30	12		
Índice de McCabe				
I	22	6	1,09 (0,82-1,46)	0,55
II e III	23	9		
Unidade de internação				
UTI clínica				
Sim	16	5	1,02 (0,76-1,39)	0,87
Não	29	10		
Internação prévia				
Sim	16	8	0,83 (0,60-1,15)	0,22
Não	29	7		

UTI: unidade de terapia intensiva.

Resultados em relação ao uso de antibióticos prévios são mostrados na tabela 14.

Tabela 14- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a antibióticos– ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Antibiótico prévio				
Sim	44	13	2,32 (0,46-11,5)	0,15
Não	1	2		
Antibióticos				
Imipenem				
Sim	29	4	1,48 (1,06-2,08)	0,01
Não	16	11		
Meropenem				
Sim	5	4	0,71 (0,39-1,29)	0,20
Não	40	11		
Ceftazidima				
Sim	4	1	1,07 (0,67-1,71)	1,00
Não	41	14		
Cefepima				
Sim	20	3	1,29 (0,98-1,69)	0,09
Não	25	12		
Ceftriaxona				
Sim	10	4	0,94 (0,65-1,36)	0,73
Não	35	11		
AMP/SUL				
Sim	6	1	1,16 (0,83-1,64)	0,66
Não	39	14		
Ciprofloxacina				
Sim	5	1	1,13 (0,76-1,66)	1,00
Não	40	14		
Colistina				
Sim	3	0	1,36 (1,16-1,58)	0,56
Não	42	15		
Vancomicina				
Sim	37	11	1,16 (0,75-1,78)	0,47
Não	8	4		
Metronidazol				
Sim	7	1	1,20 (0,88-1,63)	0,66
Não	38	14		
Receber ≥3 antibióticos				
Sim	30	4	1,53 (1,08-2,17)	0,007
Não	15	11		

AMP/SUL:ampicilina-sulbactam.

Resultados em relação ao estado de imunidade prévia e a uso de terapia imunossupressora são mostrados na tabela 15.

Tabela 15- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a imunidade e uso de imunossupressores – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Transplante prévio				
Sim	5	3	0,81 (0,47-1,42)	0,39
Não	40	12		
Uso de Imunossupressores				
Sim	15	6	0,93 (0,67-1,28)	0,64
Não	30	9		
Corticóides				
Sim	7	2	1,04 (0,71-1,53)	1,00
Não	38	13		
Quimioterapia				
Sim	14	5	0,97 (0,71-1,34)	1,00
Não	31	10		
Neutropenia				
Sim	14	3	1,14 (0,86-1,52)	0,50
Não	31	12		
Neutropenia grave				
Sim	13	1	1,33 (1,05-1,70)	0,15
Não	32	14		
Neutropenia prolongada				
Sim	12	1	1,31 (1,03-1,68)	0,15
Não	33	14		

Resultados em relação a procedimentos e cirurgias prévias são mostrados na tabela 16.

Tabela 16- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a procedimentos e cirurgias – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Procedimentos ou cirurgias				
Ventilação mecânica				
Sim	29	5	1,39 (0,99-1,94)	0,03
Não	16	10		
CVC				
Sim	40	13	1,06 (0,65-1,73)	1,00
Não	5	2		
Cirurgia				
Sim	14	7	0,84 (0,60-1,18)	0,27
Não	31	8		
Nutrição parenteral				
Sim	10	1	1,27 (0,98-1,65)	0,26
Não	35	14		

CVC:cateter venoso central.

Resultados em relação as características das infecções são mostrados na tabela 17.

Tabela 17- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a infecção– ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Infecção				
ICS				
Sim	38	14	0,84 (0,61-1,14)	0,35
Não	7	1		
ICS primária				
Sim	21	7	1,00 (0,75-1,34)	1,00
Não	24	8		
ICS relacionada ao CVC				
Sim	6	2	1,00 (0,65-1,54)	1,00
Não	39	13		
ICS secundária				
Sim	17	7	0,91 (0,67-1,24)	0,53
Não	28	8		
ICS polimicrobiana				
Sim	12	6	0,85 (0,59-1,22)	0,34
Não	33	9		
Pneumonia				
Sim	7	1	1,20 (0,88-1,63)	0,66
Não	38	14		

ICS:infecção de corrente sanguínea, CVC:cateter venoso central

Resultados em relação a gravidade da doenças e características no momento da infecção são mostrados na tabela 18.

Tabela 18- Análise univariada de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a gravidade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Gravidade				
Sepse				
Sim	17	6	0,98 (0,72-1,32)	0,87
Não	28	9		
Sepse grave				
Sim	3	0	1,36 (1,16-1,58)	0,56
Não	42	15		
Choque séptico				
Sim	17	1	1,42 (1,11-1,80)	0,02
Não	28	14		
SDMO				
Sim	9	0	1,42 (1,19-1,69)	0,09
Não	36	15		
Neutrófilos				
<1.000/mm ³	12	4	1,00 (0,72-1,39)	1,00
>1.000/mm ³	33	11		
Plaquetas				
<100.000/mm ³	23	4	1,28 (0,96-1,70)	0,10
>100.000	22	11		
Hematócrito				
< 30 %	35	7	1,50 (0,97-2,32)	0,04
>30%	10	8		
Temperatura				
>38° C	21	6	1,07 (0,80-1,43)	0,65
<38° C	24	9		
APACHE II				
>20 pontos	17	0	1,55 (1,23-1,91)	0,006
<20 pontos	28	15		
SOFA				
>6 pontos	27	1	1,71 (1,25-2,35)	0,0003
<6 pontos	18	14		

SDMO: síndrome da disfunção de múltiplos órgãos.

Resultados em relação ao tratamento e resposta clínica são mostrados na tabela 19.

Tabela 19- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação ao tratamento – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Receber Tratamento				
Sim	32	15	0,68 (0,56-0,83)	0,02
Não	13	0		

Em relação à análise univariada da mortalidade global dos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia*, observamos que pacientes com pontuação maior nos índices de gravidade no dia do diagnóstico da infecção apresentaram maior mortalidade. Assim, uma pontuação maior que 20 no APACHE II, uma pontuação maior que seis no índice SOFA, além da presença de choque séptico no momento do diagnóstico de infecção, foram as principais variáveis relacionadas a mortalidade. Também foram identificados como fatores relacionados a mortalidade na análise univariada, o uso prévio de imipenem, o uso prévio de cefepima, o uso prévio de três ou mais antibióticos, a presença de neutropenia grave ou prolongada, o uso de ventilação mecânica, um nível de hematócrito menor a 30%, uma contagem de plaquetas menor a 100.000/mm³. Como fator protetor observamos o início de antibioticoterapia.

As médias das variáveis contínuas foram avaliadas (Tabela 20).

Tabela 20- Avaliação de variáveis contínuas em relação à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia*. ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Óbito n=45 Média (intervalo)	Não-óbito n=15 Média (intervalo)	P
Tempo entre internação até o diagnóstico (dias)	32,0 (6-92)	31,7 (0-99)	0,18
Dias de uso prévio de Imipenem	13,1 (2-32)	12,2 (7-20)	0,91
Tempo de Ventilação mecânica (dias)	21,5 (2-90)	26,4 (7-41)	0,42
Neutrófilos por mm ³	8.465,7 (0-30030)	6.860.0 (0-15.400)	0,94
Plaquetas por mm ³	134.742,2 (1000-603.000)	310.333,3 (25.000-787.000)	0,004
Hematócrito (%)	24,4 (16,1-33,4)	28,7 (20,6-39,9)	0,002
Temperatura (C°)	37,4 (34-39,5)	37,5 (36,8-39,3)	0,55
APACHE II (pontos)	18,6 (0-36)	11,2 (1-19)	0,0008
SOFA (pontos)	8 (0-20)	3 (0-13)	0.0006
Idade (anos)	49,9 (16-85)	45,8 (20-83)	0,58

Análise Multivariada em relação a mortalidade global

As variáveis com significância estatísticas que entraram no modelo de regressão logística são mostradas na tabela 21.

Tabela 21- Variáveis utilizadas na análise multivariada em relação a mortalidade global – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=45	Não-óbito n=15		
Sexo				
Masculino	35	7	1,5 (0,97-2,32)	0,04
Antibióticos				
Imipenem	29	4	1,48 (1,06-2,08)	0,01
Cefepima	20	3	1,29 (0,98-1,69)	0,09
Receber ≥3 antibióticos	30	4	1,53 (1,08-2,17)	0,007
Procedimentos ou cirurgias				
Ventilação mecânica	29	5	1,39 (0,99-1,94)	0,03
Gravidade				
Choque séptico	17	1	1,42 (1,11-1,80)	0,02
SDMO	9	0	1,42 (1,19-1,69)	0,09
Plaquetas <100.000/mm³	23	4	1,28 (0,96-1,70)	0,10
Ht < 30 %	35	7	1,50 (0,97-2,32)	0,04
APACHE II >20 pontos	17	0	1,55 (1,23-1,91)	0,006
SOFA >6 pontos	27	1	1,71 (1,25-2,35)	0,0003

SDMO:síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Ht:hematócrito

A análise multivariável identificou como fatores único fator independente relacionado a mau prognóstico, o índice SOFA maior que 6. (Tabela 22)

Tabela 22- Avaliação de fatores relacionados à mortalidade global em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* – Análise multivariada- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variável	OR (IC95%)	P
SOFA >6 pontos	37,12 (2,8-494,3)	0,006

Análise univariada em relação a mortalidade em 14 dias

Vários fatores potencialmente relacionados com mortalidade nos primeiros 14 dias do início da infecção foram avaliados.

Os resultados em relação a idade e sexo são mostrados na tabela 23.

Tabela 23- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a sexo e idade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Sexo				
Masculino	21	21	1,13 (0,62-2,05)	0,69
Feminino	8	10		
Idade				
>40 anos	19	19	1,10 (0,63-2,21)	0,73
<40 anos	10	12		
>60 anos	12	11	1,22 (0,72-2,05)	0,46
<60 anos	17	20		

Os resultados em relação a doença de base, gravidade da doença e antecedente de internação são mostrados na tabela 24.

Tabela 24- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a doença de base, gravidade da doença, unidade de internação e antecedente de internação – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Doença de base				
Neoplasia				
Sim	15	12	1,31 (0,78-2,21)	0,31
Não	14	19		
Neoplasia hematológica				
Sim	11	7	1,43 (0,86-2,37)	0,19
Não	18	24		
Índice de McCabe				
I	17	11	1,62 (0,95-2,77)	0,20
II, III	12	20		
Unidade de Internação				
UTI clínica				
Sim	12	9	0,93 (0,44-1,94)	0,93
Não	17	22		
Internação prévia				
Sim	8	16	0,57 (0,30-1,07)	0,06
Não	21	15		

UTI:unidade de terapia intensiva

Resultados em relação ao uso de antibióticos prévios são mostrados na tabela 25.

