

Infecções Hospitalares por *Stenotrophomonas maltophilia*: aspectos clínico-epidemiológicos, microbiológicos e de resistência antimicrobiana.

Hospital Infection by Stenotrophomonas maltophilia: clinical-epidemiological, microbiology aspects and antimicrobial resistance.

Margarete T.G.Almeida¹; Érika C.P. Bertelli²; Andréa R.B. Rossit³; Eny M.G. Bertollo²; Marina B. Martinez⁴

¹Laboratório de Microbiologia*; ²Laboratório e Departamento de Biologia Molecular**; ³Centro de Investigação de Microrganismos*; ⁴Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP/SP.

*Departamento de Dermatologia, Doenças Infecciosas e Parasitárias**

** Faculdade de Medicina, São José do Rio Preto-SP.

Resumo A bactéria *Stenotrophomonas maltophilia* está ocupando papel importante no cenário das infecções hospitalares. É considerada patógeno emergente, sendo responsável por elevada morbi-letalidade, principalmente em pacientes sob terapia imunossupressora ou antibioticoterapia prolongada e de amplo espectro. Outros fatores de risco significativos incluem: longo tempo de internação, procedimentos invasivos, idade avançada e procedimento cirúrgico prévio. O tratamento dessas infecções tem sido objeto de preocupação, uma vez que a bactéria exibe resistência intrínseca à maioria dos antimicrobianos disponíveis, caracterizando-se assim como microrganismo multirresistente. Metodologias de tipagem fenotípica e genotípica têm sido utilizadas na tentativa de definir padrões de transmissão e disseminação intra- e inter-hospitalar, e na comunidade. Nesse contexto, a metodologia molecular é considerada o recurso técnico mais promissor no estabelecimento da epidemiologia desse importante patógeno.

Palavras-chave Infecção Hospitalar/epidemiologia; Infecção Hospitalar/microbiologia; *Stenotrophomonas maltophilia*; Resistência Microbiana a Drogas; Epidemiologia Molecular; Técnica de Amplificação ao Acaso de DNA Polimórfico.

Abstract *Stenotrophomonas maltophilia* has been considered an important microorganism in hospital infections. It is considered an emerging pathogen capable of causing life-threatening diseases, especially among patients under immunosuppressive drugs or broad-spectrum antibiotic therapy. Additional risk factors associated with the isolation of *S. maltophilia* in clinical specimens includes age, the length of stay in the hospital, previous surgery, and use of indwelling tubes or catheters. Treatment of such infections presents a significant challenge due to intrinsic resistance to antimicrobial agents, which characterizes this microorganism as a multidrug-resistant. Phenotypic and genotypic methods have been used in an attempt to establish *S. maltophilia* intra and interhospital transmission and dissemination patterns, as well as in the community environment. In this context, molecular methods have been considered the most useful tool to evaluate epidemiologic features of this important pathogen.

Keywords Cross Infection/epidemiology; Cross Infection/microbiology; *Stenotrophomonas maltophilia*; Microbial Drug Resistance; Molecular Epidemiology; Random Amplified Polymorphic DNA Technique.

Introdução

A história taxonômica de *Stenotrophomonas maltophilia* apresenta esta bactéria originalmente no gênero *Bacillus* A, descrito por Booker em 1887, agente etiológico responsável por uma diarreia que ocorria no verão. A partir de então, outros autores propuseram sua inclusão em novos gêneros e/ou espécies.

Assim, a mesma foi referida como *Bacillus bookeri*, *Bacterium bookeri*, *Alcaligenes bookeri*. Hoje, está classificada em um único gênero, espécie *Stenotrophomonas maltophilia*, nome atual do microrganismo anteriormente denominado *Xanthomonas maltophilia* ou *Pseudomonas maltophilia*.¹ É um bastonete Gram-negativo móvel, cujas propriedades bio-

químicas incluem: a não fermentação de açúcares, a oxidação da maltose, a respiração aeróbia estrita, testes negativos para oxidase e positivos a catalase, DNase e esculina. Além disso, apresenta crescimento ótimo à temperatura de 35°C em ágar MacConkey.

