

FELIPE TEIXEIRA DE MELLO FREITAS

Fatores de risco associados à aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de março a novembro de 2007: investigação de um surto.

São Paulo

2008

FELIPE TEIXEIRA DE MELLO FREITAS

Fatores de risco associados à aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de março a novembro de 2007: investigação de um surto.

Monografia apresentada à Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, como requisito para conclusão do curso de Residência Médica em Infectologia.

Orientadora: Dra Regia Damous Fontenele Feijó

São Paulo

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

É permitida a reprodução total ou parcial para fins pessoais, científicos ou acadêmicos, autorizada pelo autor, mediante citação completa da fonte.

Elaborada pelo Serviço de Informação e Documentação Científica - IIER

F866f Freitas, Felipe Teixeira de Mello.
Fatores de risco associados à aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na unidade de terapia intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de março a novembro de 2007: investigação de um surto / Felipe Teixeira de Mello Freitas. -- São Paulo; SP : [s.n.], 2008.
37 p. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Regia Damous Fontenele Feijó.
Monografia (especialização) – Programa de Residência Médica, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
Área de Concentração: Infectologia

1. *Stenotrophomonas maltophilia* 2. Surto 3. Pneumonia associada à ventilação mecânica. I. Feijó, Regia Damous Fontenele. II. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Programa de Residência Médica. III. Título.

NLM: WC202

Freitas FTM. **Fatores de risco associados à aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de março a novembro de 2007: investigação de um surto [monografia].** São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2008.

RESUMO

Infecção hospitalar causada por *Stenotrophomonas maltophilia* tem sido reportada cada vez mais frequentemente. Geralmente associada à alta mortalidade, devido sobretudo às condições clínicas de imunossupressão do hospedeiro e à resistência intrínseca do microrganismo à maioria dos antimicrobianos de largo espectro usados no meio hospitalar. O objetivo deste trabalho foi estudar um surto de pneumonia por *S. maltophilia* na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas ocorrido no ano de 2007, através de um estudo caso-controle. Os casos foram todos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica com o isolamento de *S. maltophilia* no material de secreção traqueal. Os controles foram os pacientes maiores de 18 anos, submetidos à ventilação mecânica por pelo menos cinco dias e que não desenvolveram pneumonia hospitalar. Foram encontrados 11 casos e 21 controles. O uso de três ou mais antibióticos ($p=0,05$) e de piperacilina/tazobactam ($p=0,03$) foi associado com o desenvolvimento de pneumonia por *S. maltophilia*. A mortalidade dos casos foi de 100%, o tempo médio entre a coleta de material e início de tratamento específico para o agente foi de 4,8 dias. A resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim foi de 18% (duas de 11 amostras). O surto foi controlado com medidas simples como isolamento dos doentes, revisão das práticas de limpeza e desinfecção do material de terapia respiratória, medidas educativas e de sensibilização com as equipes médica, de enfermagem e de fisioterapia. Concluímos que no caso de paciente imunossuprimido, já exposto a antibióticos de largo espectro para germes usuais de infecção hospitalar, que evolui com deterioração clínica, sugere-se iniciar tratamento empírico para *S. maltophilia*. Além disso, ressaltamos a importância do cumprimento das medidas fundamentais de controle e prevenção de infecção hospitalar e o uso racional de antimicrobianos, para que possamos evitar e controlar uma situação de surto.

Palavras-chave: *Stenotrophomonas maltophilia*, Surto, Pneumonia associada à ventilação mecânica.

Freitas FTM. **Risk factors associated with *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in the Intensive Care Unit from March to November 2007 in Emílio Ribas hospital: an outbreak investigation** [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2008.

ABSTRACT

Stenotrophomonas maltophilia has been considered an emerging pathogen of nosocomial infection. It is associated with high mortality, mainly due to the immunosuppressed host and inherently resistance to broad spectrum antibiotics. We performed a case-control study to investigate an outbreak of *S. maltophilia* ventilator-associated pneumonia that occurred in the Intensive Care Unit of Emílio Ribas hospital in the year of 2007. A case patient was defined as any patient with ventilator-associated pneumonia with a positive culture for *S. maltophilia* in material of tracheal aspirate. A control patient was defined as any patient older than 18 years, mechanically ventilated for at least five days without nosocomial pneumonia. There were 11 cases and we found 21 controls. Univariate analysis showed that the use of 3 or more antibiotics ($p=0,05$) and the prior use of piperacilin/tazobactam ($p=0,03$) were associated with *S. maltophilia* pneumonia. The mortality was 100%, the mean time between the collection of material to culture and the initiation of pathogen specific treatment was 4.8 days. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance was 18% (two out of 11 specimens). The outbreak was controlled with simple measures: isolation of the patients, review of cleaning practices of respiratory therapy material and educative measures with medical, nursing and physiotherapeutic teams. Therefore, we concluded that empiric therapy for *S. maltophilia* should be warranted for those immunosuppressed patients with nosocomial pneumonia and clinical deterioration of their condition after 72 hours of antibiotic directed to the most usual pathogens of nosocomial pneumonia. Moreover, we enhance the importance of compliance with the measures of infection control and the rational use of antibiotics, so we can avoid and control situations of disease outbreak in the hospital environment.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, Disease outbreak, Ventilator associated pneumonia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
SMX/TMP	Sulfametoxazol/Trimetoprim
UFC	Unidades formadoras de colônia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 O agente etiológico	9
1.2 Epidemiologia.....	10
1.3 Manifestações clínicas.....	11
1.4 Fatores de risco.....	12
1.5 Tratamento.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1 Local do estudo.....	16
3.2 Delineamento do estudo.....	16
3.3 Definição dos casos.....	16
3.4 Definição dos controles.....	17
3.5 Procedimentos	17
3.6 Revisão das práticas de controle de infecção hospitalar.....	18
3.7 Análise das culturas de <i>S. maltophilia</i>	18
3.8 Análise estatística	18
3.9 Aspectos éticos.....	19
4 RESULTADOS.....	20
4.1 Características clínicas e demográficas dos casos.....	21
4.2 Características clínicas e demográficas dos controles.....	22
4.3 Uso de antibióticos	24
4.4 Estudo caso-controle.....	26

5 DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

A razão mais importante para a investigação de um surto é a identificação da fonte e os fatores de risco para controle da cadeia de transmissão com o objetivo de evitar novos casos. Também é uma oportunidade de descrever e aprender sobre novas doenças, avaliar estratégias de prevenção conhecidas, aprender e ensinar epidemiologia e divulgar os resultados da investigação para a comunidade científica e o público geral (REINGOLD, 1998).

