



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

CLAUDIA NETO GONÇALVES NEVES DA SILVA

**Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em Hospital Terciário em Goiânia:
características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade**

Goiânia

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

CLAUDIA NETO GONÇALVES NEVES DA SILVA

3. Título do trabalho

Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: Características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

Documento assinado eletronicamente por **Joao Alves De Araujo Filho, Professor do Magistério Superior**, em 29/01/2021, às 22:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva, Usuário Externo**, em 01/02/2021, às 14:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1821294** e o código CRC **42B904C9**.

CLAUDIA NETO GONÇALVES NEVES DA SILVA

**Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em Hospital Terciário em Goiânia:
características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Tropical e Saúde Pública da Universidade
Federal de Goiás para obtenção do
Título de Mestre em Medicina Tropical
e Saúde Pública.

Orientador: **Prof. Dr. João Alves de
Araújo Filho**

**Goiânia
2014**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Silva, Claudia Neto Gonçalves Neves da
Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em Hospital Terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade [manuscrito] / Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva. 2014.
xiii, 85 f.

Orientador: Prof. João Alves de Araújo Filho.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Cidade de Goiás, 2014.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. *Stenotrophomonas maltophilia*. 2. Letalidade. 3. Infecção. I. Araújo Filho, João Alves de, orient. II. Título.

CDU 61



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE CLAUDIA NETO GONÇALVES NEVES DA SILVA – Aos oito dias do mês de julho do ano de 2014 (08/07/2014), às 08:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. JOÃO ALVES DE ARAÚJO FILHO, ANDRÉ KIPNIS e MILCA SEVERINO PEREIRA, para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“INFECÇÃO POR *Stenotrophomonas maltophilia* EM HOSPITAL TERCIÁRIO EM GOIÂNIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MICROBIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO PARA LETALIDADE”**, em nível de MESTRADO, área de concentração em **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, de autoria de **CLAUDIA NETO GONÇALVES NEVES DA SILVA**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. JOÃO ALVES DE ARAÚJO FILHO, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução n°. 1081/2012 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada ou Reprovada:**

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho

Prof. Dr. André Kipnis

Profa. Dra. Milca Severino Pereira

Aprovada / Reprovada

Aprovada
Aprovada
Aprovada

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata habilitada, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 10 h 40 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, **KARINY VIEIRA SOARES E SILVA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho (IPTSP/UFG)

Prof. Dr. André Kipnis (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Milca Severino Pereira (PUC/GO)

Secretário da Pós-Graduação:

Assinatura

[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva

Orientador (a): Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho

Membros:

1. Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho

2. Prof^a. Dr^a. André Kipnis

3. Prof. Dr. Milca Severino Pereira

4. Prof^a. Dr^a. Adriana Oliveria Guilarde (suplente)

5. Prof^a. Dr^a. Ledice Inácia de Araújo Pereira (suplente)

6. Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Dantas P. B. André (suplente)

Data: 08/07/2014

**Dedico este trabalho a minha
mãe, Maria de Fátima, meu
exemplo de mulher, de mãe, de
luta, de ética, de sabedoria, e
de educadora. Minha grande
incentivadora nos estudos! Sem
seu apoio em todos os momentos
eu não teria esta conquista!**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Alves, pela oportunidade de crescimento, por acreditar, confiar e me orientar em todo esse período.

À minha mãe, Maria de Fátima, por me acompanhar e incentivar em todos os momentos de minha vida.

Ao meu marido Leonardo, pelo companheirismo e compreensão, pelo estímulo e cuidado nesses dois árduos anos.

Às minhas irmãs e meus sobrinhos, por sempre alegrarem meus melhores dias.

Ao microbiologista Lindon Johnson Abreu Batista do Laboratório de Microbiologia do HC/UFG pelo apoio e colaboração.

Ao Prof. Dr. André Kipnis e à Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia D. André, do Laboratório de Bacteriologia Molecular do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG pela realização dos exames moleculares e o apoio durante o estudo.

Ao mestrando Renato Beilner Machado, do Laboratório de Bacteriologia Molecular do IPTSP da UFG pela realização dos exames moleculares, pela disponibilidade e pelo apoio durante o estudo.

Ao Prof. Dr. André Kipnis, à Prof^a. Dr^a. Ledice Inácia de Araújo Pereira e à Prof^a. Dr^a. Juliana Lamaro Cardoso, pelas valiosas contribuições durante a qualificação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação do IPTSP/UFG por todos os ensinamentos.

À coordenação do curso de Pós Graduação do IPTSP/UFG.

À Mestre Marianna Peres Tassara, minha aliada nesta fase da vida.