Fontes de isolamento

S. maltophilia pode ser encontrada em uma grande variedade de ambientes e regiões geográficas, ocupando nichos ecológicos distintos e fontes múltiplas de água tais como rios, poços, lagos de reservatórios municipais e até água utilizada na indústria farmacêutica. Outras fontes de isolamento incluem o solo, detritos, leite cru, peixe congelado, ovos e carcaça de animais. No ambiente hospitalar, essa espécie já foi isolada de água de torneira², pias, respiradores, cateteres de sucção, monitores de pressão arterial⁽³⁾, equipamento de diálise⁴, máquina produtora de gelo³, soluções desinfetantes⁵ e, ocasionalmente, das mãos de profissionais de saúde⁶. Outras fontes secas e destituídas de nutrientes como curativos de algodão e placas de petri foram descritas como microambiente para *S. maltophilia*⁷. Mais recentemente, foram caracterizadas outras fontes de isolamento inusitadas, como sêmen e embriões bovinos congelados⁸. A diversidade de ambientes e condições físico-químicas em que a *S. maltophilia* habita, favorecem a síntese de metabólitos que garantem sua sobrevivência em nichos polimicrobianos. Dentre esses metabólitos, destacam-se a pirrolnitrina e a maltofilina, cujas atividades estão direcionadas contra fungos patogênicos, como *Candida* spp. e *Aspergillus fumigatus*^{9,10}.

Determinantes de Virulência

A falta de padrões clínicos característicos de colonização ou infecção por *S. maltophilia* sugere uma participação restrita dessa bactéria nos processos patogênicos. Contudo, encontra-se descrita a produção de enzimas extracelulares, previamente associadas como fatores de virulência em processos infecciosos originados por outros microrganismos, tais como: DNase, RNase, fibrinolisinase, lipases, hialuronidases, proteases e elastases^{11 12 13 14}. Além disso, outros elementos passíveis de participação nos processos infecciosos e/ou de colonização são os flagelos e a adesina fimbriada que permitem a fixação em superfície inerte, resultando na formação de biofilme que constitui vantagem adaptativa. Assim, as alterações mucocutâneas provocadas por procedimentos invasivos tais como intubação ou uso de sondas, cateteres, próteses valvulares e etc., podem conferir risco aumentado de sobrevivência e multiplicação dessa bactéria¹⁵. Adicionalmente, a habilidade de multiplicação de *S. maltophilia* em soluções de nutrição parenteral, em infusões intravenosas e em fluidos de diálise, liberando pirogênio de baixo peso molecular, contribui para a patogênese das infecções e suas manifestações febris¹⁶.

Suscetibilidade Antimicrobiana

A *S. maltophilia* é um microrganismo multirresistente aos antimicrobianos clássicos, incluindo β -lactâmicos, quinolonas e aminoglicosídeos^{17 18 19}. Os mecanismos biológicos que determinam tal fenótipo se estabelecem por uma combinação de determinantes intrínsecos ou adquiridos, incluindo a produção de enzimas inativadoras de fármacos, a redução na permeabilidade da membrana externa, a expressão de um sistema de efluxo multidrogas²⁰, bem como a transferência de genes de resistência²¹, mediada por plasmídeos^{22 23 24 25 26}. A resistência aos antibióticos β lactâmicos é bastante complexa,

pois ocorre via produção de enzimas cujo gene codificador tem origem distinta (cromossomal, plasmidial ou nos transposons) e ainda por um mecanismo de efluxo multidrogas²³. Duas β lactamases indutíveis têm origem cromossomal: L1, uma carbapenemase dependente de zinco e L2 uma cefalosporinase inibida pelo ácido clavulânico. Um plasmídeo R de 5,6 quilobases (kb) confere fenótipo resistente frente à penicilina e à cefazolina, além de outro, de 200 kb, que também possui genes codificadores das β lactamases L1 e L2. Adicionalmente, *S. maltophilia*, sobretudo no ambiente hospitalar, é considerada reservatório de genes móveis para β -lactamases de amplo espectro, o que confere capacidade aumentada de transmissão de resistência e, portanto, maior relevância epidemiológica²⁷.

Os aminoglicosídeos mostram atividade mínima contra *S. maltophilia* em razão de mudanças na conformação da membrana externa, dependentes de temperatura, e também à presença de enzimas modificadoras dessas drogas³. A recente demonstração da transferência gênica entre microrganismos Gram-positivos e *S. maltophilia* pode também explicar esse fenótipo de sensibilidade reduzida²⁴.