Tabela 25- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a antibióticos – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Antibiótico prévio				
Sim	29	28	-	0,23
Não	0	3		
Antibióticos prévios				
Imipenem				
Sim	20	13	1,82 (1,00-3,31)	0,03
Não	9	18		
Meropenem				
Sim	4	5	0,91 (0,41-1,98)	1,00
Não	25	26		
Ceftazidima				
Sim	2	3	0,81 (0,27-2,46)	1,00
Não	27	28		
Cefepima				
Sim	14	9	1,50 (0,90-2,50)	0,12
Não	15	22		
Ceftriaxona				
Sim	9	5	1,48 (0,89-2,46)	0,17
Não	20	26		
AMP/SUL				
Sim	3	4	0,87 (0,36-2,15)	1,00
Não	26	27		
Ciprofloxacina				
Sim	4	2	1,44 (0,76-2,72)	0,41
Não	25	29		
Colistina				
Sim	3	0	-	0,10
Não	26	31		
Vancomicina				
Sim	25	23	1,56 (0,67-3,64)	0,24
Não	4	8		
Metronidazol				
Sim	4	4	1,04 (0,49-2,20)	1,00
Não	25	27		
Receber ≥3 antibióticos				
Sim	21	13	2,01 (1,06-3,79)	0,018
Não	8	18		

AMP/SUL:ampicilina sulbactam.

Resultados em relação ao estado de imunidade prévia e a uso de terapia imunossupressora são mostrados na tabela 26.

Tabela 26- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a imunidade e uso de imunossupressores – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Transplante prévio				
Sim	4	4	1,04 (0,49-2,20)	1,00
Não	25	27		
Uso de Imunossupressores				
Sim	11	10	1,13 (0,67-1,93)	0,64
Não	18	21		
Corticóides				
Sim	7	2	1,80 (1,13-2,89)	0,07
Não	22	29		
Quimioterapia				
Sim	10	9	1,14 (0,66-1,95)	0,65
Não	19	22		
Neutropenia				
Sim	9	8	1,14 (0,66-1,97)	0,65
Não	20	23		
Neutropenia grave				
Sim	9	5	1,48 (0,89-2,46)	0,17
Não	20	26		
Neutropenia prolongada				
Sim	8	5	1,38 (0,81-2,35)	0,28
Não	21	26		

Resultados em relação a procedimentos e cirurgias prévias são mostrados na tabela 27.

Tabela 27- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a procedimentos e cirurgias – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Ventilação mecânica				
Sim	18	16	1,25 (0,72-2,17)	0,41
Não	11	15		
CVC				
Sim	27	26	1,78 (0,54-5,92)	0,42
Não	2	5		
Cirurgia				
Sim	10	11	0,98 (0,56-1,70)	0,93
Não	19	20		
Nutrição parenteral				
Sim	7	4	1,42 (0,82-2,44)	0,26
Não	22	27		

CVC: cateter venoso central

Resultados em relação as características das infecções são mostrados na tabela 28.

Tabela 28- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a infecção – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
ICS				
Sim	24	28	0,74 (0,40-1,36)	0,46
Não	5	3		
ICS primária				
Sim	11	17	0,70 (0,40-1,21)	0,19
Não	18	14		
ICS relacionada ao CVC				
Sim	3	5	0,75 (0,29-1,91)	0,70
Não	26	26		
ICS secundária				
Sim	13	11	1,22 (0,73-2,05)	0,46
Não	16	20		
ICS polimicrobiana				
Sim	5	13	0,49 (0,22-1,07)	0,04
Não	24	18		
Pneumonia				
Sim	5	3	1,35 (0,73-2,50)	0,46
Não	24	28		

ICS:infecção de corrente sanguínea. CVC:cateter venoso central.

Resultados em relação a gravidade da doenças e características no momento da infecção são mostrados na tabela 29.

Tabela 29- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação a gravidade – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Gravidade				
Sepse				
Sim	5	18	0,34 (0,15-0,75)	0,001
Não	24	13		
Sepse grave				
Sim	3	0	-	0,1
Não	26	31		
Choque séptico				
Sim	16	2	2,87 (1,78-4,64)	0,00004
Não	13	29		
SDMO				
Sim	9	0	2,55 (1,81-3,59)	0,0006
Não	20	31		
Neutrófilos				
<1.000/mm ³	9	7	1,24 (0,72-2,12)	0,46
>1.000/mm ³	20	24		
Plaquetas				
<100.000/mm ³	17	10	1,73 (1,01-2,96)	0,04
>100.000/mm ³	12	21		
Hematócrito				
< 30%	23	19	1,64 (0,81-3,34)	0,13
>30%	6	12		
Temperatura				
>38° C	10	17	0,64 (0,36-1,14)	0,11
<38° C	19	14		
APACHE II				
>20 pontos	16	1	3,11 (1,95-4,98)	0,000009
<20 pontos	13	30		
SOFA				
>6 pontos	23	5	4,38 (2,09-9,20)	0,000001
<6 pontos	6	26		

SDMO: síndrome da disfunção de múltiplos órgãos.

Resultados em relação ao tratamento e resposta clínica são mostrados na tabela 30.

Tabela 30- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias nos pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* em relação ao tratamento e resposta clínica– ICHC-FMUSP,1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Tratamento				
Início Tratamento				
Sim	16	31	0,34 (0,23-0,51)	0,00002
Não	13	0		

Na análise univariada dos fatores possivelmente associados a mortalidade nos primeiros 14 dias da infecção, observamos que pacientes com maior gravidade no momento da infecção apresentaram maior mortalidade. Entre estes fatores estão a presença de choque séptico no momento do diagnóstico, presença da síndrome de falência de múltiplos órgãos, uma pontuação maior que 20 no APACHE II no momento do diagnóstico da infecção, uma pontuação maior que 6 do índice de gravidade SOFA estiveram associados à mortalidade. Outros fatores relacionados a mortalidade foram, receber três ou mais antibióticos antes do diagnóstico de infecção, o uso prévio de imipenem, o uso prévio de corticóides. O

diagnóstico de ICS polimicrobiana, a presença de sepse e o início de antibioticoterapia foram variáveis protetoras.

A avaliação das variáveis contínuas podem ser vista na tabela 31.

Tabela 31- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* – Variáveis contínuas- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Óbito n=29 Média (intervalo)	Não-óbito n=31 Média (intervalo)	P
Tempo entre internação até o diagnóstico (dias)	32,6 (6-92)	31,4 (0-99)	0,54
Uso prévio de Imipenem (dias)	11,9 (2-32)	14,7 (4-28)	0,24
Tempo de Ventilação mecânica (dias)	20,4 (2-90)	24,2 (7-52)	0,16
Neutrófilos por mm ³	9.086 (0-30.030)	7.108 (0-18.200)	0,81
Plaquetas por mm ³	112.551 (1.000-450.000)	240464 (5.000-787.000)	0,01
Hematócrito (%)	27,2 (16,1-33,4)	28,4 (18,5-39,9)	0,28
Temperatura (C°)	37,1 (34,0-39,5)	37,7 (36,0-39,3)	0,11
APACHE II (pontos)	21 (7-36)	13 (0-30)	0,0002
SOFA (pontos)	9 (0-20)	4 (0-13)	0,000005
Idade (anos)	50,4 (16-85)	47,5 (20-83)	0,67

Análise multivariada em relação a mortalidade em 14 dias

As variáveis que entraram no modelo de regressão logística são mostradas na tabela 32.

Tabela 32- Variáveis utilizadas na análise multivariada de variáveis avaliadas na mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção – ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variáveis de exposição	Desfecho n=60		RR -IC95%	P
	Óbito n=29	Não-óbito n=31		
Internação prévia				
Sim	8	16	0,57 (0,30-1,07)	0,06
Antibióticos prévios				
Imipenem	20	13	1,82 (1,00-3,31)	0,03
Cefepima	14	9	1,50 (0,90-2,50)	0,1
Receber ≥3 antibióticos	21	13	2,01 (1,06-3,79)	0,01
Uso prévio de Corticóides				
Sim	7	2	1,80 (1,13-2,89)	0,07
Infecção				
ICS polimicrobiana	5	13	0,49 (0,22-1,07)	0,04
Gravidade				
Sepse	5	18	0,34 (0,15-0,75)	0,001
Choque séptico	16	2	2,87 (1,78-4,64)	0,00004
SDMO	9	0	2,55 (1,81-3,59)	0,0006
Plaquetas <100.000/mm ³	17	10	1,73 (1,01-2,96)	0,04
Hematócrito <30%	23	19	1,64 (0,81-3,34)	0,1
Temperatura >38° C	10	17	0,64 (0,36-1,14)	0,1
APACHE II >20 pontos	16	1	3,11 (1,95-4,98)	0,000009
SOFA >6 pontos	23	5	4,38 (2,09-9,20)	0,000001
Tratamento				
Receber tratamento	16	31	0,34 (0,23-0,51)	0,00002

ICS:infecção de corrente sanguínea. SDMO:síndrome da falência de múltiplos órgãos

A análise multivariável identificou como fator relacionado à mortalidade em 14 dias: o índice SOFA inicial maior que 6 pontos, (Tabela 33).

Tabela 33- Avaliação de fatores relacionados a mortalidade em 14 dias em pacientes com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* – Análise multivariada- ICHC-FMUSP, 1999 a 2005

Variável	OR (IC95%)	P
SOFA >6 pontos	18,9 (2,4-146,2)	0,005
Choque séptico	11,6 (1,3-105,9)	0,03

Tratamento e resposta clínica

47 (78%) pacientes receberam tratamento. SMX-TMP foi usado em 74% das infecções. Os antibióticos que foram administrados são mostrados na tabela 34.

Tabela 34- Tratamento dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP. 1999-2005

Antibiótico administrado	n=47	%
SMX-TMP	35	74
Ciprofloxacina	4	8
SMX-TMP/Levofloxacina	3	6
Levofloxacina	1	2
Cloranfenicol	1	2
SMX-TMP/Ceftazidima	1	2
SMX-TMP/ciprofloxacina	1	2
Ceftazidima	1	2

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima.

O tempo em média desde o dia da primeira cultura positiva até o início da terapia foi de 4,7 ($\pm 1,8$) dias e a duração do tratamento foi em média de 11,5 dias.