SUMÁRIO

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS	vii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 TAXONOMIA E CARACTERÍSTICAS DA <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA	3
1.3 PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS DE INFECÇÃO POR <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5
1.3.1 Pneumonia.....	5
1.3.2 Infecção de corrente sanguínea	6
1.4 FATORES DE RISCO E LETALIDADE.....	7
1.5 PATOGÊNESE.....	8
1.5.1 Biofilme	8
Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por <i>S. maltophilia</i>.....	Erro!
Indicador não definido.	
1.5.2 Enzimas: Proteinases, Lipase, Elastase, Fibrolisina, DNase, RNase.....	Erro!
Indicador não definido.	
1.5.3 Efeito no sistema imune	Erro! Indicador não definido.
1.6 RESISTÊNCIA BACTERIANA	Erro! Indicador não definido.
2 JUSTIFICATIVA.....	20
Tabela 2 - Estudos sobre <i>S. maltophilia</i> em hospitais brasileiros, publicados no período de 2004 a 2014.....	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 MÉTODOS.....	25
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	25
4.2 DESCRIÇÃO DO AMBIENTE	25
4.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM	25
4.3.1 Pacientes.....	25
4.3.2 Isolados de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	29

4.3.3 Isolamento bacteriano	30
4.3.4 Pulsed-Field Gel Electrophoresis (Gel de eletroforese em campo pulsado)	31
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
5 RESULTADOS	36
5.3 LETALIDADE	47
5.4 PFGE.....	51
6 DISCUSSÃO	58
7 CONCLUSÕES	66
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
9 REFERÊNCIAS	70
10 APÊNDICE	79
10.1. APÊNDICE 1: TCLE.....	79
10.2. APÊNDICE 2: CARTA SOLICITANDO ANUÊNCIA INSTITUCIONAL ..	82
11 ANEXOS	83
11.1. ANEXO 1 : PARECER CEP.....	83
11.2. ANEXO 2 : ANUÊNCIA INSTITUCIONAL	85

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Lista de tabelas

Tabela 1	Estudos de letalidade em casos de infecção por <i>S. maltophilia</i> .	15
Tabela 2	Estudos sobre <i>S. maltophilia</i> em hospitais brasileiros, publicados nos últimos 10 anos.	22
Tabela 3	Características apresentadas pelos 56 pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> .	44
Tabela 4	Relação entre tratamento realizado para infecção por <i>S. maltophilia</i> e desfecho clínico.	47
Tabela 5	Associação entre gênero, características epidemiológicas e características clínicas e óbito relacionado à infecção por <i>S. maltophilia</i> .	48
Tabela 6	Relação dos pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> cujos isolados foram analisados quanto à similaridade genética por <i>PFGE</i> .	55

Lista de Figuras

Figura 1	Isolados de <i>S. maltophilia</i> e pacientes selecionados para o estudo.	36
Figura 2	Dendrograma de 20 cepas de <i>S. maltophilia</i> isoladas de 17 pacientes.	54

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Perfil de sensibilidade dos 75 isolados de <i>S. maltophilia</i> aos antimicrobianos sulfametoxazol/trimetoprim, levofloxacina e ciprofloxacina.	37
Gráfico 2	Clínica de origem dos 75 isolados de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> no HC/UFG.	39
Gráfico 3	Espécimes clínicos dos 75 isolados de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> no HC/UFG.	40

- Gráfico 4 Distribuição mensal dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*, 42
discriminado em internação em UTI.
- Gráfico 5 Distribuição mensal dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*, 42
discriminado em óbito relacionado à infecção.
- Gráfico 6 Distribuição bimestral dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*. 43

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

®	Marca registrada
°C	Graus Celsius
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	Antimicrobiano
BHI	<i>Brain Heart Infusion Broth</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
Cel/mm ³	Célula por milímetro cúbico
CIM	Concentração inibitória mínima
CVC	Cateter venoso central
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
DSF	<i>Diffusible signal fator</i>
EUA	Estados Unidos da América
HC/UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HEp-2	Células humanas de carcinoma epidermóide de laringe
HMI	Hospital Materno Infantil
HUGO	Hospital de Urgências de Goiânia
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL-10	Interleucina 10

IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-8	Interleucina 8
IRA	Insuficiência renal aguda
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
LVF	Levofloxacina
LPS	Lipopolissacarídeo
MA	Macrófagos alveolares
MHA	Mueller-Hinton agar
mL	Mililitro
NPT	Nutrição parenteral total
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAVM	Pneumonia associada a ventilação mecânica
<i>PFGE</i>	<i>Pulsed-Field Gel Eletrophoresis</i>
PNM	Pneumonia
RNAr	Ácido ribonucleico ribossômico
RJ	Rio de Janeiro
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SMF1	<i>S. maltophilia fimbriae 1</i>
SMX-TMP	Sulfametoxazol-trimetoprim
SNE	Sonda nasoentérica
SNG	Sonda nasogástrica