A eficácia clínica das quinolonas, bem como a suscetibilidade “*in vitro*” de *S. maltophilia* a esses antibióticos, é questionável. A partir do ácido nalidíxico, no mínimo 18 fluoroquinolonas são amplamente utilizadas na terapêutica contra microrganismos multirresistentes, porém, nos últimos anos, foram isoladas cepas de *S. maltophilia* resistentes a alguns desses agentes²⁸. Em geral, são dois os mecanismos para essa resistência: a) mudanças nas proteínas de membrana externa alterando a permeabilidade aos fármacos e b) superexpressão das proteínas do sistema de efluxo²⁹.

Uma vez que várias classes de antibióticos não fornecem resultados eficazes, tanto nos ensaios “*in vitro*” como “*in vivo*”, a escolha no tratamento das infecções por *S. maltophilia* é a associação entre o sulfametoxazol e o trimetoprim^{30 31}. Contudo, alguns relatos mostraram taxas de 2 a 10% de cepas resistentes a esses quimioterápicos. Igualmente, outras combinações mostraram-se satisfatórias nos testes “*in vitro*” envolvendo os seguintes fármacos: ticarcilina/ácido clavulânico cefalosporinas, aztreonam, fluorquinolonas, azitromicina, claritromicina, colistina e rifampicina^{30 32 33}.

Ademais, a observação de resistência cruzada verificada em isolados de *S. maltophilia* entre as quinolonas, os macrolídeos e os aminoglicosídeos²³, somada à produção de β lactamases de amplo espectro pode, limitar ainda mais o valor terapêutico individual de cada um desses fármacos.

Manifestações clínicas e fatores de risco

S. maltophilia é um microrganismo potencialmente patogênico, referido como oportunista, principalmente em ambiente nosocomial. Desse modo, vários surtos de infecção ou colonização intra-hospitalar por *S. maltophilia* foram descritos, além de um número menor de relatos de infecções de origem comunitária³⁴. Diversas manifestações clínicas estão associadas à presença de *S. maltophilia*, sendo que, dentre as mais comumente referidas constam: a bacteremia, a septicemia, a endocardite, a pneumonia, a meningite, a infecção ocular, a mastoidite, a sinusite, as infecções de ferida cirúrgica, a bursite, a ectima gangrenosa, o abscesso hepático e as infecções do trato urinário. Além dessas, *S. maltophilia* é frequentemente isolada a partir de lesões da pele ou ferimentos³⁵, contudo é difícil caracterizar, nesses casos, seu envolvimento como infecção ou como simples colonização, especialmente quando essa bactéria provém de espécie

me clínico polimicrobiano. Outro fenômeno importante é o aumento na incidência de *S. maltophilia* associada à pneumonia no paciente portador de fibrose cística^{36,37}, recentemente essa bactéria é o principal agente etiológico nesta intercorrência³⁸. Apesar da limitada informação concernente à importância clínica dessa bactéria para os pacientes infectados pelo HIV, já foi possível vinculá-la a esse grupo de pacientes^{39,40}. De fato, um forte indicador do potencial patogênico de *S. maltophilia* é a taxa de mortalidade, em torno de 40%, que vêm sendo relacionada à sua presença entre indivíduos severamente debilitados ou imunodeprimidos, especialmente a partir da última década^{41,42}. Estudos recentes demonstraram que pacientes com queimaduras também apresentaram alta incidência de bacteremia por *S. maltophilia*, a taxa de mortalidade nesses casos foi de 30,77%, e está relacionada com a área total do corpo afetada pela queimadura, além do período prolongado de hospitalização⁴³. Os fatores de risco associados às infecções por *S. maltophilia* incluem a hospitalização prolongada, a quimioprofilaxia^{44,45,46,47}, a cirurgia cardíaca associada ou não ao uso prévio de fármacos intravenosos⁴⁹, comprometimento congênito das valvas cardíacas⁵⁰ e o trauma⁴⁸. Outros fatores estão ligados aos procedimentos realizados no ambiente hospitalar, como o uso de cateteres intravasculares⁵¹, utilização prolongada de tubo endotraqueal, de nebulizadores⁵² e de ventilação mecânica^{45,53} e, até mesmo, o uso de lentes de contato⁵⁴.