Sete pacientes receberam terapia considerada como adequada, dos quais seis pacientes receberam SMX-TMP e um paciente recebeu ciprofloxacina. Nos restantes 40 (85%) pacientes consideramos que receberam terapia inadequada. A terapia foi inadequada por início de tratamento após 72 horas do diagnóstico em 40 (85%) pacientes e por um tempo menor a sete dias de tratamento em dez (17%) pacientes, entretanto não observamos uso de terapia inadequada por subdose ou uso de antimicrobiano sem sensibilidade reconhecida para essa bactéria.

Em relação a resposta clínica ao tratamento, em 19 pacientes (13 não receberam tratamento) a resposta clínica não foi determinada, nos 41 pacientes com resposta clínica determinada, 26 pacientes tiveram uma resposta considerada como cura e 15 pacientes tiveram uma resposta considerada como falha ao tratamento.

A mortalidade global dos pacientes que receberam tratamento foi de 68% (32 pacientes) e a mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção foi de 34% (16 pacientes).

Na análise univariada dos 47 pacientes que receberam tratamento observamos que o tempo de tratamento menor que sete dias foi o único fator relacionado a mortalidade (Tabela 35).

Tabela 35- Tratamento e resposta clínica nos pacientes com infecção por *S. maltophilia* – ICHC-FMUSP. 1999-2005

Variável	Óbito n=32	Não-óbito n=15	RR (IC95%)	P
Dias até início do tratamento (média)	4,8	4,6	-	0,6
	0,5	13,6	-	
Tempo de tratamento (dias)				0,05
Uso de SMX-TMP	22	13	0,75 (0,53-1,08)	
Sim	10	2		0,3
Não				
Tratamento inadequado	29	11	1,69 (0,70-4,06)	
Sim	23	4		0,2
Não				
Inadequado por:				
Demora no início	28	12	1,17 (0,68-2,03)	
>72 horas	6	3		0,7
<72 horas				
Tempo de tratamento	10	0	1,68 (1,29-2,19)	
<7 dias	22	15		0,02
>7 dias				
Resposta clínica	11	15	0,42(0,27-0,66)	
Cura	21	0		0,0003
Falha/Indeterminado				

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima.

Em relação à conduta tomada com o CVC nos 52 pacientes com ICS, observamos que em 31(60%) pacientes o CVC foi mantido, em 16 (31%) pacientes foi trocado com fio-guia, em 4 (8%) pacientes foi trocado de sítio e em um (2%) paciente foi retirado. Na análise univariada dos 52 pacientes com infecção de corrente sanguínea, manter o cateter no local foi um fator relacionado à mortalidade nos primeiros 14 dias do início da infecção, (OR=2,57; IC95%=1,14-5,88; $P=0,008$). Entretanto na análise multivariada não foi observada independência desta variável.

Teste de Sobrevida.

Considerando:

1. Critério APACHE:

- 1.1. Grupo 1: pacientes com pontuação de 1 a 13 (n=18);
- 1.2. Grupo 2: pacientes com pontuação de 14 a 17 (n=16);
- 1.3. Grupo 3: pacientes com pontuação de 18 a 20 (n=12);
- 1.4. Grupo 4: pacientes com pontuação > 20 (n=14).

Temos:

A estimativa de Kaplan-Meier para a taxa de sobrevida de 21 dias (figura. 2) foi de 73% para os pacientes do grupo 1 (n=18); de 55% para aqueles do grupo 2 (n=16), de 35% para o grupo 3 (n=12) e de 8% para o grupo 4 (n=14).

O teste de log-rank revelou diferença significativa entre as taxas de sobrevida aos 21 dias ($\chi^2 = 31,153$; 3 g.l.; $p < 0,001$).

O tempo mediano de sobrevida foi de 21 dias para os pacientes do grupo 1 e 2, de 13 dias para os pacientes do grupo 3 e de 3 dias para os pacientes do grupo 4.

- a) A Figura 2 mostra as curvas de KM para esses dados;
- b) A população estudada foi constituída de 60 pacientes, sendo 18 do grupo 1, 16 do grupo 2, 12 do grupo 3 e 14 do grupo 4.
- c) O método de KM para análise de sobrevida estimou que as taxas de sobrevida aos 21 dias para o grupo 1, 2, 3 e 4 foram de 73%, 55%, 35% e de 8%, respectivamente.

- d) Cerca de 50% dos pacientes do grupo 1 e 2 morreriam em 21 dias após o diagnóstico de infecção por *S. maltophilia*, os outros 50% estariam vivos ou morreriam após tempo maior que 21 dias do diagnóstico.
- e) Por outro lado, metade dos pacientes do grupo 3 sobreviveria morreria em 13 dias (IC 95% 9,61 – 16,40) após o diagnóstico e metade do grupo 4 morreria em 3 dias (IC 95% 1,83 – 4,17).

Figura 2- Estimativa de sobrevida em 14 dias em relação ao APACHE II

2. Critério SOFA:

- 2.1. Grupo 1: pacientes com pontuação de 1 a 3 (n=16);
- 2.2. Grupo 2: pacientes com pontuação de 4 a 5 (n=16);
- 2.3. Grupo 3: pacientes com pontuação de 6 A 10 (n=15);
- 2.4. Grupo 4: pacientes com pontuação > 10 (n=13).

Temos:

A estimativa de Kaplan-Meier para a taxa de sobrevida de 21 dias (figura 3) foi de 75% para os pacientes do grupo 1 (n=16); de 70% para aqueles do grupo 2 (n=16), de 20% para o grupo 3 (n=15) e de 10% para o grupo 4 (n=13).

O teste de log-rank revelou diferença significativa entre as taxas de sobrevida aos 21 dias ($\chi^2 = 3,140$; 3 g.l.; $p < 0,001$).

O tempo mediano de sobrevida foi de 21 dias para os pacientes do grupo 1 e 2, de 10 dias para os pacientes do grupo 3 e de 7 dias para os pacientes do grupo 4.

- a) A Figura 3 mostra as curvas de KM para esses dados;
- b) A população estudada foi constituída de 60 pacientes, sendo 16 do grupo 1, 16 do grupo 2, 15 do grupo 3 e 15 do grupo 4.
- c) O método de KM para análise de sobrevida estimou que as taxas de sobrevida aos 21 dias para o grupo 1, 2, 3 e 4 foram de 75%, 70%, 20% e de 10%, respectivamente.
- d) Cerca de 50% dos pacientes do grupo 1 e 2 morreriam em 21 dias após o diagnóstico de Infecção por *S. maltophilia*, os outros 50%

estariam vivos ou morreriam após tempo maior que 21 dias do diagnóstico.

- e) Por outro lado, metade dos pacientes do grupo 3 morreria em 10 dias (IC 95% 6,213 – 13,787) após o diagnóstico e metade do grupo 4 morreria em 7 dias (IC 95% 9,413 – 14,046).

Figura 3- Estimativa de sobrevida em 21 dias em relação ao índice SOFA

6. DISCUSSÃO

As infecções por *S. maltophilia* na última década tem aumentado paralelamente ao uso cada vez mais freqüente de dispositivos médicos invasivos, uso de novas terapias, aumento na sobrevida de pacientes gravemente doentes, como pacientes imunossuprimidos e principalmente ao uso de antibióticos de amplo espectro, particularmente carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração. As infecções causadas por esse agente, principalmente, infecções de corrente sanguínea e pneumonia são associadas a altas taxas de mortalidade.

Dados sobre fatores associados à mortalidade em infecções por *S. maltophilia* na literatura mundial são limitados, poucos estudos foram desenhados especificamente para esse fim e poucos utilizaram modelos de análise multivariada. Além disso, diferenças no tipo de infecções estudadas, diferenças nas populações e até mesmo o local dos estudos, dificultam a interpretação dos resultados.

O presente estudo foi desenvolvido com o intuito de identificar os fatores associados a mortalidade em pacientes adultos com infecção de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* de origem hospitalar em um hospital universitário.

A população estudada foi a mais diversa possível, analisamos tanto pacientes internados em unidades de cuidado intensivo como pacientes

internados em enfermarias clínicas e cirúrgicas. O tempo médio de permanência hospitalar antes do diagnóstico de infecção foi de 31 dias, resultado superior a média geral de internação no hospital que é de aproximadamente 8 dias. Carneiro, (2004) estudaram pacientes com ICS, e descreveram que os casos de infecção por *S. maltophilia* permaneceram internados por mais tempo quando comparados aos controles ($P=0,002$).

No presente estudo foram avaliados 60 pacientes adultos. A população estudada foi predominantemente do sexo masculino (75%), com média de idade de 49 anos, características similares a outras séries (Metan e Ozum, 2005; Wang et al., 2004).

No presente estudo a maioria dos episódios de infecção ocorreu em pacientes com doenças de base potencialmente fatal (42%) ou rapidamente fatal (47%) segundo a classificação de McCabe. Os pacientes apresentaram várias comorbidades, com destaque para a grande frequência de doenças neoplásicas (45%); principalmente neoplasias hematológicas (35%). Entretanto, essa porcentagem é menor que as descritas na literatura que variam entre 60 e 80% (Lai et al., 2004, Muder et al., 1996). Fato este que pode ser decorrente das populações estudadas, já que a maioria dos estudos de ICS sanguínea por *S. maltophilia* foram conduzidos em pacientes oncológicos.

O antecedente de uso de algum quimioterápico foi relatado em 35% dos casos, sendo que 15% fizeram uso de corticóides. 28% dos pacientes apresentavam neutropenia no dia da infecção e entre estes 22% apresentavam neutropenia grave e prolongada. Micozzi et al., (2000), estudaram 37 ICS em paciente oncológicos e descreveram que a presença

de neutropenia grave e prolongada foi maior no grupo de infecções por *S. maltophilia* que no grupo de infecções por *P. aeruginosa* ($P=0,002$).

O uso prévio de antibióticos foi visto em 95% dos pacientes, é importante ressaltar que 76% dos pacientes fizeram uso prévio de carbapenêmicos e 46% usaram cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração. Esta alta porcentagem de uso de antibióticos pode ser reflexo da gravidade da condição clínica de base dos pacientes, levando a um maior tempo de internação e por consequência a uma maior chance de adquirir múltiplas infecções nosocomiais. Mais da metade dos pacientes necessitou de algum procedimento invasivo, 88% tinham cateter venoso central, 57% estavam sob ventilação mecânica, 58% tinham sonda vesical e 60% sonda enteral.

No momento do diagnóstico da infecção 75% dos pacientes estavam internados em unidades de cuidado intensivo e apresentavam quadros clínicos graves, 38% apresentavam sepse, 30% apresentavam choque séptico e 15% apresentavam diagnóstico da síndrome de falência de múltiplos órgãos. Na avaliação da condição clínica de base, a média de pontuação do APACHE II foi de 17 pontos e a média de pontuação do SOFA foi de 7 pontos, indicando que os pacientes se apresentavam gravemente enfermos.