SP	São Paulo
SVD	Sonda vesical de demora
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFC	Unidades formadoras de colônias
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

RESUMO

Stenotrophomonas maltophilia é um bacilo Gram negativo encontrado tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. A resistência intrínseca aos antimicrobianos (ATB) e aos metais é a característica principal desta bactéria. O objetivo deste trabalho foi estudar as características clínicas, epidemiológicas, e o desfecho da infecção por *S. maltophilia*; bem como estabelecer o perfil de sensibilidade antimicrobiana e a similaridade genética dos isolados desta bactéria no Hospital das Clínicas – UFG de Goiânia (HC/UFG) entre janeiro de 2010 a julho de 2013. Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos de prontuários dos pacientes; a sensibilidade antimicrobiana foi determinada pela metodologia do aparelho Vitek 2®; e a similaridade genética foi determinada pela técnica de *Pulsed-Field Gel Electrophoresis* (PFGE). No período estudado foram incluídas 75 cepas de *S. maltophilia* de 56 pacientes, com média de 1,34 isolados por paciente, variando de 1 a 8. Os setores de internação com maior positividade de isolados foram UTI Clínica, com 34,6% dos isolados; e Clínica Médica, com 17,3%. As 3 UTI foram responsáveis por 56% dos isolados. O sexo masculino foi o mais prevalente, com 51,8% dos casos, a média de idade foi 45,75 anos, e mediana 46 (variando de 0 a 83 anos de idade). Todos os casos foram classificados como infecção relacionada à assistência à saúde. A doença de base mais prevalente entre os pacientes foi neoplasia hematológica, com 18 (32,1%) pacientes. As manifestações clínicas mais encontradas foram febre em 47 (83,9%) pacientes, e leucocitose ou leucopenia em 31 (55,4%). O uso de dispositivos invasivos pelos pacientes foi frequente, sendo cateter venoso central (CVC) e ventilação mecânica (VM) os mais utilizados. O uso de antimicrobianos de amplo espectro antes do isolamento de *S. maltophilia* ocorreu em 53 (94,6%) pacientes. A infecção mais prevalente foi pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) (42,9%) seguida por infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter vascular e não relacionada a cateter vascular, com 16,1% cada. O tratamento da infecção mais realizado foi a associação sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) em 32 (57,1%) pacientes. O desfecho final dos casos de infecção foi óbito relacionado à infecção em 62,5%. Os fatores associados à letalidade encontrados nesse estudo foram choque, insuficiência renal aguda, uso de VM, de SVD e de sonda nasointestinal (SNI) ou sonda nasogástrica (SNG). A resistência ao SMX/TMP, principal droga para tratamento de infecções por *S. maltophilia*, e a levofloxacina, foram detectadas no HC/UFG. Vinte isolados foram avaliados quanto à variabilidade genética por *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*, (PFGE) com observação de ampla variabilidade entre as cepas. Conclui-se que *S. maltophilia* é uma bactéria hospitalar de importância clínica principalmente devido a alta letalidade associada, e as escassas opções terapêuticas. A resistência encontrada ao sulfametoxazol/trimetoprim ainda foi baixa, porém deve-se continuar sendo monitorada no HC/UFG.

Descritores: *Stenotrophomonas maltophilia*, letalidade, infecção.