Tipagens clássicas e molecular (genotípica) para o estudo epidemiológico de *Stenotrophomonas maltophilia*

Para o estabelecimento de um perfil epidemiológico das infecções causadas por *S. maltophilia*, tem-se aprimorado estratégias de tipagem baseadas em métodos fenotípicos ou genotípicos. Os primeiros são baseados em características bioquímicas, fisiológicas e antigênicas, isto é, na análise dos produtos de expressão gênica do microrganismo. O antibiograma é considerado um desses métodos de tipagem, apesar de seu baixo poder discriminatório quando se pretende diferenciar populações bacterianas que exibem resistência intrínseca e/ou adquirida. Assim, é inviável a aplicação dessa metodologia para o estudo epidemiológico de *S. maltophilia*^{55,56}.

Dadas às limitações da tipagem epidemiológica convencional, microbiologistas e epidemiologistas adaptaram técnicas de biologia molecular como recurso adicional, ou mesmo mais definitivo, para conhecimento dos patógenos hospitalares. Entre essas estão: a ribotipagem, a reação em cadeia da polimerase de sequências intergênicas repetitivas em enterobactérias (ERIC-PCR)⁵⁷, o DNA polimórfico amplificado randomicamente (RAPD-PCR)^{57,58}, que é uma modificação do procedimento original de PCR⁵⁹, e a eletroforese em campo variável (PFGE)^{60,62}.

A PFGE vem sendo considerada a metodologia "gold standard" de tipagem molecular, pois apresenta boa aplicabilidade, sensibilidade e especificidade nas avaliações epidemiológicas de muitos microrganismos do ambiente intra-hospitalar. A PFGE de *S. maltophilia* possibilitou a constatação de alta heterogeneidade genética e a obtenção de inúmeros perfis eletroforéticos distintos, provando-se altamente discriminatória na caracterização de clones e populações específicas, associadas ou não em surtos^{29,60,61}. Estudos realizados com isolados de *S. maltophilia* de pacientes portadores de fibrose cística, apresentaram perfis idênticos através dessa metodologia⁶².

A técnica do RAPD, em microbiologia, tem sido utilizada com sucesso para avaliar diversidade genética em linhagens bacterianas, analisar o padrão de segregação de polimorfismos de DNA

e identificar cepas e espécies. Vários estudos de investigação epidemiológica em *S. maltophilia* foram realizados utilizando-se esta técnica^{2,63,64} e, apesar dos resultados reiterarem a grande variabilidade genética descrita, foi possível a discriminação das cepas, bem como os padrões de transmissão e disseminação hospitalar^{2,63,65}. Além disso, dados informativos também foram obtidos em situações específicas como, por exemplo, entre os portadores de fibrose cística infectados por essa bactéria^{60,64}.

Conclusão

Stenotrophomonas maltophilia é um patógeno emergente, que apresenta resistência intrínseca à maioria dos antimicrobianos, e adquirida aos poucos disponíveis contra ele provavelmente, em virtude da utilização de fármacos cada vez mais potentes. Apresenta-se em grande diversidade de ambientes, aumentado assim, as possíveis fontes de contaminação. Alguns fatores estão relacionados com o risco de contaminação por esse microrganismo, entre eles: o tempo de hospitalização prolongado, o uso de cateteres, a traqueotomia, entre outros procedimentos, tornando a UTI um ambiente de alta incidência de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*. No ambiente hospitalar, os fenômenos de colonização e/ou infecção e de re-infecção ocorrem, fato este que levanta a necessidade de medidas de controle específicas.