Das 52 ICS, 47% foram ICS primárias, entretanto só 13% dessas foram relacionadas ao CVC. Boktour et al., (2006), estudaram 217 ICS por *S. maltophilia* em pacientes oncológicos e descreveram que a confirmação de ICS relacionada ao cateter só foi possível em 18% dos casos. A principal dificuldade diagnosticar ICS relacionada ao CVC em nosso estudo foi o fato do CVC não ter sido retirado em muitos pacientes. Como a coleta de

hemoculturas pareadas não fazia parte da rotina de diagnóstico de ICS no hospital no período do estudo, a mesma não pode ser utilizada no diagnóstico de infecção relacionada ao cateter. Este mesmo problema foi relatado por Muder et al., (1997). Eles descrevem em um estudo observacional que 56% dos pacientes tiveram ICS sem foco identificado, entretanto 84% dos pacientes tinham CVC implantado.

A frequência de infecções polimicrobianas (30%) foi similar a proporção descrita em estudos prévios (23-52%). Estes autores não encontraram diferença na taxa de mortalidade entre infecções polimicrobianas ou monomicrobianas, (Lai et al., 2004; Krcmery et al., 1996; Muder, et al., 1996).

Quarenta e cinco pacientes evoluíram à óbito, representando uma mortalidade global de 75%. Destes, o óbito em 14 dias aconteceu em 37% dos casos. Muder et al., (1997) estudaram pacientes oncológicos com ICS e relataram mortalidade nos primeiros 14 dias de 27%, Lai et al., (2004) avaliaram pacientes adultos com ICS e encontraram mortalidade nos primeiros 14 dias de 33%.

Estes dados ressaltam o caráter oportunista da bactéria e sua característica de acometer principalmente, pacientes debilitados, gravemente doentes e com várias comorbidades. Como era de se esperar a maioria das infecções aconteceu em pacientes com algum fator de risco para aquisição de *S. maltophilia* como o uso prévio de antibióticos (95%), internação em unidades de cuidado intensivo (75%), uso de cateter venoso central (85%), ventilação mecânica (56%), doenças neoplásicas (30%), terapia imunossupressora (35%), entre outros.

Os dados demográficos diferem um pouco dos descritos por Lai et al., (2004), os quais descreveram a maior casuística de pacientes com infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia*. A idade média descrita por esses autores foi de 62 anos, 65% dos pacientes apresentavam diagnóstico de neoplasia e o tempo médio até o diagnóstico da infecção foi de 24 dias. 83% dos pacientes tinham CVC e 36% estavam sob ventilação mecânica. O uso prévio de antibiótico foi descrito em 64% dos pacientes, 42% usaram carbapenêmicos e 36% cefalosporinas de terceira ou quarta geração. 33% dos pacientes estavam internados numa unidade de cuidado intensivo e 40% apresentavam choque séptico no momento do diagnóstico.

Na casuística de Lai et al., (2004), foi diagnosticado um número maior de ICS primárias e ICS associadas a cateteres intravasculares, 57% e 31% respectivamente. 27% das infecções foram polimicrobianas, sendo 6 (26%) causadas por *Acinetobacter* spp. Interessantemente esses autores descrevem que 24% das ICS foram infecções da comunidade, embora não esclarecem o critério utilizado e não fica claro se essas infecções não foram relacionadas a serviços de saúde. Nesse estudo não foi avaliada a gravidade da doença de base e à avaliação em relação ao prognóstico, portanto não foi possível fazer uma comparação com nossos dados. A mortalidade global foi de 44% e a mortalidade em 14 dias foi de 33%. Essa menor mortalidade possivelmente foi devido a um maior número de infecções de corrente sanguínea relacionadas a CVC; as quais estão relacionadas a uma menor mortalidade e também pelo elevado número de infecções não-hospitalares.

As taxas de mortalidade por infecções causadas por *S. maltophilia* variam de 18% a 69% na literatura (Del Toro et al., 2006; Carneiro et al., 2004; Wang et al., 2004). Determinar a verdadeira causa de morte em infecções por *S. maltophilia* é uma tarefa difícil já que a maioria de pacientes apresenta-se com quadros clínicos graves e múltiplas comorbidades.

Vários fatores relacionados a mortalidade global em infecções de corrente sanguínea ou pneumonia por *S. maltophilia* foram identificados no presente estudo.

Na análise univariada identificamos como variáveis associadas a mortalidade global, o sexo masculino, o uso prévio de imipenem, o uso prévio de cefepima, o antecedente de ter recebido três ou mais antibióticos antes do diagnóstico da infecção, o uso de ventilação mecânica, a presença de choque séptico no dia do diagnóstico de infecção, a presença de síndrome da falência de múltiplos órgãos, a presença de trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm³) no dia do diagnóstico, a presença de anemia (hematócrito $<30\%$) no dia do diagnóstico, ter um índice de SOFA maior que seis pontos no dia do diagnóstico e ter uma pontuação maior que 20 pontos na escala de APACHE II.

Entre as variáveis que entraram no modelo de análise multivariada a única variável que permaneceu com uma significância estatística foi a pontuação do índice SOFA maior que seis pontos.

Na análise univariada das variáveis relacionadas a mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção observamos como fatores relacionados a mortalidade, o uso prévio de imipenem, uso prévio de cefepima, ter recebido

previamente três ou mais antibióticos, o uso prévio de corticóides, a presença de choque séptico no momento do diagnóstico, o diagnóstico da síndrome da falência de múltiplos órgãos, a presença de trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm³) no dia do diagnóstico, a presença de anemia (hematócrito $<30\%$) no dia do diagnóstico, apresentar uma temperatura maior a 38°C, apresentar no dia do diagnóstico da infecção uma pontuação maior que 20 pontos na escala de APACHE II ou maior que 6 pontos no índice SOFA.

Na análise multivariada as variáveis independentes relacionadas a mortalidade nos primeiros 14 dias da infecção foram, uma pontuação maior que seis no índice SOFA e a presença de choque séptico no dia do diagnóstico da infecção.

O sexo masculino foi um fator de risco encontrado em nosso estudo da mesma forma que no estudo de Lai et al., (2004). O autor refere que a diferencia entre sexo poderia ser justificada pelo fato do estudo ter sido realizado em um hospital de veteranos. Em relação a idade maior que 40 anos, ao contrário do que foi descrito previamente por Morrison et al., (1986), não encontramos associação entre essa variável e óbito.

No presente estudo observamos que o uso prévio de imipenem, ceftazidima e mais de três antibiótico foram fatores relacionados a mortalidade. Setenta e cinco por cento dos nossos pacientes receberam um carbapenêmico previamente, sendo esta a taxa mais alta de uso de carbapenêmicos descrita na literatura em infecções por *S. maltophilia*, podendo ser reflexo da gravidade dos pacientes estudados. O uso prévio de antibiótico foi relacionado a mortalidade em estudos anteriores,

principalmente o uso de carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (Del Toro, et al., 2006; Metan e Ozum, 2005; Muder et al., 1996). Lai et al. (2004), porém não identificaram o uso prévio de antibióticos como fator de mau prognóstico.

O uso de ventilação mecânica esteve associado a maior mortalidade nos pacientes avaliados, estudos prévios também encontraram essa associação (Metan et al., 2005; Wang et al., 2005). O cateter venoso central estava implantado em 88% dos pacientes, dado similar ao descrito na literatura que varia entre 61% e 86% (Del Toro et al., 2006, Lai et al., 2004), entretanto o uso de CVC não foi visto como um fator relacionado a mortalidade ao contrário de outros estudos (Lai et al., 2004, Wang et al., 2004; Muder et al., 1996). Cirurgia extensa, uso de nutrição parenteral e internação prolongada em unidades de cuidado intensivo não foram relacionados a maior mortalidade neste estudo.

Quando comparadas pneumonia e ICS não observamos relação entre um tipo específico de infecção e mortalidade. Infecção de corrente sanguínea secundária também não foi relacionada a mortalidade. Lai et al., (2004), referem que ICS secundária a foco pulmonar teve maior mortalidade em relação a outro foco. Também observaram que ICS primária relacionada ao cateter venoso central foi uma variável protetora, fato este encontrado por outros autores previamente, (Boktour et al., 2006; Friedman et al., 2002; Elting et al., 1990). Esses autores referem que o efeito protetor dessas infecções estaria relacionado ao menor comprometimento sistêmico da infecção e a boa resposta com a remoção do cateter. Interessantemente, ao

contrário da maioria dos estudos publicados, nos encontramos que a remoção do cateter venoso central na suspeita de infecções por *S. maltophilia* não era uma prática de rotina no hospital, 60% dos pacientes com infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia* mantiveram o cateter central após diagnóstico da infecção e a mortalidade desses pacientes foi maior em relação aos pacientes que tiraram o cateter (36,5% vs 9,6%; $P=0,008$). Estudos prévios observaram que a resposta clínica foi melhor quando a retirada do cateter foi associado ao tratamento da ICS (Boktour et al., 2006; Friedman et al., 2000; Elthing et al., 1990). Lai et al., (2006), em estudo de coorte retrospectivo com 49 pacientes oncológicos com ICS por *S. maltophilia*, observaram que 94% dos 13 pacientes que receberam terapia antibiótica inadequada e retiraram o cateter sobreviveram .

As variáveis relacionadas a condição da doença de base e prognóstico foram as mais importantes no estudo. A presença de choque séptico, presença da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, pontuações altas nas escalas de APACHE II e SOFA, presença de trombocitopenia (plaquetas < 100.000), presença de anemia (hematócrito <30%) e de febre (temperatura >38°C). Isto confirma o resultado de estudos prévios que avaliaram diferentes grupos de pacientes, os quais também mostraram que variáveis relacionadas a doença de base e a condição clínicas são os principais marcadores de mortalidade nesses pacientes, (Del Toro et al., 2006; Lai et al., 2004; Micozzi et al., 2002; Murder et al., 1996).

As variáveis APACHE II e SOFA por serem entre elas variáveis de confusão não foram analisadas juntas na análise multivariada. Motivo pelo

qual foram realizadas duas análises, uma utilizando a variável APACHE II e as outras variáveis com significância estatística, excluindo a variável SOFA (variável de confusão) e outra análise utilizando a variável SOFA e excluindo a variável APACHE II (variável de confusão). Observamos que em ambos os modelos tanto a variável SOFA maior que 6 pontos quanto a variável APACHE II maior que 20 pontos foram variáveis associadas a mortalidade. No estudo descrevemos a análise multivariada com a variável SOFA por considerarmos que este é um excelente marcador da condição clínica de base e de mais fácil execução do que o APACHE II.