A investigação de um surto de infecção hospitalar é de responsabilidade do programa de controle de infecção hospitalar, definido pela portaria 2616/98 do Ministério da Saúde (1998). Esta é importante para o próprio desenvolvimento do serviço de controle de infecção, descrevendo o agente etiológico, hospedeiro ou fatores ambientais, melhorando as medidas de prevenção e determinando a qualidade da vigilância epidemiológica na instituição de saúde (JARVIS, 1991).

1.1 O agente etiológico

Stenotrophomonas maltophilia é um bacilo aeróbio, gram-negativo, móvel, não fermentador, oxidase negativo, anteriormente parte do gênero *Pseudomonas*, depois transferida para o gênero *Xanthomonas* e posteriormente classificada como espécie única do novo gênero *Stenotrophomonas* (PALLERONI; BRADBURY, 1993).

S. maltophilia cresce na maioria dos meios bacteriológicos, formando uma colônia pigmentada típica amarela ou verde e que pode ser identificada por métodos bioquímicos, em algumas ocasiões pode ser confundida com *Burkholderia cepacia* (VARTIVARIAN; ANAISSIE, 2000).

Seus potenciais fatores de virulência são enzimas extracelulares, tais como, DNAse, RNAse, fibrinolisin, lipases, hialuronidases, proteases e

elastases. Além disso, os flagelos e a adesina fimbriada permitem a fixação em superfície inerte, resultando na formação de biofilme que constitui vantagem adaptativa (OLIVEIRA-GARCIA et al., 2003). Adicionalmente, a habilidade de multiplicação de *S. maltophilia* em soluções de nutrição parenteral, em infusões intravenosas e em fluidos de diálise, liberando substâncias pirogênicas de baixo peso molecular, contribui para a patogênese das infecções e suas manifestações febris (DENTON; KERR, 1998).

1.2 Epidemiologia

S. maltophilia pode ser encontrada em uma grande variedade de ambientes e regiões geográficas, já foi isolada de fontes de água, como rios, poços, lagos de reservatórios e até água utilizada pela indústria farmacêutica. Outras fontes de isolamento incluem o solo, detritos, leite cru, peixe congelado, ovos e carcaça de animais. No ambiente hospitalar, este microrganismo já foi recuperado de água de torneira, pias, respiradores, cateteres de sucção, monitores de pressão arterial, termômetros, equipamento de diálise, máquina produtora de gelo, soluções desinfetantes e, ocasionalmente, das mãos de profissionais de saúde. Também é comum no hospital como agente comensal da flora endógena do paciente. Foi isolada inicialmente de fezes humanas por Hugh em 1961, e em uma série pequena de pacientes com neoplasia hematológica, foram encontradas taxas de 33% de carreadores assintomáticos nas fezes contra 2,9% no grupo controle (KERR; CORPS; HAWKEY, 1991). Outro estudo documentou uma taxa de 9,5% de colonização intestinal em pacientes oncológicos internados com diarreia (APISARNTHANARAK; FRASER; DUNNE, 2003).

No entanto, no caso de surtos, geralmente é difícil de elucidar a fonte e o modo de transmissão. Em alguns casos, a água do hospital (SAKHNINI; WEISSMANN; OREN, 2002), as soluções desinfetantes contaminadas (MUKHOPADHYAY; BHARGAVA; AYYAGARI, 2003) e pelo

menos em um caso a mão dos profissionais de saúde (VILLARINO; STEVENS; SCHABLE, 1992) foram identificadas como fonte de um surto. O meio ou os meios de aquisição da *S. maltophilia* ainda não são totalmente conhecidos.

O isolamento de *S. maltophilia* como agente de infecção no meio hospitalar tem crescido desde a década de 1970, assim como a incidência de infecções graves associadas à alta mortalidade (GALES et al., 2001). Isto tem sido notado principalmente em uma população suscetível e tem sido relacionada com o uso abusivo de antibióticos de largo espectro, aos quais o microrganismo é intrinsecamente resistente e a própria fragilidade clínica desta população.

1.3 Manifestações clínicas

S. maltophilia está associada com um grande espectro de síndromes clínicas, tais como infecções do trato respiratório, urinário, gastrointestinal, pele e tecido subcutâneo, osso e articulações, infecções oftalmológicas, endocardite, meningite e bacteremia (DENTON; KERR, 1998). A pneumonia e bacteremia são as mais comuns e associadas com alta mortalidade.

De acordo com o programa de vigilância SENTRY, o sistema respiratório é o sítio mais comum de infecção e com alguns “clusters” epidêmicos de pneumonia relatados em centros participantes (GALES et al., 2001).

A apresentação clínica da pneumonia por *S. maltophilia* é similar à causada por outras bactérias gram-negativas. A mortalidade por pneumonia em pacientes com câncer é de 25-50% (AISENBERG et al., 2007; FUJITA et al., 1996). Em um estudo a mortalidade por pneumonia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica em pacientes graves devido a trauma, foi de 23%, taxa similar à mortalidade por pneumonia associada à ventilação mecânica por outras bactérias gram-negativas (HANES et al., 2002). Porém

em dois estudos mais recentes, as taxas de mortalidade geral de pacientes com pneumonia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica foram de 60-78% (GARCIA PAEZ et al., 2008; NSEIR et al., 2006).