Referências Bibliográficas

1. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. Int J Syst Bacteriol 1993;43(3):606-9.
2. Hoefel D, Monis PT, Grooby WL, Andrews S, Saint CP. Profiling bacterial survival through a water treatment process and subsequent distribution system. J Appl Microbiol 2005;99(1):175-86.
3. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998;11(1):57-80.
4. Flaherty JP, Garcia-Houchins S, Chudy R, Arnow PM. An outbreak of Gram-negative bacteremia traced to contaminated O-rings in reprocessed dialysers. Ann Intern Med 1993;119(11):1072-8.
5. Mukhopadhyay C, Bhargava A, Ayyagari A. Novel nosocomial infections by *Stenotrophomonas maltophilia*: first reported case from Lucknow, North India. J Clin Microbiol 2003;41(8):3989-90.
6. Guo SL, He LX, Zhang L, Xia Y, Luo YA. Study on the molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in patients on mechanical ventilation. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2005;28(5):310-4.
7. Hirai Y. Survival of bacteria under dry conditions: from a viewpoint of nosocomial infection. J Hosp Infect 1991;19(3):191-200.
8. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. Cryobiology 2003;46(2):146-52.
9. Jakobi M, Winkelmann G, Kaiser D, Kempler C, Jung G, Berg G et al. Maltophilin: a new antifungal compound produced by *Stenotrophomonas maltophilia* R3089. J Antibiot (Tokyo) 1996;49(11):1101-4.
10. Kerr JR. Inhibition of growth of fungi pathogenic to man by *Stenotrophomonas maltophilia*. J Med Microbiol 1996;45(5):380-2.
11. De Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, Azzuz AC, Martinez MB, Giron JA. Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. Emerg Infect Dis 2002;8(9):918-23.
12. De Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, Azzuz AC, Alcantara N, Martinez MB et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. Cell Microbiol 2003;5(9):625-36.
13. Yamamura S, Morita Y, Hasan Q, Yokoyama K, Tamiya E. Keratin degradation: a cooperative action of two enzymes from *Stenotropho-*

monas sp. Biochem Biophys Res Commun 2002;294(5):1138-43.

14. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, Genov N, Buck F, Borowski P et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. J Biol Chem 2002;277(13):11042-9.
15. Candel FJ, Lopez R, Valdivia A, Nunes MJ, Roca-Arbones V, Picazo de la Garza JJ. Endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(9):477-8.
16. Ganadu M, Mura GL, Campus AM, Cherchi GL, Fanelli V, Calvisi L et al. Relapsing pyrogenic reactions due to *Xanthomonas maltophilia* in a dialysis patient with a long-term central venous catheter. Nephrol Dial Transplant 1996;11(1):197-8.
17. Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM, Carroll KC, Malone CL, Anderson JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(12):2859-64.
18. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoerf J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patient: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001;32 Suppl 2:S104-13.
19. Penzak SR, Abate BJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a multidrug-resistant nosocomial pathogen. Pharmacotherapy 1997;17(2):293-301.
20. Sánchez P, Alonso A, Martínez JL. Cloning and characterization of SmeT, a repressor of the *Stenotrophomonas maltophilia* multidrug efflux pump SmeDEF. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(11):3386-93.
21. Blahová J, Králiková K, Kreméry V, Torsová V. Transferable antibiotic resistance in nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* strain. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29(3):129-32.
22. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27 Suppl 1:S93-9.
23. Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(2):287-93.
24. Alonso A, Sanchez P, Martínez JL. *Stenotrophomonas maltophilia* D457R contains a cluster of genes from gram-positive bacteria involved in antibiotic and heavy metal resistance. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(7):1778-82.
25. Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, Bennett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 e L2 β lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):413-9.
26. 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(6):879-84.
27. Bush K. New β -lactamases in gram negatives bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001;32(7):1085-9.
28. Weiss K, Restieri C, De Carolis E, Laverdière M, Guay H. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2000;45(3):363-5.
29. Ribera A, Domenech-Sanchez A, Ruiz J, Benedi VJ, Jimenez de Anta MT, Vila J. Mutations in gyrA and parC QRDRs are not relevant for quinolone resistance in epidemiological unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. Microb Drug Resist 2002;8(4):245-51.
30. Betriu C, Sánchez A, Palau ML, Gómez M, Picazo JJ. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993-1999. J Antimicrob Chemother 2001;48(1):152-4.
31. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):187-93.
32. Poulos CD, Matsumura 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.
33. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Giamarellou H. Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44(3):259-63.
34. Chang HC, Chen CR, Lin JW, Shen GH, Chang KM, Tseng YH et al. Isolation and characterization of novel giant *Stenotrophomonas maltophilia* phage phiSMA5. Appl Environ Microbiol 2005;71(3):1387-93.
35. Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients: an outbreak transmitted tap water. Am J Med Sci 2002;323(5):269-72.
36. Cantón R, Valdezate S, Vindel A, Sanchez Del Saz B, Maiz L, Baquero F. Antimicrobial susceptibility profile of molecular typed cystic fibrosis *Stenotrophomonas maltophilia* isolates and differences with noncystic fibrosis isolates. Pediatr Pulmonol 2003;35(2):99-107.
37. Moore JE, Xu J, Millar BC, Courtney J, Elborn JS. Development of a Gram-negative selective agar (GNSA) for the detection of Gram-negative microflora in sputa in patients with cystic fibrosis. J Appl Microbiol 2003;95(1):160-6.
38. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H, Ratjen F. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005;4(1):41-8.
39. Manfredi R, Chiodo F. Effects induced by the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) on disseminated bacterial infection during HIV disease. Infez Med 2002;10(2):107-14.
40. 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(3):155-61.
41. 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.
42. Tsai SH, Chao TY, Chou TD, Dai MS. *Stenotrophomonas maltophilia* septicemia with pyomyositis in a chemotherapy-treated patient. Ann Hematol 2003;82(7):452-4.
43. Tsai WP, Chen CL, Ko WC, Pan SC. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in burn patients. Burns 2006;32(2):155-8.
44. 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.
45. 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.
46. Elting LS, Khadori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study de predisposing factors. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11(3):134-8.
47. Hulisz DT, File TM. Predisposing factors and antibiotic use in nosocomial infections caused by *Xanthomonas maltophilia*. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13(8):489-90.
48. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood CG, Fabian TC. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. Clin Infect Dis 2002;35(3):228-35.
49. Gutiérrez Rodero F, Del Mar Masiá M, Cortés J, Ortiz De La Tabla V, Mainar V, Vilar A. Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: case report and review. Clin Infect Dis 1996;23(6):1261-5.
50. Khan IA, Mehta NJ. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: a systematic review. Angiology 2002;53(1):49-55.
51. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-*aeruginosa Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter related infections. Medicine (Baltimore) 1990;69(5):296-306.
52. Denton M, Kerr KG. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 2002;40(5):1884.
53. Orr K, Gould FK, Sisson PR, Lightfoot NF, Freeman R, Burdess D.