Choque séptico e a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos têm sido amplamente relacionados a mortalidade em infecções por Gram-negativos (Valles et al., 1997). Em nosso estudo a presença de choque séptico foi uma variável independente relacionada a mortalidade. Lai et al., (2004), também observaram que a presença de choque séptico foi uma variável de mortalidade em 84 pacientes com ICS por *S. maltophilia*. Os nove pacientes que apresentaram o diagnóstico da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos evoluíram para óbito, essa variável não entrou no modelo da análise multivariada porque nenhum paciente com esse diagnóstico sobreviveu. Trombocitopenia foi uma variável relacionada a mortalidade na análise univariada da mortalidade nos primeiros 14 dias, entretanto na análise multivariada não teve independência estatística. Lai et al., (2004),descreveram que trombocitopenia foi uma variável independente no modelo de análise multivariada.

Outras variáveis interessantemente não tiveram uma significância estatística, tanto para a avaliação da mortalidade global como para a avaliação da mortalidade nos primeiros 14 dias. Entre estas, encontramos principalmente as variáveis relacionadas a imunossupressão. O diagnóstico de neoplasia não foi associado a mortalidade em nossa série, dado similar com o achado por Lai et al., (2004), os quais observaram que neoplasia hematológica ou tumor de órgão sólido não foram fatores relacionados a mortalidade. Porém, Muder et al., (1996), mostraram que pacientes com neoplasia de base tiveram uma chance maior de óbito nos primeiros 14 dias da infecção.

Estudos prévios descrevem a neutropenia grave e prolongada como fator de risco para ICS em pacientes oncológicos (Micozzi et al., 2002), no presente estudo a presença de neutropenia grave ou prolongada apresentou apenas uma tendência a mau prognóstico.

No nosso estudo só sete pacientes tiveram o antecedente de transplante de órgão, o qual não foi associado a maior mortalidade, diferente do estudo de Muder et al., (1996), os quais referem que transplante de medula óssea foi associado a maior mortalidade nos primeiros 14 dias de infecção por *S. maltophilia*.

Embora o estudo não fosse realizado para avaliar a resposta clínica ao tratamento, em vista da escassez de dados referente a esse tópico na literatura, consideramos importante analisar os dados em relação ao tratamento dos pacientes estudados. Observamos que 78% dos pacientes receberam antibioticoterapia, sendo que em 74% dos casos a

droga utilizada foi a sulfametoxazol-trimetoprima. O tempo médio de início do antibiótico foi de 4,7 dias e o tempo médio de duração da terapia foi de 11,5 dias. Entretanto, observamos que 85% dos pacientes tratados receberam terapia inadequada por atraso no início da mesma (tempo maior que 72 horas) e em 17% dos pacientes tratados o tratamento foi inadequado por um tempo de tratamento menor que 7 dias. Alguns estudos prévios relacionam o uso de terapia antibiótica inadequada a mortalidade (Micozzi et al., 2002; Muder et al., 1996).

No presente estudo, nenhum paciente recebeu terapia empírica para o tratamento de infecção por *S. maltophilia*, o atraso no início da terapia foi observado em 85% dos pacientes que receberam tratamento, talvez, pela demora no resultado das culturas. Wang et al., (2004) descrevem que o atraso no início da terapia e o uso de tratamento empírico não ativo contra *S. maltophilia* foram a causa da alta taxa de mortalidade (62%).

Quando comparamos os 47 pacientes que receberam tratamento, observamos que o tempo de tratamento menor que sete dias foi um fator associado a mortalidade, entretanto o atraso no início da terapia não foi observado como fator relacionado a mau prognóstico, igualmente o uso de sulfametoxazol-trimetoprima como terapia não mostrou estar relacionado a menor mortalidade do que o uso de outros antibióticos. Entretanto, essa variável não pode ser estudada adequadamente já que a maioria utilizou TMP-SMX. Portanto, não foi possível determinar a relação entre o uso de terapia combinada e mortalidade.

A resposta clínica ao tratamento foi avaliada em 41 pacientes, observamos que 26 pacientes evoluíram para cura, entretanto desses 11 pacientes posteriormente evoluíram a óbito.

O teste de sobrevida mostrou que a taxa de sobrevida em relação a escala de APACHE II ao fim de 14 dias seria de 79% para pacientes com pontuação entre 1 e 13 pontos, de cerca de 70% para pacientes com pontuação entre 14 e 17 pontos, de 50% para pacientes com pontuação entre 18 e 20 e de apenas 8% para pacientes com uma pontuação maior que 20 pontos.

Em relação a escala SOFA o teste de sobrevida mostrou que pacientes com pontuação entre 1 e 3 e entre 4 e 5 tiveram uma sobrevida de 80%, já pacientes com pontuação entre 6 e 10 tiveram uma sobrevida de 27% e pacientes com índice Sofá maior que 10 tiveram uma sobrevida próxima a 16%. Este é o primeiro estudo que compara curvas de sobrevida agrupando pacientes em diferentes níveis de pontuação de escalas de prognóstico e gravidade em pacientes com infecções por *S. maltophilia*.

Faltam na literatura estudos que avaliem melhor o tratamento e a resposta clínica das infecções por *S. maltophilia*.

A principal limitação do nosso estudo é o fato dele ser retrospectivo o que limitou principalmente a avaliação da antibioticoterapia e da sensibilidade dos isolados.

Entretanto, podemos concluir que infecções associadas a assistência a saúde causadas por *S. maltophilia* acontecem em pacientes gravemente enfermos com várias comorbidades, manifestando-se

principalmente com quadros graves como ICS ou pneumonia com alta mortalidade. Os fatores relacionados a mortalidade são principalmente os marcadores de gravidade da condição clínica de base. Visto a gravidade dos pacientes acometidos por esse agente o início de tratamento precoce deveria ser instituído em pacientes gravemente doentes com suspeita de infecções por *S. maltophilia*.

7. CONCLUSÕES

- Infecções por *S. maltophilia* acontecem em pacientes graves e enfermos com múltiplas comorbidades, procedimentos invasivos e uso prévio de antibiótico, particularmente carbapenêmicos.
- Infecção de corrente sanguínea primária foi a principal manifestação clínica das infecções associadas à assistência à saúde causadas por *S. maltophilia*.
- As variáveis relacionadas à gravidade da doença de base são os principais marcadores de prognóstico em infecções por esse agente.
- Tanto o índice SOFA quanto o APACHE II podem ser utilizados para avaliar o risco de mortalidade em pacientes com infecção por *S. maltophilia*.
- O cateter venoso central deve ser retirado em infecções de corrente sanguínea.
- O tipo de infecção e a condição clínica dos pacientes são fatores mais importantes na mortalidade que o tratamento.

8. ANEXOS

Tabela de pontuação do APACHE II.

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxygenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ ≥ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido) HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥ 7,7 ≥ 52	7,6–7,59 41–51,9		7,5–7,59 32–40,9	7,33–7,49 22–31,9		7,25–7,32 18–21,9	7,15–7,24 15–17,9	<7,15 <15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

ANEXO 2**SOFA.** (Sepsis-related organ failure assessment).

	0	1	2	3	4
Respiratório PaO ₂ /FiO ₂ , mm ³	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Hematológico Plaquetas(x 1000/mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático Bilirrubina sérica, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (< 20)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
Cardiovascular Hipotensão	PAM ≥ 70	PAM < 70	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina (qq. Dose)	Dopamina > 5 ou adrenalina ≤ 0.1 ou noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15 ou adrenalina > 0.1 ou noradrenalina > 0.1
Neurológico Escala comas de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renal Creatinina sérica, mg/dL (μmol/L) ou débito urinário (L/dia)	< 1.2 (< 110)	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) < 0.5	> 5.0 (> 440) < 0.2

ANEXO 3

Ficha de coleta de dados
Infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*.

Nº da ficha: _____

RG: _____

NOME: _____

SEXO: FEMININO () MASCULINO ()

IDADE: _____ anos.

DATA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR: ____/____/____

UNIDADE DE INTERNAÇÃO: _____

DATA DE INTERNAÇÃO NA UTI: ____/____/____

DOENÇA DE BASE

D. RESPIRATÓRIA () D. CARDIOVASCULAR () NEO HEMATOLÓGICA ()

TUMOR DE ORGÃO SÓLIDO () D. INFECCIOSA () IR CRÔNICA ()

D.CEREBROVASCULAR () DM () POLITRAUMA () QUEIMADURA ()

HIV/AIDS () HEPATOPATIA () TRANSPLANTE ()

GRAVIDADE DA DOENÇA DE BASE: FATAL () POTENCIALMENTE FATAL ().

ESTÁVEL ()

TRANSPLANTE: SÓLIDO () HEMATO () NENHUM ()

TRANSPLANTE SÓLIDO : RIM () RIM-PANCREAS () FÍGADO () PULMÃO ()

CORAÇÃO ()

TRANSPLANTE HEMATOLÓGICO: AUTÓLOGO () ALÔGENICO ()

INTERNAÇÕES HOSP PRÉVIAS ATÉ 30 DIAS Nº: _____**INTERNAÇÕES PRÉVIAS UTI** Nº: _____**USO PRÉVIO DE ANTIBIÓTICOS:** SIM () NÃO ()

TIPO DE ANTIBIOTICO:

ANTIBIOTICO	NUMERO DE DIAS
IMIPENEM	
MEROPENEM	
CEFEPIME	
CEFTAZIDIMA	
CEFTRIAXONA	
PIP/TAZ	
AMP/SUL	
CIPROFLOXACINA	
LEVOFLOXACINA	
GENTAMICINA	
AMICACINA	
VANCOMICINA	
TMP-SMX	
METRONIDAZOL	
CLINDAMMICINA	

NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS RECEBIDOS: _____

USO PRÉVIO DE IMUNOSSUPRESORES: SIM () NÃO ().

TIPO DE IMUNOSSUPRESOR: CORTICOIDE () CICLOSPORINA () MMF ()

AZATIOPRINA ()

TACROLIMUS () OKT3 () SIROLIMUS () BASILIXIMAB () ARA-C ()

DOXIRRUBICINA ()

NEUTROPENIA PRÉVIA: SIM () NÃO () **NÚMERO DE DIAS**

: _____

NEUTROPENIA GRAVE: SIM () NÃO () **NÚMERO DE NEUTRÓFILOS:** _____

VENTILAÇÃO MECÂNICA: SIM () NÃO () **NÚMERO DE DIAS:** _____

PRESENÇA DE TRAQUEOSTOMIA: SIM () NÃO ()

BRONCOSCOPIA PRÉVIA: SIM () NÃO () **Nº DE BRONCOSCOPIAS PRÉVIAS:** _____

CATÉTER VENOSO CENTRAL: SIM () NÃO (). **TIPO DE CATÉTER:** CURTA P () LONGA P () **NÚMERO DE DIAS:** _____

CIRURGIA MAIOR PRÉVIA: SIM () NÃO ().
LOCAL: _____

SONDA VESICAL: SIM () NÃO () **NÚMERO DE DIAS:** _____

SONDA ENTERAL: SIM () NÃO () **NÚMERO DE DIAS:** _____

USO DE PROFILAXIA PARA ULCERA DE STRESSE: SIM () NÃO ()

TIPO : BLOQUEADOR H2 () INIBIDOR DE BOMBA PROTÔNICA ().