ABSTRACT

Stenotrophomonas maltophilia is a Gram-negative bacillus found in natural and in hospital environments. *S. maltophilia*'s high level intrinsic resistance to antibiotics and heavy metals justifies the importance of this bacteria in the nosocomial environment. The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics, and the outcome of infection due to *S. maltophilia*; describe the antibiotic sensitivity and the genetic relatedness from this bacteria from January 2010 to July 2013 in Hospital das Clínicas – UFG (HC/UFG). Clinical and epidemiological data were obtained from medical records of patients; antimicrobial sensitivity was determined by the methodology Vitek 2®; and the genetic similarity was determined by *Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)*. Over the study period, 75 isolates of *S. maltophilia* were identified in 56 patients, with mean of 1.34 isolates per patient (range 1-8). Among the total, 34.6% were in the clinical intensive care unit, and 17.3% in the clinical infirmary. The 3 intensive care unit accounted for 56% of all isolates. The mean age of patients was 45.75 years (range 0-83 years), and 51.8% were male. All cases of infection were considered health care-associated. The most common coexisting condition were haematological malignancy, in 18 (32.1%) patients. The most frequent clinical manifestations was fever in 47 (83.9%) patients, and leukocytosis or leukopenia in 31 (55.4%). Invasive devices were frequently used, and central venous catheter, and mechanical ventilation were the most. Most patients (94.6%) used broad spectrum antibiotics before the acquisition of the bacteria. The most frequent type of infection was ventilator-associated pneumonia (42.9%) followed by catheter-associated bacteremia (16.1%). Trimethoprim-sulfamethoxazole was the treatment of choice in 32 (57.1%) patients. The outcome of infection due to *S. maltophilia* was infection-related death in 62.5%. The risk factors related to mortality in this study were shock, acute renal failure, use of mechanical ventilation, use of urinary device and feeding tube. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance, the treatment of choice for infection by *S. maltophilia*, and levofloxacin resistance were detected in HC / UFG. Twenty isolates were assessed for genetic variability by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) with observation of high variability between strains. We conclude that *S. maltophilia* is a nosocomial bacteria of clinical importance mainly due to high associated mortality, and few therapeutic options. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole was low, but must be monitored in HC / UFG.

Key-words: *Stenotrophomonas maltophilia*, mortality, infection.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) constituem um ponto crítico na assistência e na atenção à saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS), na 57ª Assembleia Mundial da Saúde em 2004, criou a Aliança Mundial para Segurança do Paciente, estabelecendo Desafios Globais para a Segurança do Paciente, e considerando a IRAS como um tipo de evento adverso na assistência à saúde. O primeiro desafio global, no biênio 2005-2006, focou-se nas IRAS. No Brasil, a Organização Pan-Americana de Saúde/OMS vem trabalhando em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), envolvendo ações de prevenção de IRAS (ANVISA, 2013a). As Comissões de Controle de IRAS instituídas nas unidades hospitalares monitoram a incidência de IRAS, a incidência de bactérias multi resistentes e controlam o uso de antimicrobianos (ATB) de acordo com as orientações nacionais da ANVISA.

Durante várias décadas, a resistência antimicrobiana tem sido uma ameaça crescente para o tratamento eficaz de uma gama cada vez maior de infecções causadas por bactérias. Tal resistência resulta na eficácia reduzida de antibacterianos, dificultando o tratamento, tornando-o caro ou até mesmo impossível. O impacto nos pacientes pode ser resultando em doença prolongada e aumento da letalidade. A magnitude mundial do problema, o impacto da multi resistência sobre a saúde e sobre os custos, para setor de saúde e para o setor social, ainda são desconhecidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

As espécies de bactérias causadoras de infecção relacionada à assistência à saúde variam dentro das instituições de saúde, entre as instituições de saúde e com o tempo. São sujeitas a alterações dinâmicas, a depender das características hospitalares, bem como dos serviços oferecidos, tipos de pacientes atendidos, estratégia de uso de antimicrobianos, e dos programas de controle de infecção relacionada à assistência à saúde (NYC e MATEJKOVÁ, 2010). Nas últimas décadas as bactérias Gram negativas não fermentadoras têm ocupado papel de grande importância nas infecções adquiridas no ambiente hospitalar. A exemplo da *Pseudomonas aeruginosa* e do *Acinetobacter baumannii*, a *Stenotrophomonas maltophilia* tem se destacado neste cenário, podendo ser considerada o terceiro Gram negativo não fermentador de maior importância (ASAAD, AL-AYED e QURESHI, 2013; FARIÑAS e MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, 2013; NYC e MATEJKOVÁ, 2010; RATTANAUMPAWAN et al., 2013).

1.1 TAXONOMIA E CARACTERÍSTICAS DA *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia é um bacilo Gram negativo, aeróbio obrigatório, não fermentador. Foi primeiramente isolado em 1943 e denominado *Bacterium bookeri*. Em 1961 foi classificado como membro do gênero *Pseudomonas*, como *Pseudomonas maltophilia*. A partir de dados de hibridização de ácido ribonucleico ribossômico (RNAr) essa espécie foi alocada no gênero *Xantomonas*, como *Xantomonas maltophilia*. A continuidade dos estudos de sequenciamento e mapeamento do RNAr resultou em reclassificação para o gênero *Stenotrophomonas* em 1993 (BROOKE, 2012; NYC e MATEJKOVÁ, 2010; RYAN et al., 2009).

S. maltophilia apresenta flagelos e fímbrias, estruturas importantes para motilidade e para adesão a células e a superfícies plásticas, estando associadas a formação de biofilmes em superfícies clínicas relevantes (dispositivos respiratórios, equipamentos de infusão de hemoderivados e medicamentos, superfícies canalizadas) (BROOKE, 2012).