- Rapid inter-strain comparison by pyrolysis mass spectrometry in nosocomial infection with *Xantomonas maltophilia*. J Hosp Infect 1991;17(3):187-95.
54. Penland RL, Wilhelmus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. Arch Ophthalmol 1996;114(4):433-6.
55. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 1994;264(5157):375-82.
56. Tenover FC, McGowan Jr JE. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. Am J Med Sci 1996;311(1):9-16.
57. Silbert S, Pfaller MA, Hollis RJ, Barth AL, Sader HS. Evaluation of three molecular typing techniques for nonfermentative Gram-negative bacilli. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25(10):847-51.
58. Yao JDC, Conly JM, Krajden M. Molecular typing of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* by DNA macrorestriction analysis and random amplified polymorphic DNA analysis. J Clin Microbiol 1995;33(8):2195-8.
59. Williams JG, Kubelink AR, Livak KJ, Rafasli JA, Tingy SV. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. Nucleic Acids Res 1990;18(22):6531-5.
60. 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 2001;7(1):113-22.
61. Almeida MTG. Epidemiologia molecular de isolados clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia* de instituições de saúde do estado de São Paulo [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2003.
62. Azzuz ACGS, Silva Filho LVF, Martins KM, Rodrigues JC, Garcia DO. Molecular epidemiology and possible virulence factors of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. J Cystic Fibros 2005;4(Suppl 1):S40.
63. Rogues AM, Maugein J, Allery A, Fleureau C, Boulestreau H, Surcin S, et al. Electronic ventilator temperature sensors as a potential source of respiratory tract colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. J Hosp Infect 2001;49(4):289-92.
64. Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM, Burns JL. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter (Alcaligenes) xylooxidans* from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2001;39(10):3597-602.
65. Garcia de Viedma D, Marín M, Cercenado E, Alonso R, Rodriguez-Créixems M, Bouza E. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(12):816-20.

Correspondência:

Margarete Teresa Gottardo de Almeida
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Depto. de Doenças Dermatológicas, Infecciosas e Parasitárias
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416
15090-000 São José do Rio Preto - SP
Tel: (17) 3201-5700 Ramal: 5843
e-mail: margarete@famerp.br