1.4 Fatores de risco

Vários estudos analisaram os fatores de risco associados com a infecção por *S. maltophilia*, entre estes a exposição prévia a antibióticos de largo espectro é o fator mais comum, especificamente exposição aos carbapenêmicos, aos quais o microrganismo é intrinsecamente resistente (ELTING et al., 1990; SANYAL, MOKADDAS, 1999; VILLARINO; STEVENS; SCHABLE, 1992). No entanto, em outros estudos é descrito o uso de outros antibióticos como aminoglicosídeos, cefalosporinas de largo espectro e fluorquinolonas (APISARNTHANARAK; FRASER; DUNNE, 2003; HANES et al., 2002; VICTOR et al., 1994).

Como a *S. maltophilia* infecta o hospedeiro imunocomprometido, não é surpresa que neutropenia, doença oncológica, mucosite e transplantes sejam fatores de risco (ELTING et al., 1990; KERR; CORPS; HAWKEY, 1991; VICTOR et al., 1994). Recentemente sua ocorrência tem sido reportada em pacientes HIV positivos (CALZA; MANFREDI; CHIODO, 2003; MANFREDI et al., 1998).

Outros fatores relacionados à infecção por *S. maltophilia* incluem hospitalização prolongada, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), o uso de cateteres intravasculares, ventilação mecânica e traqueostomia (HANES et al., 2002; SENOL et al., 2002; VILLARINO; STEVENS; SCHABLE, 1992).

1.5 Tratamento

Uma característica marcante da *S. maltophilia* é sua resistência intrínseca a um grande número de antibióticos de largo espectro. Cepas de *S. maltophilia* são consideradas resistentes a praticamente todos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas de largo espectro, cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos, e a uma variedade de outros antibióticos como aminoglicosídeos e apresenta uma suscetibilidade variável às fluorquinolonas (DENTON; KERR, 1998; VARTIVARIAN; ANAISSIE, 2000).

A resistência aos beta-lactâmicos deve-se a duas importantes beta-lactamases, conhecidas como L1 e L2 (KRUEGER; CLARK; NIX, 2001). Outros mecanismos de resistência incluem impermeabilidade da membrana externa e bombas de efluxo (VALDEZATE et al., 2001; ZHANG; LI; POOLE, 2000).

Sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) é o agente mais potente, baseado na sua suscetibilidade *in vitro* vista em diversos estudos, mais de 90% das cepas isoladas costumam ser suscetíveis (CLARK; PATTERSON; LYNCH, 2003). Porém, a resistência parece estar aumentando, em dois estudos a taxa de resistência variou de 26 a 58% (MICOZZI et al., 2000; VALDEZATE et al., 2001).

Recentemente as novas fluorquinolonas como gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, e trovafloxacina têm sido utilizadas como agentes de segunda linha devido a boa ação *in vitro* (GALES et al., 2001; KRUEGER; CLARK; NIX, 2001; SCHAUMANN et al., 2001).

Outras alternativas seriam a ticarcilina/ácido clavulânico, porém até 60% de resistência já foi relatado (CLARK; PATTERSON; LYNCH, 2003; MICOZZI et al., 2000), outro beta-lactâmico com ação razoável seria a ceftazidima, mas também com altas taxas de resistência, não sendo indicada como terapia empírica (SCHAUMANN et al., 2001).

Minociclina, doxiciclina e cloranfenicol apresentam ação *in vitro*, entretanto a experiência clínica é bastante limitada (FUJITA et al., 1996; KRUEGER; CLARK; NIX, 2001; SCHAUMANN et al., 2001).

2 OBJETIVOS

1. Descrever as características do surto de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER); agente etiológico, hospedeiro, apresentação clínica, fatores ambientais, tratamento e medidas preventivas.

2. Identificar fatores de risco para aquisição de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo-SP, que é o principal hospital de referência para doenças infecciosas no Brasil. O hospital tem 210 leitos dedicados às doenças infecciosas, sendo 17 leitos individualizados na Unidade de Terapia Intensiva. Cerca de 80% das internações são destinadas a pacientes com HIV/Aids.

3.2 Delineamento do estudo

Em novembro de 2007, a equipe do serviço de controle de infecção hospitalar notou um aumento no número de casos de pneumonia por *S. maltophilia* associada à ventilação mecânica na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Para identificar os fatores de risco relacionados a este evento, foi idealizado um estudo caso-controle.

3.3 Definição dos casos

Os casos foram definidos como todo paciente internado na UTI do IIER durante o ano de 2007, em ventilação mecânica com pneumonia hospitalar de acordo com os critérios clínicos e radiológicos do Center for Disease Control and Prevention (CDC) de 2002 (HORAN; GAYNES, 2004), e que tinham *Stenotrophomonas maltophilia* isolada em cultura de secreção traqueal, com mais de 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC). No total foram encontrados 11 casos.

3.4 Definição dos controles

Os controles foram definidos como qualquer paciente internado na UTI do IIER durante o ano de 2007, maior de 18 anos, em ventilação mecânica por pelo menos cinco dias, que não tiveram diagnóstico de pneumonia hospitalar associada à ventilação mecânica. No total foram identificados 21 controles.

3.5 Procedimentos

Todas as culturas de secreção traqueal e de lavado bronco-alveolar do ano de 2007 foram revistas para identificar todos os pacientes da UTI com o isolamento de *S. maltophilia*. Os prontuários dos pacientes foram revistos para identificar os casos e controles. As informações analisadas incluíram os dados demográficos, apresentação clínica, escore de gravidade APACHE III (KNAUS et al., 1991), o uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical de demora), doenças prévias (incluindo HIV), uso de antibióticos prévios, tratamento e desfecho (alta da UTI ou óbito).