O gênero *Stenotrophomonas* contém outras espécies, porém apenas *S. maltophilia* é descrita como causadora de infecção em humanos (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009). O solo e as plantas são o principal reservatório ambiental do gênero. A maioria das espécies são altamente adaptadas a ambientes hostis e com oferta limitada de nutrientes. *S. maltophilia* também é encontrada nesse nicho, apresentando distribuição mundial (RYAN et al., 2009). Existe variabilidade genética entre isolados de amostras clínicas e isolados de amostras ambientais. E entre as cepas de amostras clínicas também existe variabilidade genética, determinando diferentes grupos genéticos dentro da espécie. Técnicas como hibridização de ácido desoxirribonucleico (DNA) e sequenciamento da subunidade 16S do RNAr definem os grupos genéticos A, B e C (BROOKE, 2012; LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009; NYC e MATEJKOVÁ, 2010). Tais variabilidades genéticas podem determinar diferenças na virulência intraespécie, e uma tendência à especificidade tecidual; como exemplo o grupo A que é composto, na sua maioria, por isolados de trato respiratório (ADAMEK et al., 2011; RYAN et al., 2009; VALDEZATE e VINDEL, 2004). A variabilidade genética pode determinar quais mecanismos são responsáveis pela patogenicidade bacteriana nos humanos. Alguns genes relacionados à resistência antimicrobiana não são encontrados em isolados de amostras ambientais, ou são expressos em menor nível do que em cepas de amostras clínicas (BROOKE, 2012).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

S. maltophilia é um microrganismo encontrado na água, no solo e nas plantas. Também pode ser encontrado nas fezes de animais e humanos, no peixe congelado, em carrapatos e no leite cru (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009). Lee (2013) em estudo de análise química e microbiológica da água de residências de uma cidade da Coreia, encontrou *S. maltophilia* como a bactéria predominante em chuveiros domiciliares. A existência dessa bactéria no sistema de distribuição de água pode implicar em risco para indivíduos imunocomprometidos, suscetíveis à infecção (LEE, 2013).

Outras maneiras de exposição a essa bactéria podem ser pelas mãos dos profissionais de saúde, por contato direto, ingestão, aspiração ou aerossolização (CERVIA, ORTOLANO e CANONICA, 2008). Vários itens que têm contato com a água podem ser contaminados: pias, torneiras, sistemas de sucção e aspiração, endoscópios, hemodiálise, filtros, cateteres vasculares, cateteres de nutrição enteral, ou equipamentos respiratórios (ANAISSIE, PENZAK e DIGNANI, 2002; BROOKE, 2012). É importante identificar esses possíveis fatores de exposição ambiental para instituir medidas preventivas de controle da contaminação dos reservatórios de água. Algumas medidas preventivas são o uso de filtros e de tratamento dos dispensadores de água com ácido peracético ou peróxido de hidrogênio (BROOKE, 2012).

S. maltophilia é um patógeno de ampla distribuição, com o potencial de causar infecção comunitária e nosocomial. Muitos associam essa bactéria com infecções nosocomiais, ignorando o seu papel nas infecções adquiridas na comunidade (FALAGAS et al., 2009). Uma revisão elaborada por Falagas e colaboradores (2009) identificou e avaliou infecções por *S. maltophilia* adquiridas na comunidade, por meio de 31 publicações, sendo 8 séries de casos e 23 relatos de casos. Observou-se que a infecção por *S. maltophilia* ocorreu em pacientes com algum tipo de comorbidade, como cirurgia, trauma, neoplasia, imunodeficiência, presença de dispositivo invasivo ou histórico de uso de antimicrobiano ou de hospitalização. Apenas 3 casos foram relatados sem nenhuma comorbidade existente.

Tem-se mostrado importância cada vez maior da *S. maltophilia* nos isolados hospitalares (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009). Em estudo de vigilância

de resistência antimicrobiana desenvolvido em 39 UTI da Alemanha, *S. maltophilia* correspondeu a 1,7% de todos os isolados bacterianos (MEYER et al., 2006). Dezenove centros médicos coletaram 4.180 isolados de UTI do Canadá, entre setembro de 2005 a junho de 2006. Deste total, *S. maltophilia* correspondeu a 2,6%, com 108 isolados. Considerando apenas isolados de trato respiratório, *S. maltophilia* foi identificada em 4,1% (ZHANEL et al., 2008).