USO DE NUTRIÇÃO: PARENTERAL () ENTERAL () NENHUMA (). **NÚMERO DE DIAS:** _____

DADOS DA INFECÇÃO ATUAL.

LOCAL DE INTERNAÇÃO: _____

DATA DA PRIMEIRA CULTURA: ____/____/____.

SENSIBILIDADE: TMT-SMX: S () R () NT () LEVOFLOXACINA: S () R () NT: ()

TIPO DE INFECÇÃO : PNEUMONIA () BACTEREMIA ()

PNEUMONIA DIAGNÓSTICO MICROBIOL: LBA () HMC () BIÓPSIA () LIQ PLEURAL ()

TIPO DE BACTEREMIA : PRIMARIA () SECUNDARIA () LOCAL: _____

RELACIONADA A CATÉTER () TIPO DE CATÉTER: CURTA P ()
LONGA P ()

POLIMICROBIANA () AGENTE: _____

ESTADO CLÍNICO

SEPSE: SIM () NÃO () **SEPSE GRAVE:** SIM () NÃO ()

CHOQUE SEPTICO: () NÃO () **FMO:** SIM () NÃO ()

NÚMERO DE NEUTRÓFILOS: _____ -
ALBUMINA: _____

TRATAMENTO

DATA DE INICIO DO TRATAMENTO: ____/____/____.

TIPO DE ANTIBIÓTICO USADO PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO

TMT-SMX: () LEVOFLOXACINA: () GATIFLOXACINA: () TICARCILINA/SUL: ()
OUTRO: ()

ANTIBIÓTICO ADEQUADO: SIM () NÃO ()

DURAÇÃO DO TRATAMENTO: _____ DIAS.

CATÉTER: MANTIDO () TROCA SÍTIO () TROCA FIO-GUIA () RETIRADO ()

DATA DA PRIMEIRA CULTURA NEGATIVA APÓS TRATAMENTO: ____/____/____.

DESTINO: ALTA () ÓBITO ()

DATA DE DESTINO: ____/____/____.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS

	0	7 d	14d	21d	Alta
DATA					
SOFA					
APACHE					
Temp					
Hematocri					
Leucócitos					

DATA				
Temp				
PAM				
FC				
FR				
D(A-a)O				
Plaquetas				
PH				
Bilirrubinas				
Na				
K				
Cr				
Ht				
Leucócitos				
Glasgow				
PaO/FiO				

ANEXO 4

9. REFERÊNCIAS

Aisenberg G; Rolston KV; Dickey BF; Kontoyiannis DP; Raad II; Safdar A. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in cancer patients without traditional risk factors for infection, 1997-2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:13-20.

Akova M; Bonifiglio G; Livermore DM. Susceptibility to β -lactam antibiotics of mutants strains of *Xanthomonas maltophilia* with high and low-level constitutive expression of L1 and L2 β -lactamases. *J Med Microbiol*. 1991;35:208-13.

Al-Hilali N; Nampoory MR; Johny KV; Chung TD. *Xanthomonas maltophilia* infection in chronic peritoneal dialysis patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34:67-9.

Alonso A; Martínez JL. Cloning and charecterization of *SmeDEF*, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2000;44:3079-86.

Americam College of Chest Psysicians/ Society of Critical Care Medical Consensus Conference Committee. Americam college of chest psysicians/ society of critical care medical consensus conference: definitions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.

Andrews JM. For the BSAC working party on susceptibility testing. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 5). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:511-29.

Apisarnthanarak A; Mayfield JL; Garison T; Mclendon, PM; Dipersio JF; Fraser VJ; Polish LB. Risk Factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):269-74.

Arpi M; Victor MA; Mortensen I; Gottschau A; Bruun B. *In vitro* susceptibility of 124 *Xanthomonas maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*) isolates. *APMIS.* 1996;104:108-14.

Avison MB; Von Heldreich CJ; Higgins CS; Bennett PM; Walsh TR. A TEM-2 β -lactamase encoded on an active Tn1-like transposon in the genome of a clinical isolate of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:879-84.

Aygun AD; Akasuu S; Kilic M; Ozdiller S; Toprakli I. Purpura fulminans due to *Stenotrophomonas maltophilia* infection in a premature infant. *Pediatrics International.* 2006;48:345-8.

Aznar R; Alcaide E; Garay E. Numerical taxonomy of *Pseudomonas* isolated from water sediment and cels. *Syst Appl Microbiol.* 1992;14 :235-46.

Barbolla R; Catalano M; Orman BE; Famiglietti A; Vay C; Smayevsky J; Centrón D; Piñeiro S. Class 1 Integrons Increase Trimethoprim-Sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas malthophilia* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(2):666-9.

Belzunegui J; De Dios JR; Intxausti JJ; Iribarren JA. Septic arthritis caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:265.

Berberi N; Johnson DH; Cunha BA. *Xanthomonas maltophilia* peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Heart Lung.* 1993;22:282-3.

Betriu C; Sánchez A; Palau AL; Gómez M; Picazo JJ. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993-1999. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;48:141-56.

Betriu C; Rodríguez-Avial I; Sánchez BA; Gómez M; Picazo J I. Comparative in vitro activities of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobial agents against *Stenotrophomona maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:758-9.

Biedenbach DJ; Croco MA; Barrett TJ; Jones RN. Comparative in vitro activity of gatifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia* species isolates including evaluation of disk diffusion and E test methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(6):428-31. .

Boktour M; Hanna H; Ansari, S; Bahna B; Hachem R; Tarrand J; Rolston K; Safdar A; Raad I. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer*. 2006;106(9):1967-73.

Bollet C; Davin-Regli A; De Micco P. A simple method for selective isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from environmental samples. *Appl Environ Microbiol*. 1995 ;61:1653-4.

Bottone EJ; Reitano M; Janda JM; Troy K; Cuttner J. *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activite as a correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J Cli. Microbiol*. 1986;24:995-7.

Boubakar BB; Feghali H; Arpin C; Saux MC; Quentin C. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in a in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):946-53.

Bouza E; Muñoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clinics North Am*. 2002;84:1357-89.

Burns RL; Lowe L. *Xanthomonas maltophilia* infection presenting as erythematous nodules. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(5):836-8.

Calza L; Manfredi R; Marinacci G; Fortunato L; Chiodo F. Liver abscess caused by *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in a patient with AIDS. *AIDS*. 2001;7:2464-7..

Cameron JL; Reese WA; Tayal VS; Clark RF; Kelso D; Gonzalez ER; Garnett AR; Ornato JP. Bacterial contamination of ambulance oxygen humidifier water reservoirs: a potencial source of pulmonary infection. *Ann Emerg Med*. 1986;15:1300-2.

Cantón R; Valdezate S; Vindel A; Sánchez Del Salz B; Máiz L; Baquero F. Antimicrobial Susceptibility Profile of Molecular Typed Cystic Fibrosis *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates and Differences With Noncystic Fibrosis Isolates. *Pediatric Pulmonology*. 2003;35:99-107.

Carmeli Y; Samore H. Comparison of Treatment with Imipenem vs. Ceftazidime as a Predisposing Factor for Nosocomial Acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: A Historical Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 1997;24 :1131-4.

Carneiro IC. *Fatores de risco e letalidade atribuída da infecção de corrente sanguínea nosocomial por Stenotrophomonas maltophilia: influencia dos critérios de seleção dos grupos controles nos estudos epidemiológicos do tipo caso-controle e de "coorte"*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2004.

Carroll KC; Cohen S; Nelson R; Campbell DM; Claridge JD; Garrison MW; Kramp J; Malone C; Hoffman M; Anderson DE. Comparison of various In Vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;32(3):229-35.

Chang LL; Chen HF; Chang CY; Lee TM; Wu WJ. Contribution of integrons, and *SmeABC* and *SmeDEF* efflux pumps to multidrug resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(3):518-21.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth Informational Supplement.* M100-S15. CLSI. 2005;25(1)

Cohn ML; Waites KB. Antimicrobial Activities of Gatifloxacin against Nosocomial Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* Measured by MIC and Time-Kill Studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2126-8.

Comissão de Controle de Infecção Hospitalares (CCIH) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Relatório técnico anual.* São Paulo; 2005.

Crowder MW; Walsh TR; Banovic L; Pettit M; Spencer J. Overexpression, purification and characterization of the cloned metallo- β -lactamase L1 from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:921-6.

Dawis MA; Isenberg HD; France KA; Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and combination with cefepime, meropenem, piperacilina and gentamicin against multidrug-resistant organisms. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1203-11.

Dean AD; Dean JA; Burton JH; Dicker RC. Epi Info, versio 6.04: A word processing, Database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. version 6.04. ed. Atlant, GA, CDC, 1998.

De Oliveira-Garcia D; Dall'Agnol M; Rosales M; Azzuz AC; Alcantara N; Martinez MB; Giron JA. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Microbiol.* 2003;5:625-36.

Del Toro MD; Rodriguez-Baño J; Herrero M; Rivero A; García-Ordóñez MA; Corzo J; Pérez-Cano R. Clinical Epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* Colonization and Infection. *Medicine*. 2002;81:228-39.

Del Toro MD; Rodriguez-Baño J; Martínez-Martínez L; Pascual A; Pérez-Cano R; Perea EJ; Muniain MA. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(1):4-9.

Denton M; Todd NJ; Littlewood JM. Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol. Infect*. 1996;14:402-5.

Denton M; Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:57-80.

De Vos P; De Ley J. Intra- and intergeneric similarities of *Pseudomonas* And *Xanthomonas* ribosomal ribonucleic acid cistrons. *Int J Syst Bacteriol*. 1983;33:487-509.

Di Bonaventura G; Spedicato I; D'Antonio D; Robuffo I; Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime. *Antimicrob Agentes Chemother*. 2004;48(1):151-60.

Dignani MC; Graziutti M; Anaissie E. *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Semin Resp Crit Care Med*. 2003;24(1):89-98.

Downhour, N.P.; Petersen, E.A.; Krueger, T.S.; Tangella, K.V.; nix,D.E. Severe cellulites/myositis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Pharmacother*. 2002;36:63-6.

Edwards JR; Turner PJ. Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scan J Infect Dis*. 1995;96:5-10.