O uso de antibióticos prévios foi definido como pelo menos 48 horas de antibiótico administrado em dose adequada durante a internação, anterior a data da cultura positiva para *S. maltophilia*.

Também foi avaliado se os pacientes realizaram cirurgia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta, hemodiálise e exame de tomografia computadorizada durante a internação na UTI no período que estavam submetidos à ventilação mecânica.

3.6 Revisão das práticas de controle de infecção hospitalar

Uma revisão das práticas de controle de infecção hospitalar foi realizada pela equipe de controle de infecção hospitalar em conjunto com a equipe médica, de enfermagem, e de fisioterapia da UTI. Foram revistos os processos de limpeza e desinfecção dos materiais de terapia respiratória (circuito dos ventiladores, máscaras, ambu e equipamento de inalação). Medidas educativas e de sensibilização foram realizadas junto com estas equipes. Foram iniciadas precauções de isolamento de contato para os pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*. Não foram colhidas culturas de vigilância.

3.7 Análise das culturas de *S. maltophilia*

Todos os onze casos tiveram o microrganismo isolado na cultura de material de secreção traqueal. Foi realizado antibiograma de todas as amostras isoladas com as duas drogas padronizadas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) em 2007: SMT/TMP e levofloxacina, por metodologia de microdiluição automatizada com determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos antibióticos. Não foi realizado culturas do meio-ambiente, superfícies, medicamentos ou equipamentos da UTI.

3.8 Análise estatística

Foi criado um banco de dados utilizando o programa EpiData 3.1 e posteriormente, a análise estatística foi realizada no programa EpiInfo Windows versão 3.4.3, CDC, Atlanta, Estados Unidos.

Inicialmente, foi feito uma análise descritiva das principais características clínicas e demográficas dos grupos de casos e controles.

As diferenças entre os grupos de casos e controles foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson ou da extensão do teste exato de Fisher, quando necessário.

A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p \leq 0,05$), isto é, probabilidade menor que 5% de que a diferença observada seja devido ao acaso.

3.9 Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

Todos os dados coletados com as características demográficas e clínicas dos pacientes foram mantidos em absoluto sigilo, utilizados somente para análise dos pesquisadores.

4 RESULTADOS

Investigando retrospectivamente as culturas de secreção traqueal e as fichas de notificação de infecção hospitalar, ocorreram dois casos em 2005 e três casos em 2006 de pneumonia por *Stenotrophomonas maltophilia* associada à ventilação mecânica na UTI do IIER de acordo com a definição de caso.

Já no ano de 2007 foram identificados onze casos de pneumonia associada à ventilação mecânica por *S. maltophilia* que preenchiam a definição de caso, com uma importante concentração no mês de novembro (figura 1).

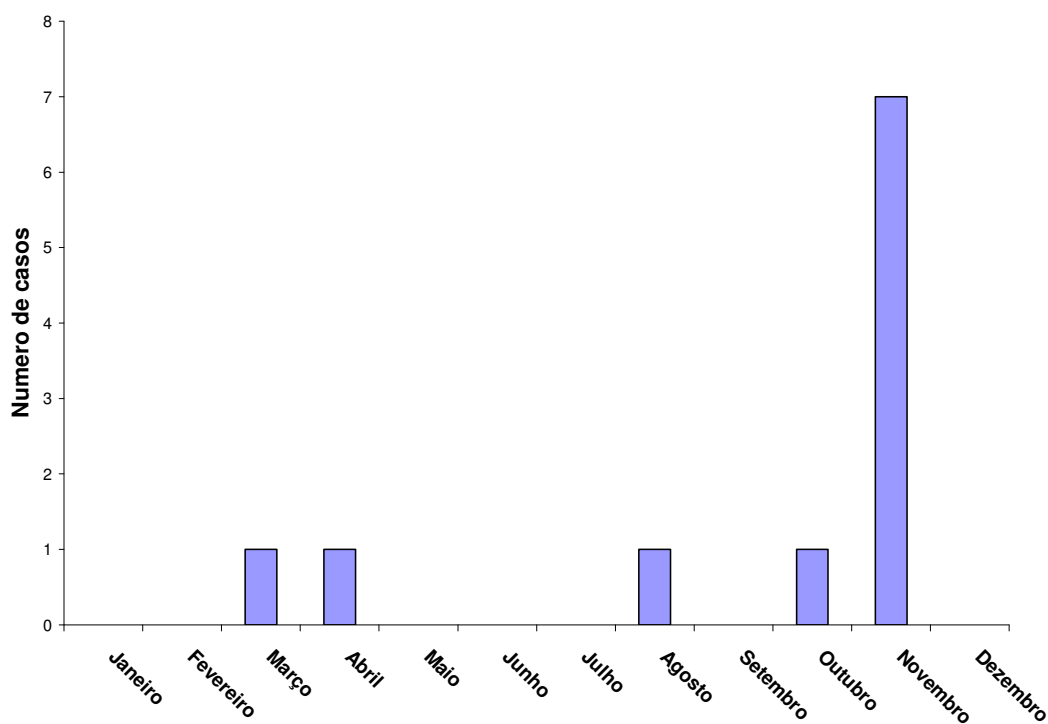


Figura 1. Curva epidêmica dos pacientes com pneumonia por *S. maltophilia* no ano de 2007 na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

4.1 Características clínicas e demográficas dos casos

A média de idade dos casos foi de 46,7 anos (variando de 23 a 79 anos), 54,5% eram do sexo masculino, 45,5% eram da etnia branca, assim como da etnia parda e 9,0% da etnia negra.

A indicação de UTI incluiu insuficiência respiratória (seis casos), sepse (dois casos), rebaixamento do nível de consciência (dois casos) e hemorragia digestiva (um caso). As doenças de base eram aids (8 casos), estafilococcia (um caso), cirrose por hepatite B crônica (um caso) e meningite pneumocócica (um caso).