Em avaliação dos casos de infecção por Gram negativos em pacientes onco-hematológicos de hospital de referência no Cairo, Egito, 772 cepas foram isoladas, com 5 casos de *S. maltophilia* (ASHOUR e EL-SHARIF, 2009). Em estudo de prevalência de bactérias multirresistentes realizado em unidade de terapia intensiva (UTI) na Arábia Saudita, os Gram negativos foram responsáveis por 66,6% dos isolados, e a *S. maltophilia* foi considerada um agente de importância significativa, sendo o quinto mais isolado, responsável por 5,7% dos casos (JOHANI, AL et al., 2010).

Uma coorte multicêntrica prospectiva realizada com o objetivo de determinar fator de risco para infecção por Gram negativos não fermentadores (excluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*) e a influência do tratamento antimicrobianos no desfecho, a *S. maltophilia* foi a bactéria mais prevalente, com 39% dos casos (FIHMAN et al., 2012).

Em estudo de monitoramento de resistência antimicrobiana de bacilos Gram negativos isolados de infecção intra-abdominal, com dados coletados na China, Hong Kong, Coreia, Nova Zelândia e Taiwan, identificou 20.710 bactérias Gram negativas. Dessas, 2.252 foram identificadas como não enterobactérias, e *S. maltophilia* foi a espécie identificada em quarto lugar, com 9,1% (LIU et al., 2012).

Em estudo com o objetivo de classificar isolados bacterianos, coletados de 3 UTI de hospital universitário em Shanghai, China, adquiridos na UTI ou adquirido fora da UTI, *S. maltophilia* teve papel de destaque: correspondeu a 4,3% de todos os isolados do hospital; e a 11,4% dos isolados da UTI, a quarta espécie mais comum, incluindo Gram positivos e Gram negativos. Quando considerados isolados adquiridos na UTI, a *S. maltophilia* aparece como o terceiro agente. (TAN et al., 2014).

Relatos de infecções em vários sítios por *S. maltophilia* incluem: infecção de pele e partes moles (ABDULHAK, BIN et al., 2009), infecções oculares – endoftalmite, úlcera conjuntival e ceratite (CHANG et al., 2013; DAS et al., 2009; MAHENDRADAS

et al., 2012; SON, KIM e SEO, 2011), espondilodiscite (GERMAN et al., 2007), endocardite (KATAYAMA, TSURUYA e ISHIKAWA, 2010; KHAN e MEHTA, 2002; MEHTA et al., 2000), artrite séptica (PIÑOL et al., 2012), meningite (YEMISEN et al., 2008), colangite (KAYA et al., 2012), infecção pleural (LEE et al., 2014) e infecção de sítio cirúrgico (AKTUERK, LUTZ e LUCKRAZ, 2014). Contudo, as infecções por *S. maltophilia* mais frequentemente relatadas são pneumonia (PNM) e infecção de corrente sanguínea (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009; TOROA, DEL et al., 2006). Infecção em neonatologia também é descrito, sendo a presença de procedimentos invasivos, exposição prévia a antibióticos como carbapenêmicos e aminoglicosídeos, e hospitalização prolongada, os principais fatores de risco para infecção por *S. maltophilia* (MUTLU et al., 2011; RYAN, DERSCHMILLS e CLARK, 2013).

1.3 PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS DE INFECÇÃO POR *Stenotrophomonas maltophilia*

1.3.1 Pneumonia

O isolamento de *S. maltophilia* do trato respiratório representa colonização na maioria das vezes (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009). Contudo, na prática é difícil distinguir colonização de achados clinicamente relevantes para se iniciar tratamento específico. Tal situação torna-se mais difícil quando há isolamento polimicrobiano em secreção respiratória (NYC e MATEJKOVÁ, 2010).

Em um estudo de vigilância conduzido por Weber et al. (2007) em hospital universitário, *S. maltophilia* foi responsável por 4,5% dos casos de pneumonia nosocomial, por 6% dos casos de pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM), e por 1% dos casos de pneumonia em pacientes não submetidos à ventilação mecânica.

Em hospital universitário da Índia, *S. maltophilia* foi o terceiro Gram negativo não fermentador mais frequentemente isolado em amostras respiratórias em período de 2 anos (CHAWLA, VISHWANATH e MUNIM, 2013).

Behnia e colaboradores (2014) estudaram retrospectivamente a incidência de pneumonia nosocomial na UTI de um hospital terciário no período de 1 ano. Quarenta e

três pacientes tiveram diagnóstico de pneumonia, com 75 culturas positivas. Os Gram negativos corresponderam a 85% dos isolados, sendo a *S. maltophilia* o segundo agente mais frequente, com 34% dos casos de pneumonia.