Elsner HA; Duhrsen U; Hollwitz B; Kaulfers PM; Hossfeld DK. Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol*. 1997;74:155-61.

Elting LS; Khardori N; Bodey GP; Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: A Case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:134-8.

Epidata association. Epidata entry, version 3.0. Odense, Denmark. 2002. Disponível em: <http://www.Epidata.dk>.

Fadda G; Spanu T; Ardito F; Taddei C; Santangelo R; Siddu A; Ciccaglione D; The Italian Epidemiological Observatory. Antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-Negative bacilli isolated from the respiratory tracts of Italian in patients: a 3-year surveillance study by the Italian Epidemiological survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23:254-61.

Fass RJ; Barnishan J; Solomon MC; Ayers LW. In Vitro activities of quinolones, β -lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative Gram-Negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(6):1412-8.

Felegie TP; Yu VL; rumans LW; Yee RB. Susceptibility of *Pseudomonas maltophilia* to antimicrobial agents, singly and in combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;16(6):833-7.

Fisher MC; Long SS; Roberts EM; Dunn JM; Balsara RK. *Pseudomonas maltophilia* bacteremia in children undergoing open heart surgery. *JAMA*. 1981;246:1571-4.

Friedman ND; Korman TM; Fairley CK; Franklin JC; Spelman DW. Bacteraemia due *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. *J Infect.* 2002;45(1):47-53.

Gales AC; Jones RN; Forward KR; Liñares J; Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis.* 2001 ;32(2) :104-13.

Ganadu M; Mura GL; Campus AM; Cherchi GL; Fanelli V; Calvisi L; Ganu G; Cherchi GB. Relapsing pyrogenic reactions due to *Xanthomonas maltophilia* in a dialysis patient with a long-term central venous catheter. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:197-8.

García-Rodríguez JA; García Sanchez JE; García García E; García Sanchez E; Muñoz Bellido MM. Antibiotic susceptibility profile of *Xanthomonas maltophilia* In vitro activity of β -Lactam/ β -Lactamase inhibitor combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991A;14:239-43.

García-Rodríguez JA; García Sanchez JE; Muñoz Bellido JL; García García MI; García Sanchez E. Kinetics of antimicrobial activity of aztreonam/clavulanic acid (2:1) against *Xanthomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 1991B;27:552-4.

Garner JS; Jarvis WR; Emory TG; Horan TC; Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1998. *Am J Infect Control.* 1998;16:128-40.

Garrison MW; Anderson DE; Campbell DM; Carroll KC; Malone CL; Anderson JD; Hollis RJ; Pfaller MJ. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy in an in vitro pharmacodynamic chamber model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2859-64.

Gesu GP; Marchetti F; Piccoli L; Cavallero A. Levofloxacin and Ciprofloxacin In Vitro Activities against 4,003 Clinical Bacterial Isolates Collected in 24 Italian Laboratories. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(2):816-9.

Giamarellos-Bourboulis EJ; Karnesis L; Galani I; Giamarellou H. In Vitro killing effect of Moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002A;46(12):3997-9.

Giamarellos-Bourboulis EJ; Karnesis L; Giamarellou H. Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002B;44:259-63.

Gopalakrishnan R; Hawley HB; Czachor JS; Markert RJ; Bernstein JM. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart and Lung.* 1999;28(2):134-41.

Gould MI; Milne K. In-vitro pharmacodynamic studies of piperacilin/tazobactam with gentamicin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:53-61.

Gould VC; Avison MB. SmeDEF-mediated antimicrobial drug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates having defined phylogenetic relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1070-6.

Guannarsson G; Steinsson K. Sinusitis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Scan J Infect Dis.* 2002;34:136-7.

Hancock REW. Resistance Mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other Non fermentative Gram-Negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 1998;27(1):S93-9.

Hanes SD; Demirkan K; Tolley E; Bradley A; Croce MA; Wood GC; Fabian TC. Risk Factors for Late-onset Nosocomial Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma Patients. *Clin Infect Dis*. 2002 ;35(1):228-55.

Harlowe HD. Acute mastoiditis following *Pseudomonas maltophilia* infection: case report. *Laryngoscope*. 1972;82:882-3.

Hernandez-Duquino H; Rosenberg FA. Antibiotic-resistant *Pseudomonas* in bottled drinking water. *Can J Microbiol*. 1987;33:286-9.

Herrero Romero M; Gómez Gómez MJ; Pachón Díaz JM; Cisneros Herreros JM. Bacteremias por *Stenotrophomonas maltophilia*: epidemiología, características clínicas y factores pronósticos. *Rev Clín Esp*. 2000;200:315-7.

Howe RA; Wilson MP; Walsh TR; Millar MR. Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:13-7.

Hung R, Leifson E. A Description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia*. *Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon*. 1963;13:133-8.

Hugh R; Ryschenkow E. An Alcaligenes-like *Pseudomonas* species. *Bacteriol Proc*. 1960, p. 78.

Hugh R; Ryschenkow E. *Pseudomonas maltophilia*, an alcaligenes-like species. *J Gen Microbiol*. 1961;26:123-32.

Jang TN; Wang LH; Liu CY; Liu IM. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia: an analysis of 32 cases. *J Formosan Med Assoc*. 1992;91:1170-6.

Jones RN; Sader HS; Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:551-6.

Juffs HS. Identification of *Pseudomonas* species isolated from milk produced in South Eastern Queensland. *J Appl Bacteriol*. 1973;36:585-98.

Juhnke M; Des Jardin E. Selective médium for isolation of *Xanthomonas maltophilia* from soil and rhizosphere environments. *Appl Environ Microbiol*. 1989;55 :747-50.

Kaiser G M; Tso PC; Morris R; Mccurdy D. *Xanthomonas maltophilia* endophthalmitis after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:410-1.

Kerr KG; Anson J; Hawkey PM. Adherence of clinical and environmental strains of *Xanthomonas maltophilia* to plastic material, abstr. B-339. In Abstracts of the 94th General Meeting of the American Society for Microbiology 1994. *American Society for Microbiology*, Washington, D.C. 1994.

Khan IA; Mehta NJ. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: a systematic review. *Angiology*. 2002;53:49-55.

Khardori, N.; Elting, L.; Wong E; Schable B; Bodey GP. Nosocomial Infections Due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in Patients with Cancer. *Rev Infect Dis*. 1990;12(6):997-1003.

Knaus WA; Draper EA; Wagner DP; Zimmerman JE. Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Car Med*. 1985;13 :818-29.

Krcmery V; Trupl J; Sventlansky I. Susceptibility to antimicrobial agents of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolated from patients with cancer and bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1656.

Labarca JA; Leber AL; Kern VL; Territo MC; Brancovic LE; Bruckner DA; Pegues DA. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogenic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:195-7.

Lai CH; Wong WW; Chin C; Huang CK; Lin HH; Chen WF; Yu KW; Liu CY. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;12 :986-91.

Lai CH; Chi CY; Chen HS; Lai CJ; Fung CP; Yu KW; Wong WW; Liu CY. Clinical characteristic and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:350-8.

Laing FPY; Ramotar K; Read RR; Alfieri N; Kureishi A; Henderson EA; Louie TJ. Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol*. 1995;33(3):5138.

Lambert T; Ploy MC; Denis F; Courvalin P. Characterization of the Chromosomal *aac(6')-Iz* Gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(10):2366-71.

Lecso-Bornet M; Pierre J; Sarkis-Karam D; Lubera S; Bergogne-Berezin E. Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:669-71.

Lecso-Bornet M; Bergogne-Berezin E. Susceptibility of 100 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to three β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:717-20.

Li XZ; Zhang L; Poole K. *SmeC*, an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:333-43.

Li XZ; Zhang L, McKay GA; Poole K. Role of the acetyltransferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:803-11.

Lyczak JB; Cannon CL; Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:194-222.

Maki DG; Weise CE; Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *NEJM*. 1997;296(23):1305-9.

Mangram AJ; Horan TC; Pearson ML; Silver LC; Jarvis WR; The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):247-78.

Maningo E; Watanakunakorn C. *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* in lower respiratory tracts of Patients in critical care units. *J Infection*. 1995;31:89-92.

Mccabe WR; Jackson GG. Gram-negative bacteremia – etiology and ecology. *Arch Inter Med*. 1962;110:847-55.

Metan U; Uzun O. Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3980-1.

Micozzi A; Venditti M; Monaco M; Friedrich A; Taglietti F; Santilli S; Martino P. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2000;31 :705-11.

Milatovic D; Schmitz FJ; Verhoef J; Fluit AC. Activities of the glycyclcline tigecycline (GAR-(936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):400-4.

Moellering Jr JC. Principles of antiinfective therapy. in: Mandell, G.I.; Bennett, J.C.; Dolin, R. Editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2004;p.199-215.

Moffet HL; Allan D; Williams T. Survival and dissemination of bacteria recovered in nebulisers and incubators. *Am J Dis Child*. 1967;114:13-20.

Monkemuller KE; Morgan DE; Baron TH. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in necrotizing pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1999;25:59-63.

Morrison AJ; Hoffmann KK; Wenzel RP. Associated Mortality and Clinical Characteristics of Nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a University Hospital. *J Clin Microbiol*. 1986;24:52-5.

Moser C; Jonsson V; Thomsen K; Albrechtsen J; Hansen MM; Prag J. Subcutaneous lesions and bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in three leukaemic patients with neutropenia. *Br J Dermatol*. 1997;136:949-52.

Muder RR; Harris AP; Muller S; Edmond M; Chow JW; Papadakis C; Wagener M W; Bodey G P; Steckelberg J M. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xantomonas) maltophilia*: a Prospective multi-center study of 91 episodes. *Clin Infect Dis*. 1996;22:508-12.

Muñoz Bellido JL; García MI; Muñoz S; Leal S; Fajardo M; García-Rodríguez JA. Activity of trimethoprim/Sulfamethoxazole plus polymixin B against multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:879-82.

Muñoz Bellido JL; Muñoz Criado S; García García I; Alonso Manzanares MA; Gutiérrez Zufiaurre MN; García-Rodríguez JA. In Vitro activities of β -Lactam- β -Lactamase inhibitor combinations against *Stenotrophomonas maltophilia*: Correlation between methods for testing inhibitory activity, Time-Kill curves, and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12):2612-5.

Muñoz Bellido JL; Sánchez Hernández FJ; Gutiérrez Zufiaurre MN; García-Rodríguez JA. In vitro activity of newer fluoroquinolonas against *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:323-42.

Nakatsu CH; Fulthorpe DL; Holland BA; Peel MC; Wyndham RC. The phylogenetic distribution of a transposable dioxygenase from the Niagara River watershed. *Mol Ecol*. 1995;4:1003-5.