A média do escore de gravidade APACHE III foi de 84 (variando de 47 a 125), o tempo médio de internação hospitalar foi de 28 dias (variando de 4 a 95 dias) e de internação na UTI de 17 dias (variando de 4 a 39 dias).

Todos os casos estiveram submetidos à ventilação mecânica e fizeram uso de cateter venoso central e de sonda vesical de demora.

O tempo médio que os casos estiveram submetidos à ventilação mecânica foi de 13,7 dias (variando de 3 a 34 dias), com cateter venoso central de 11,5 dias (variando de 2 a 39 dias) e com sonda vesical de demora de 13,5 dias (variando de 4 a 37 dias).

Do total de pacientes no grupo de casos, 27,3% dos pacientes submeteram-se a endoscopia e 63,3% a hemodiálise. Apenas um realizou broncoscopia e dois foram submetidos à traqueostomia. Nenhum outro procedimento cirúrgico foi realizado. Três pacientes realizaram tomografia computadorizada enquanto estavam submetidos à ventilação mecânica.

A mortalidade entre os casos foi de 100%.

4.2 Características clínicas e demográficas dos controles

Em relação aos controles, a média de idade foi de 46,0 anos (variando de 19 a 74 anos), 71,4% eram do sexo masculino, 66,7% eram da etnia branca, 23,8% da etnia parda e 9,5% da etnia negra.

A média do escore de gravidade APACHE III foi de 79 (variando de 50 a 133), o tempo médio de internação hospitalar foi de 23,4 dias (variando de 6 a 122 dias) e de internação na UTI foi de 12,5 dias (variando de 4 a 39 dias).

Todos os controles estiveram submetidos à ventilação mecânica, 19 (90,5%) fizeram uso de cateter venoso central e todos de sonda vesical de demora.

O tempo médio que os controles estiveram submetidos à ventilação mecânica foi de 9,6 dias (variando de 5 a 35 dias), com cateter venoso central de 9,2 dias (variando de nenhum a 33 dias) e com sonda vesical de demora de 9,5 dias (variando de 4 a 35 dias).

Do total de pacientes no grupo controle 9,5% submeteram-se a endoscopia e 33,3% a hemodiálise.

A mortalidade no grupo controle foi de 47,5%.

As características clínicas e demográficas encontram-se resumidas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes casos e controles internados na UTI do IIER no ano de 2007

	Casos (n = 11)	Controles (n=21)	Valor de p
Idade (média ± DV)	46,7±16	46,0±14	0,89
Sexo masculino	6 (54,5%)	15 (71,4%)	0,18
Etnia			
branca	5 (45,5%)	14 (66,7%)	0,43
parda	5 (45,5%)	5 (23,8%)	
negra	1 (9,0%)	2 (9,5%)	
Dias de ventilação mecânica (média ± DV)	13,7±12	9,6±7	0,21
Dias de cateter venoso central (média ± DV)	11,5±10	9,2±7	0,46
Dias de sonda vesical de demora (média ± DV)	13,5±9	9,5±6	0,16
Dias de internação na UTI (média ± DV)	17,0±12	12,5±8	0,23
Dias de internação hospitalar (média ± DV)	28,0±28	23,4±28	0,66
Endoscopia	3 (27,3%)	2 (9,5%)	0,20
Hemodiálise	7 (63,6%)	7 (33,3%)	0,10
Soropositivo para HIV	8 (72,7%)	11 (52,4%)	0,23
Escore APACHE III (média ± DV)	84±24	79±22	0,51
Mortalidade	11 (100%)	10 (47,5%)	0,002

DV= desvio padrão

4.3 Uso de antibióticos

Os antibióticos mais utilizados pelos pacientes do grupo de casos foram cefalosporinas de terceira e quarta geração (100%), vancomicina (63,6%), piperacilina/tazobactam (45,5%), clindamicina (27,3%), claritromicina (27,3%), imipenem (27,3%) e penicilina G (18,2%).

Já entre o grupo controle os antibióticos mais utilizados foram cefalosporinas de terceira e quarta geração (85,7%), vancomicina (47,6%), penicilina G (23,8%), clindamicina (19,0%), piperacilina/tazobactam (9,5%), claritromicina (14,3%) e imipenem (9,5%).

Dos 11 pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*, três não receberam tratamento para a infecção, pois o resultado da cultura aconteceu após o óbito, três pacientes receberam levofloxacina, dois devido à resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim no antibiograma e um devido à reação alérgica. Os outros cinco pacientes receberam sulfametoxazol/trimetoprim. O intervalo médio entre o a coleta de material para cultura e início do tratamento adequado foi de 4,8 dias.

Duas amostras isoladas apresentaram resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim (18%). Todas as amostras eram sensíveis *in vitro* a levofloxacina. Os dois pacientes com cepas isoladas com resistência ao SMX/TMP receberam a droga previamente em dose elevada para tratamento de pneumocistose.

A tabela 2 mostra a doença de base dos pacientes com pneumonia por *S. maltophilia*, as datas da cultura, do início do tratamento e do óbito e a suscetibilidade ao SMX/TMP.