Os achados de tomografia computadorizada mais consistentes com pneumonia por *S. maltophilia* em pacientes neutropênicos são opacidades difusas em vidro fosco, sem predominância zonal. Áreas multifocais bilaterais de consolidação do espaço aéreo, nódulos centrolobulares, bronquiectasia e espessamento da parede brônquica são ocasionalmente encontrados (KASSEL, RYAN e LI, 2013).

A incidência de *S. maltophilia* isolada de pacientes hospitalizados com PNM em 5 anos do estudo *SENTRY Antimicrobial Program* foi de 3,1% em todas as regiões do mundo; 3,3% nos Estados Unidos da América; 3,2% na Europa e 2,3% na América Latina (FARRELL, SADER e JONES, 2010).

1.3.2 Infecção de corrente sanguínea

S. maltophilia pode contaminar o líquido a ser infundido em dispositivos vasculares, e aderir ao cateter formando biofilme na sua superfície (BROOKE, 2012).

O Programa de Vigilância de Resistência em Bacteremia desenvolvido por 6 anos em hospitais da Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, identificou 165 isolados de *S. maltophilia* em bacteremias, sendo o terceiro Gram negativo não fermentador mais prevalente (LIVERMORE et al., 2008).

Uma das maiores séries de bacteremia por *S. maltophilia* foi publicada por Garazi et al. (2012), com a descrição de 102 casos. A maioria (43,1%) foi relacionada à infecção de cateter venoso central (CVC), e em 25,5% dos casos a origem da bacteremia não foi definida. A grande maioria dos pacientes (94,1%) tinha dispositivo vascular central. Culturas polimicrobianas com dois microrganismos ou mais foram comuns e ocorreram em 39 (38,6%) pacientes. A bactéria mais isolada concomitantemente com *S. maltophilia* foi *Staphylococcus coagulase-negativo*, com 11 casos. A letalidade intra hospitalar foi de 46% (47/102). A letalidade foi menor nos casos de bacteremia relacionada a infecção de CVC quando comparado aos casos não associados a cateter (20,5% vs 65,5%, $P < 0,001$).

Estudo desenvolvido em hospital universitário na Turquia, avaliou bacteremia em pacientes com neoplasia hematológica: 154 pacientes apresentaram bacteremia por Gram negativos; sendo 34 casos por não fermentadores. Desses casos, a *S. maltophilia* foi isolada em 7 pacientes (4,5% do total de Gram negativos e 20,58% do total de não fermentadores) (METAN et al., 2013).

Em hospital universitário na Tailândia, estudo prospectivo desenvolvido entre julho de 2007 a dezembro de 2008, *S.maltophilia* foi causa de 5,3% de bacteremia por Gram negativos não fermentadores, sendo o terceiro agente mais isolado (RATTANAUMPAWAN et al., 2013).

Em outros estudos a letalidade de infecção de corrente sanguínea por *S. maltophilia* foi de 18% (FRIEDMAN et al., 2002), e 21% (MUDER, HARRIS, A. P., et al., 1996). A retirada do dispositivo vascular mostrou-se essencial para o tratamento da infecção relacionada ao cateter, juntamente com antibiótico terapia (BROOKE, 2012; GARAZI et al., 2012).

1.4 FATORES DE RISCO E LETALIDADE

Fatores de risco associados à infecção por *S. maltophilia* incluem a presença de dispositivos invasivos (cateteres e sondas) (MUTLU et al., 2011), uso prévio de antimicrobianos, principalmente carbapenêmicos (METAN et al., 2006), paciente imunocomprometido, presença de neoplasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (NSEIR et al., 2006), tempo de hospitalização prolongado e internação em UTI (BROOKE, 2012).

Em pacientes com câncer as situações de neutropenia induzida por quimioterapia, leucemia e linfoma refratário; mucosite secundária à quimioterapia, à radioterapia ou à doença enxerto versus hospedeiro, e diarreia, também constituem fatores de risco para infecção por *S. maltophilia*. Nessa população de pacientes também tem sido relatado infecção por *S. maltophilia* em indivíduos sem qualquer desses fatores de risco (SAFDAR e ROLSTON, 2007).

A letalidade em casos de infecções por *S. maltophilia* está relacionada à condição clínica inicial do paciente e ao tipo de paciente (TOROA, DEL et al., 2006). Doença onco-hematológica além de hospitalização em unidade de terapia intensiva

(UTI) são fatores de risco independentes para letalidade. Presença de choque, trombocitopenia, e classificação de gravidade pelo *Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation* (APACHE) com pontuação maior do que 15 são fatores de risco independentes de letalidade em pacientes com infecção de corrente sanguínea e pneumonia (PAEZ e COSTA, 2008a; TAN et al., 2008).