Nesme X; Vaneechoutte M; Orso S; Hoste B; Swings S. Diversity and genetic relatedness within genera *Xanthomonas* and *Stenotrophomonas* using restriction endonuclease site differences of PCR-amplified 16S rRNA gene. *Syst Appl Microbiol*. 1995;18:127-35.

Nguyen MH; Muder RR. Meningitis due *Xanthomonas maltophilia*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1994;19:325-6.

Nicodemo AC; Garcia Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 ;90(1):35-8.

Nicodemo AC; Araujo MRE; Ruiz AS; Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:604-8.

Okazaki A; Avison MB. Characterization of the Aph(3')-IIa determinant of *Stenotrophomonas maltophilia*. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, D.C, EUA. Abstract C1-1497, p. 85. American society for microbiology, Washington, D.C. 2004.

Ortiz Cansado A; Morales Blanco PJ; Arrobas Vaca I; Lopez Cupido V. Cholangitis with hepatoesplenomegaly caused by *Xanthomonas maltophilia* in a patient with AIDS. *Rev Clin Esp.* 1997;197 :382-3.

Oyiazu H; Komagata K. Grouping of *Pseudomonas* species on the basis of cellular fatty acid compositions and the quinine system with special reference to the existence of 3-hydroxy fatty acids. *J Gen Appl Microbiol.* 1983;29:17-40.

Ozkan H; Pasaoglu G; Olgac N; Gunel R; Yuce A; Gulay Z. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in a premature infant. *Turk J Pediatric.* 1999;41:283-6.

Palleroni NJ; Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1993;43:606-9.

Pankuch GA; Jacobs MR; Rittenhouse SF; Applebaum PC. Susceptibilities of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight β -Lactams (including β -Lactam- β -Lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:2317-22.

Papadakis KA; Vartivarian SE; Vassilaki ME; Anaissie EJ. *Stenotrophomonas maltophilia*: An unusual cause of biliary sepsis. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1032-4.

Papadakis KA; Vartivarian SE; Vassilaki ME; Anaissie EJ. Septic prepatellar bursitis caused by *Stenotrophomonas*(*Xanthomonas*) *maltophilia*. *Clin Infect Dis.* 1996;22:388-9.

Papadakis KA; Vartivarian SE; Vassilaki ME; Anaissie EJ. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis: report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 1997;87:106-8.

Parr MD; Bertch KE; Rapp RP. Amino-acid stability and microbial growth in total parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42:2688-91.

Pearson ML; The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. *American J Infect Control*. 1996;24:262-93.

Pedersen MM; Marso E; Pickett. Non-fermentative bacilli associated with man. III. Pathogenicity and antibiotic susceptibility. *Am J Clin Pathol*. 1970;54:178-92.

Penland RL; Wilhemus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:433-6.

Poole, K. Efflux-mediated multiresistance in gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:12-26.

Poulos CD; Matsumara SO; Willey BM; Low DE; Mcgeer A. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(10):2220-3.

Public Health Laboratory Service. Ice as a source of infection acquired in hospital. *CDR Weekly*. 1993;3:53.

Rahmati-Bahram A; Magee JT; Jackson SK. Growth temperature-dependent variation of cell envelope lipids and antibiotic susceptibility in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36:317-26.

Rahmati-Bahram A; Magee JT; Jackson SK. Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:19-24.

Reddy P; Das S; Chandler JP; Noskin GA. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis treated with moxifloxacin: a case report and review of the literature. *Infect. Dis Clin Pract*. 2006;14:173-6.

Ribera A; Jurado A; Ruiz J; Marco F; Del Valle O; Mensa J; Chaves J; Hernández G; Jiménez De Anta MT; Vila J. In vitro activity of Clinafloxacin in comparison with other quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in the presence and absence of reserpine. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42:123-8.

Rosenthal SL. Sources of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species found in human culture. *Am J Clin Pathol*. 1974;62:807-11.

Sader HS; Pignatari AC; Frei R; Hollis RJ; Jones RN. Pulsed-field gel electrophoresis of restriction-digested genomic DNA and antimicrobial susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* strains from Brazil, Switzerland and the USA. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:615-8.

Saiman L; Chen Y; San Gabriel P; Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(4):1105-7.

Saino Y; Kobayashi F; Inoue M; Mitsuhashi S. Purification and properties of an inducible penicillin β -lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:564-70.

Sales P; Garcia R; Saballs P; Drodnic L; Gimeno JL. Community-acquired bacteremia and pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with AIDS (letter). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1998;16:437.

San Gabriel P; Zhou J; Tabibi S; Chen Y; Trauzzi M; Saiman L. Antimicrobial Susceptibility and synergy Studies of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Patients With Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):168-71.

Schable B; Rhoden DL; Jarvis WR; Miller JM. Prevalence of serotypes of *Xanthomonas maltophilia* from worldwide sources. *Epidemiol Infect.* 1989;180:337-41.

Schmitz FJ; Sadurski R; Verhoef J; Milatovic D; Fluit AC; The European Sentry Participants. Typing of 154 clinical isolated of *Stenotrophomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis and determination of the in vitro susceptibilities of these strains to 28 antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:921-4.

Seifert H; Strate A; Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features, epidemiology and predictors of mortality. *Medicine.* 1995;74:341-9.

Senol E; Desjardin J; Stark PC; Barefoot L; Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1653-6.

Sequeira W; Jones E; Siegel ME; Lorenz M; Kallick C. Pyogenic infections of the pubic symphysis. *Ann Intern Med.* 1982;96:604-6.

Spraul CW; Lang GE; Lang GK. *Xanthomonas maltophilia* keratitis associated with contact lenses. *CLAO J.* 1996;22:158.

Stata Statistical Software. Release 7.0 ed. College station (Texas, EUA): Stata corporation. 2003.

Swings J; De Vos P; Van Den Mooter M; De Ley J. Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981). *Comb nov Int J Syst Bacteriol.* 1983;33:409-13.

Talmaciu I; Varlota L; Mortensen J; Schidlow DV. Risk Factors for Emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2000;30:10-5.

Todd NJ; Kerr KG; Denton M; Hawkey PM. Extracellular enzyme activity of clinical and environmental strains of *Xanthomonas maltophilia*, abstr. L18. In Abstracts of the 92nd General Meeting of the American Society for Microbiology 1992. *American Society for Microbiology*, Washington, D.C. 1992.

Traub WH; Leonhard B; Bauer D. Antibiotic susceptibility of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: comparative (NCCLS Criteria) evaluation of antimicrobial drugs with the agar dilution and the agar disk diffusion (Bauer-Kirby) Tests. *Chemotherapy*. 1998;44:164-73.

Trigo Daporta M; Muñoz Bellido JL; García-Rodríguez JA. Topoisomerases mutations and fluoroquinolone resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:519-25.

Tripodi MF; Andreana A; Sarnataro G; Ragone E; Adinolfi L E; Utili R. Comparative activities of isepamicin, amikacina, cefepime, and ciprofloxacin alone or in combination with other antibiotics against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:73-5.

Tsiodras S; Pittet D; Carmeli Y; Eliopoulos G; Boucher H; Harbarth S. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 university hospitals. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:651-6.

Valdezate S; Vindel A; Maiz L; Baquero F; Escobar H; Canton R. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis*. 2001A;7:113-22.

Valdezate S; Vindel A; Loza E; Baquero F; Canton R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001B;45(5):1581-4.

Valdezate S; Vindel A; Echeita A; Baquero F; Canton R. Topoisomerase II and IV Quinolone Resistance-Determining Regions in *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates With Different Levels of Quinolone Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):665-71.

Valles J; Leon C; Alvarez-Lerna 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 Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarianas (SEMIUC). *Clin Infect Dis.* 24:387-99.

Van Couwenberghe CJ; Cohen SH; Tang YJ; Gumerlock PH; Silva Jr J. Genomic fingerprinting of epidemic and endemic strains of *Stenotrophomonas maltophilia* (formerly *Xanthomonas maltophilia*) by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1289-91.

Van Couwenberghe CJ; Farver TB; Cohen SH. Risk Factor Associated with Isolation of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in Clinical Specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:316-21.

Vanholder R; Vanhaecke E; Ringoir S. *Pseudomonas* septicemia due to deficient disinfectant mixing during reuse. *Int J Artif Org.* 1992;15:19-24.

Vanhoof R; Sonck P; Hannecart-Pokorni E. The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:167-71.

Vartivarian S; Anaissie E; Bodey G; Sprigg H; Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994A;38:624-7.

Vartivarian SE; Papadakis KA; Palacios JA; Manning JT; Anaissie EJ. Mucocutaneous and soft tissue infections caused by *Xanthomonas maltophilia*: a new spectrum. *Arch Intern Med.* 1994B;121:969-73.

Vartivarian SE; Papadakis KA; Anaissie EJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* urinary tract infection: a disease that is usually severe and complicated. *Arch Intern Med.* 1996;156:433-5.

Vartivarian SE; Papadakis KA; Kiwam E; Anaissie EJ. The clinical spectrum of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* respiratory infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2000;21:349-53.

Victor MA; Arpi M; Bruun B; Jonsson V; Hansen MM. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. *Scand J Infect Dis.* 1994;26:163-70.

Villarino ME; Stevens LE; Schable B; Mayers G; Miller JM; Burke JP; Jarvis WR. Risk Factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(4):201-6.

Vincent JL; Moreno R; Takala J; Willatta S; De Mendonça A; Bruinig H. 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.

Von Graevenitz A; Bucher C. Isolation of *Pseudomonas maltophilia* from human stools with thienamycin. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg I Abt Orig.* 1983;254:403-4.

Walsh TR; Macgowen AP; Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine β -lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(7):1460-4.

Walsh TR; Hall L; Assinder SJ; Nichols WW; Cartwright SJ; Macgowan AP; Bennett PM. Sequence analysis of the L1 metallo- β -lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. *Biochim. Biophys Acta.* 1994;1218:199-201.

Wang WS; Liu CP; Lee CM; Huang FY. *Stenotrophomona maltophilia* bacteremia in adults: Four years' experience in a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;37:359-65.

Weiss K; Restieri C; De Carolis E; Laverdière; Hélèn G. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:363-5.

Winn AM; Miles CT; Wilkinson GG. Structure of the O3 antigen of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Carbohydr Res.* 1996;282:149-56.

Wishart MM; Riley TV. Infection with *Pseudomonas maltophilia*: hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med . Aust.* 1976;2:710-2.

Yang P; De Vos P; Kersters K; Swings J. Polyamine patterns as chemotaxonomic markers for the genus *Xanthomonas maltophilia*. *Int J Syst Bacteriol.* 1993;43:709-14.

Yao JDC; Louie M; Louie L. Comparison of E test and Agar Dilution for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1428-30.

Zhang L; Li XZ; Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3497-503.