Tabela 2. Doença de base dos doentes, datas da coleta de material para cultura, do início do tratamento e do óbito e a suscetibilidade ao SMX/TMP dos pacientes internados na UTI do IIER no ano de 2007 com pneumonia por *S. maltophilia*

Caso	Idade	Doença de base	Data da cultura	Suscetibilidade ao SMX/TMP	Data do tratamento	Data do óbito
1	79	Meningite	23/03/07	Sensível	28/03/07	29/03/07
2	34	Aids, sarcoma de kaposi	03/04/07	Sensível	11/04/07	22/04/07
3	57	Aids, pneumocistose	28/08/07	Resistente	02/09/07 ⁽¹⁾	15/09/07
4	50	Hepatite B crônica, hemorragia digestiva	18/10/07	Sensível	22/10/07	29/10/07
5	29	Aids, neurotoxoplasmose	05/11/07	Sensível	09/11/07 ⁽¹⁾	10/11/07
6	43	Aids, pneumonia	08/11/07	Sensível	Sem tratamento ⁽²⁾	12/11/07
7	44	Aids, sepse	16/11/07	Sensível	14/11/07 ⁽³⁾	18/11/07
8	65	Estafilococcia	18/11/07	Sensível	Sem tratamento ⁽²⁾	18/11/07
9	41	Aids, tuberculose pulmonar	21/11/07	Sensível	26/11/07	25/12/07
10	49	Aids, mal convulsivo	22/11/07	Sensível	Sem tratamento ⁽²⁾	27/11/07
11	23	Aids, pneumocistose	28/11/07	Resistente	04/12/07 ⁽¹⁾	04/12/07

(1) Receberam tratamento com levofloxacina

(2) Não receberam tratamento, pois o resultado da cultura foi liberado após o óbito

(3) Iniciou o SMX/TMP para tratamento de pneumocistose, antes da coleta de material de secreção traqueal

4.4 Estudo caso-controle

Não houve diferença significativa entre os casos e controles em relação à idade, sexo, escore de APACHE III, estado sorológico para HIV, tempo de internação na UTI e hospitalar, quanto ao uso e duração de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central, sonda vesical de demora).

Também não houve diferença entre os grupos em relação à realização de procedimentos como endoscopia e hemodiálise. O número de pacientes do grupo de casos que realizaram broncoscopia, cirurgia e exame de tomografia computadorizada foi tão pouco, que não foram submetidos à análise estatística

O único fator de risco encontrado foi o uso prévio de piperacilina/tazobactam (OR: 7,9; IC 95% 1,20 – 51,8; p 0,03). No entanto, também foi encontrada uma tendência de risco em relação ao uso de três ou mais antibióticos (OR: 4,9; IC 95% 0,98 – 24,8; p 0,05). Não foi encontrada nenhuma relação com o uso de outro antibiótico (tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre os grupos de casos e controles internados na UTI do IIER no ano de 2007, quanto ao uso de antibióticos

	Casos (n=11)	Controles (n=21)	OR IC 95%	Valor de p
Cefalosporina	11 (100%)	18 (85,7%)	---	0,26
Vancomicina	7 (63,6%)	10 (47,6%)	1,9 (0,43-8,60)	0,31
Piperacilina tazobactam	– 5 (45,5%)	2 (9,5%)	7,9 (1,20-51,8)	0,03
Imipenem	3 (27,3%)	2 (9,5%)	3,5 (0,49-25,5)	0,22
Uso de ≥ 3 antibióticos	8 (72,7%)	7 (35,0%)	4,9 (0,98-24,8)	0,05

5 DISCUSSÃO

Stenotrophomonas maltophilia tem sido considerado um agente emergente de infecção hospitalar, sobretudo causando bacteremia e pneumonia. Geralmente causa doença em hospedeiro imunossuprimido e por sua característica de ser intrinsecamente resistente a grande maioria dos antibióticos utilizados para tratar infecções hospitalares, gera alta mortalidade.

É preciso cuidado com o diagnóstico definitivo de infecção por *S. maltophilia* em pacientes imunossuprimidos, já que estes pacientes apresentam risco de colonização pelo microrganismo. No nosso estudo os pacientes apresentaram deterioração clínica antes do isolamento de *S. maltophilia* e preenchem o critério clínico e radiológico de pneumonia do CDC (HORAN; GAYNES, 2004). Laboratorialmente consideramos relevante o isolamento em material de secreção traqueal, quando ocorria o crescimento de mais de 10^5 UFC/ml de material. Wu et al. (2002) mostraram uma sensibilidade de 92,8% e uma especificidade de 80% da cultura de aspirado traqueal com um valor de corte de 10^5 UFC/ml quando comparados com a cultura de lavado bronco-alveolar e de escovado bronco-alveolar, em pacientes sem resposta clínica a antibióticos para cobertura de agentes usuais de pneumonia após 72 horas.

Nosso estudo encontrou uma associação entre o uso de três ou mais antibióticos e de piperacilina/tazobactam e o desenvolvimento de pneumonia por *S. maltophilia*. Vários autores sugerem que o uso prévio de carbapenêmico estaria associado a uma chance maior de desenvolver infecção por *S. maltophilia*. Elting et al. (1990) encontraram num estudo caso-controle, que o tratamento com imipenem era dez vezes mais comum nos casos com infecção por *S. maltophilia* que nos controles. Outro estudo associou o aumento do consumo-ano de carbapenêmico com o aumento de infecção por *S. maltophilia* (SANYAL, MOKADDAS, 1999).

No entanto, em estudos mais recentes, muitos casos de *S. maltophilia* foram associados com o uso de vários antibióticos de largo espectro, outros que não carbapenêmicos, tais como aminoglicosídeos, fluorquinolonas, glicopeptídeos, penicilinas de largo espectro, cefalosporinas de terceira e quarta geração e até metronidazol (APISARNTHANARAK et al 2003; VAN COUWENBERGHE; FARVER; COHEN, 1997; VICTOR et al., 1994). Estes achados favorecem a idéia que a exposição a antibióticos de largo espectro seria mais importante do que a exposição a uma única classe de drogas, como visto no nosso estudo.

Em relação aos outros fatores de risco para infecção por *S. maltophilia*, nenhum dos nossos pacientes apresentava neutropenia ou doença neoplásica, como tradicionalmente relatado em pacientes com câncer (APISARNTHANARAK et al 2003; LABARCA et al., 2000; MICOZZI et al., 2000). Todos pacientes estavam em ventilação mecânica e faziam uso de cateter venoso central. O tempo de internação na UTI e no hospital foi relatado por alguns autores como associados a infecções por *S. maltophilia* (APISARNTHANARAK et al 2003; VAN COUWENBERGHE; FARVER; COHEN, 1997). No nosso estudo não houve diferença entre os casos e controles em relação ao tempo de internação na UTI e no hospital.

É interessante notar que oito dos 11 pacientes com pneumonia por *S. maltophilia* eram infectados pelo HIV. Apesar de não ter sido encontrado diferença entre o status do HIV entre casos e controles, poucos estudos já apontam para o aumento de infecções hospitalares por bacilos gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp e *Stenotrophomonas maltophilia* na era pós-HAART (CALZA; MANFREDI; CHIODO, 2003; MANFREDI et al., 1998). Manfredini et al. (1998) encontraram como fatores de risco para infecção por *S. maltophilia* em pacientes infectados pelo HIV, imunossupressão avançada, leucopenia com neutropenia, o uso de cateter venoso central, exposição a antibióticos de largo espectro e uso prévio de corticóide. Todos os oito pacientes infectados

pelo HIV em nosso estudo já tinham critério clínico para aids, porém grande parte não tinha dosado a contagem de linfócitos T CD4.

A mortalidade bruta encontrada em nossos casos foi bastante alta, de 100%. Dados da literatura reportam uma mortalidade bruta que varia de 14 a 78% (AISENBERG et al., 2007; GARCIA PAEZ et al., 2008; JANG et al., 1992; LAI et al., 2004; METAN; UZUN, 2005; NSEIR et al., 2006; VICTOR et al., 1994) e atribuída à infecção por *S. maltophilia* de 12,5 a 60% (JANG et al., 1992; MUDER et al. 1996; SENOL et al., 2002; VICTOR et al., 1994), sendo que a maioria dos estudos avaliou bacteremia e apenas um avaliou bacteremia associada a pneumonia. Não é possível dizer se a pneumonia por *S. maltophilia* foi a causa primordial para o óbito nos pacientes do estudo, devido sua gravidade e doença de base. A média do escore APACHE III foi 84, um escore maior que 80 tem um valor preditivo de 60% para mortalidade (KNAUS et al., 1991). Entretanto não deixa de ser relevante a alta mortalidade, chamando atenção para todos os cuidados em relação à prevenção de pneumonia hospitalar, sobretudo no contexto de surto.

Dois estudos relacionam que a demora e a terapia inadequada está relacionada com mortalidade nas infecções por *S. maltophilia* (MICOZZI et al., 2000; SENOL et al., 2002). No nosso estudo três pacientes não receberam tratamento, pois o resultado da cultura e do teste de sensibilidade foi liberado após a data do óbito, outros três casos não chegaram a receber mais que quatro dias de tratamento antes do óbito. O intervalo médio entre a coleta de material para cultura e o tratamento adequado, que foi de 4,8 dias, o que aparentemente foi crítico para as baixas taxas de tratamento, isto se deve em parte ao tempo para obter o resultado final de uma cultura de material biológico, que geralmente é maior que 72 horas.

A resistência ao SMX/TMP encontrada foi de 18% (dois de 11 amostras isoladas). Estes dados estão de acordo com a literatura médica, Krueger et al. (2001) e Aisenberg et al. (2007) encontraram mais de 90% de sensibilidade de *S. maltophilia* ao SMX/TMP. No entanto, outros estudos

mostraram uma resistência elevada, que variou de 26 a 58% (MICOZZI et al., 2000; VALDEZATE et al., 2001). Gales et al. (2001) encontraram uma grande variação geográfica nas taxas de resistência ao SMX/TMP em estudo parte do programa de vigilância SENTRY, que variaram de 2% no Canadá e América Latina até 10% na Europa. Resultados *in vitro* têm mostrado boa ação das novas fluorquinolonas, como levofloxacin, utilizada como tratamento para três pacientes do nosso estudo (GALES et al., 2001; KRUEGER; CLARK; NIX, 2001; SCHAUMANN et al., 2001).

O tratamento para as infecções por *S. maltophilia* é difícil por diversos fatores, entre eles a resistência intrínseca do microrganismo a um grande número de antimicrobianos, a falta de padronização dos testes de sensibilidade antibiótica e a falta de ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia das diferentes drogas (NICODEMO; GARCIA PAEZ, 2007).

A curva epidêmica deste surto sugere uma fonte comum, provavelmente relacionada ao material de terapia respiratória, por se tratar de foco infeccioso pulmonar, sem bacteremia ou outro foco aparente. Também não é possível excluir uma transmissão cruzada a partir das mãos dos profissionais de saúde. Um estudo descreveu um surto de *S. maltophilia* cuja fonte foi a mão de um profissional de saúde (VILLARINO; STEVENS; SCHABLE, 1992). Quando há um excesso de trabalho e a relação entre número de pacientes por profissional de saúde aumenta, há uma menor adesão a rotina de higiene das mãos, que de forma geral já é considerada baixa. Já no decorrer de um surto, além das medidas educacionais e de sensibilização, os profissionais tendem a aderir às práticas de higiene das mãos, o que pode ser suficiente para interromper a cadeia de transmissão do agente.

Apesar de não ter sido possível encontrar uma fonte específica, o surto foi controlado com medidas simples: isolamento dos doentes, revisão das práticas de limpeza e desinfecção do material de terapia respiratória,

medidas educativas e de sensibilização da equipe médica, de enfermagem e de fisioterapia na UTI do IIER.

Não foi coletado material de aparelhos, materiais ou meio ambiente para cultura, nem foi feito a tipagem molecular das cepas isoladas por motivos de limitação estrutural e custo, uma vez que o surto foi controlado com medidas simples de controle de infecção hospitalar.

CONCLUSÃO

A pneumonia por *S. maltophilia* mostrou-se extremamente grave, com alta mortalidade, possivelmente devido à frágil condição clínica destes doentes e ao atraso no tratamento adequado. No caso de paciente imunossuprimido, já exposto a antibióticos de largo espectro para germes usuais de infecção hospitalar, que evoluiu com deterioração clínica, sugere-se iniciar tratamento empírico para *S. maltophilia* até resultados da cultura. O SMX/TMP parece ser uma droga segura em relação à resistência bacteriana na UTI do IIER, desde que o doente não tenha sido exposto previamente a altas doses da droga.

No caso de surto, iniciar medidas fundamentais de controle como higiene das mãos, respeito ao isolamento prescrito e revisão das boas práticas de reuso e desinfecção de material, já podem ser suficientes na maioria dos casos.

Este estudo tem limitações, algumas próprias da investigação de um surto, como uma amostra reduzida de casos, a seleção de casos e controles que tem que ser feita num universo limitado no tempo e espaço. Foi realizada análise retrospectiva de prontuários, sujeita a suas limitações. A análise estatística não avaliou a interferência de possíveis variáveis de confusão. Também não foi possível realizar a tipagem molecular das cepas isoladas.

Todos estes fatores devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados.

Apesar disso, esperamos que este trabalho tenha servido como um exercício epidemiológico, uma oportunidade rara de investigar e estudar um surto hospitalar. Que sirva para alertar a gravidade da pneumonia hospitalar associada à ventilação mecânica e a importância do uso racional de antimicrobianos. Por fim, é da responsabilidade de todos, dos profissionais da equipe de controle de infecção, assim como dos profissionais envolvidos

na assistência aos pacientes, a importância do cumprimento das medidas fundamentais de controle e prevenção de infecção hospitalar, para que possamos evitar situações trágicas como a de um surto.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 2616/98, de 12 de maio de 1998.** [internet]. [citado 16 julho 2008]. Disponível em http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=482

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

Apisarnthanarak A, Fraser VJ, Dunne WM. *Stenotrophomonas maltophilia* intestinal colonization in hospitalized oncology patients with diarrhea. **Clin Infect Dis.** 2003;37:1131-5.

Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, McLendon PM, DiPersio JF, Fraser VJ, et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 2003;24(4):269-74.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. **Infection.** 2003;31:155-61.

Clark NM, Patterson J, Lynch JP. Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. **Curr Opin Crit Care.** 2003;9:413-23.

Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement.** CLSI document M100-S17. Wayne, Pennsylvania USA, 2007.

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

Elting LS, Khiardoni N, Bodey G, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: A case-control study of predisposing factors. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 1990;11:134-38.

Fujita J, Yamadori I, Hojo S, et al. Clinical features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in immunocompromised patients. **Resp Med.** 1996;90:35-8.

- Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, 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 SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). **Clin Infect Dis.** 2001;32(Suppl. 2):104-13.
- Garcia Paez JI, Tengan FM, Barone AA, Levin AS, Costa SF. Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2008 [no prelo].
- Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, et al. Risk factors for late onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. **Clin Infect Dis.** 2002;35:228-35.
- Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. **Hospital Epidemiology and Infection Control.** 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702.
- Jang TN, Wang FD, Wang LS, Liu CY, Liu IM. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia: an analysis of 32 cases. **J Formosan Med Assoc.** 1992;91:117-6.
- Jarvis WR. Nosocomial outbreaks: the Centers for Disease Control's Hospital Infections Program experience, 1980-1990. **Am J Med.** 1991; 91:101s-6s.
- Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM. Infection due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with haematologic malignancy. **Rev Infect Dis.** 1991;13:762.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. **Chest.** 1991;100(6):1619-36.
- Krueger TS, Clark EA, Nix DE. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2001;41:71-8.
- Labarca JA, Leber AL, Kern VL, Territo MC, Brankovic LE, Bruckner DA, Pegues DA. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. **Clin Infect Dis.** 2000;30:195-7.

Lai CH, Chi CY, Chen HP et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. **J Microbiol Immunol Infect.** 2004;37:350-8.

Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging pathogen in patients with HIV disease. **Int J STD AIDS.** 1998;9:201-7.

Metan G, Uzun O. Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. **Antimicrob Agents Chemother.** 2005;49(9):3980-1.

Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. **Clin Infect Dis.** 2000; 31:705-11.

Muder RR, Harris AP, Muller S et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. **Clin Infect Dis.** 1996;22:508-12.

Mukhopadhyay C, Bhargava A, Ayyagari A. Novel nosocomial infections by *Stenotrophomonas maltophilia*: a reported case from Lucknow, North India. **J Clin Microbiol.** 2003;41:3989-90.

Nicodemo AC, Garcia Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2007;26:229-37.

Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H et al. Intensive care unit acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. **Crit Care.** 2006;10:R143.

Oliveria-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, et al. Fimbria and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. **Cell Microbiol.** 2003;5:625-636.

Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. **Int J Syst Bacteriol.** 1993;43:7606-7609.

Reingold AL. Outbreak Investigations – A perspective. **Emerg Infect Dis.** 1998;4(1):21-7.

Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients: an outbreak transmitted via water. **Am J Med Sci.** 2002; 323:269-72.

Sanyal SC, Mokaddas EM. The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. **J Chemother.** 1999;11:28-33.

Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, Ackermann G, Rodloff AC. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*—a prospective study. **Infection.** 2001;4:205-8.

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

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

Van Couwenberghe CJ, Farver TB, Cohen SH. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas*) *maltophilia* in clinical specimens. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 1997;18(5):316-21.

Vartivarian S, Anaissie E. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. **Principles and Practice of Infectious Diseases.** 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2335-9.

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

Villarino ME, Stevens LE, Schable B. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 1992;13:201-6.

Wu CL, Yang DI, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. **Chest.** 2002;122(2):662-8.

Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. **Antimicrob Agents Chemother.** 2000;44:287-93.