Diversos estudos relatam dados variáveis de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia*. Em alguns estudos a letalidade por bacteremia e por pneumonia por *S. maltophilia* são semelhantes à letalidade por infecções por outros agentes (BEHNIA et al., 2014; SENOL et al., 2002). Foi realizada revisão bibliográfica com os descritores *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Xantomonas maltophilia* e *letalidade*, com estudos publicados a partir do estudo de Wenzel et al., 1986, até o ano de 2014. Dados de letalidade de diversos estudos encontram-se na Tabela 1, e variam de 13% (TOROA, DEL et al., 2006) a 70% (NSEIR et al., 2006).

1.5 PATOGÊNESE

1.5.1 Biofilme

Uma característica importante da *S. maltophilia* é a capacidade de formar biofilmes. Os mecanismos moleculares envolvidos nesse processo ainda não são completamente conhecidos e são alvos de estudos. A formação de biofilmes ocorre em diversas superfícies incluindo teflon, vidro, plástico, superfícies úmidas em geral (sistemas canalizados de água, equipamentos de diálise, drenos, torneiras) e superfícies tissulares. A adesão a dispositivos médicos invasivos e cateteres resulta em colonização e infecção, e estima-se que esteja envolvida com 65% das infecções relacionadas à assistência à saúde por *S. maltophilia* (BROOKE, 2012).

O desenvolvimento de biofilme protege a bactéria das defesas naturais do hospedeiro e da ação dos antimicrobianos. Os biofilmes são constituídos por um conjunto de células de superfície, que está dentro de uma matriz extracelular composta de polissacarídeos e proteínas (OLIVEIRA-GARCIA, DE et al., 2003).

Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia* publicados entre 1986 a 2014.

(continua)

Referência	Local	Período	Letalidade por <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Morrison, Hoffmann, & Wenzel, 1986	Hospital da Universidade de Virginia, cidade de Charlottesville, Virginia, Estados Unidos da América (EUA).	1981 a 1984.	Letalidade por todas as causas: 43,2%.	Estudados 99 pacientes com <i>Pseudomonas maltophilia</i> nosocomial. Todos os isolados mostraram-se sensíveis a SMX-TMP.
Muder et al., 1996	5 centros: Universidade de Pittsburgh, Universidade de Iowa, Universidade do Estado de Wayne, Universidade do Texas e <i>Mayo Clinic and Affiliates</i> , Minnesota.		Letalidade por todas as causas: 38%. Letalidade atribuída à infecção: 25%.	Estudo multicêntrico, observacional, com 91 casos de bacteremia por <i>S. maltophilia</i> .
Friedman, Korman, Fairley, Franklin, & Spelman, 2002	Hospital Alfred, Melbourne, Austrália.	Janeiro de 1988 a Dezembro de 1997.	18% letalidade na primeira semana de bacteremia.	45 episódios de bacteremia por <i>S. maltophilia</i> . Houve correlação significativa entre letalidade e falha na retirada do CVC ($P=0,01$) ou tratamento com ATB inadequado ($P=0,01$).
Khan & Mehta, 2002			39%	Revisão de 23 casos de endocardite por <i>S. maltophilia</i> .

Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia* publicados entre 1986 a 2014.

(continuação)

Referência	Local	Período	Letalidade por <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Senol, DesJardin, Stark, Barefoot, & Snyderman, 2002		Janeiro de 1991 a Agosto de 1997.	Letalidade atribuída à infecção: 26,7%.	Estudo retrospectivo, caso-controle, avaliar a letalidade atribuída a bacteremias por <i>S. maltophilia</i> . Resultado semelhante à letalidade atribuída por infecção de corrente sanguínea nosocomial.
del Toro et al., 2006	Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Espanha	Janeiro de 1998 a Janeiro de 2001.	Letalidade por todas as causas: 44%. Letalidade atribuída à infecção: 13%.	Coorte prospectiva de 45 pacientes com infecção por <i>S. maltophilia</i> . Todos os óbitos relacionados à infecção ocorreram em pacientes com pneumonia.
Metan, Hayran, Hascelik, & Uzun, 2006			21,6%	Estudo caso-controle que compara 37 casos de bacteremia por <i>S. maltophilia</i> com 2 grupos controle diferentes: pacientes sem bacteremia e pacientes com bacteremia por <i>Escherichia coli</i> .
Nseir et al., 2006		Janeiro de 1998 a Janeiro de 2001.	Letalidade em infecção: 70%. Letalidade em colonização: 25%.	Estudo caso-controle prospectivo identificou 38 casos de colonização ou infecção por <i>S. maltophilia</i> . A taxa de letalidade foi 60% incluindo casos de infecção e colonização.

Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia* publicados entre 1986 a 2014.

(continuação)

Referência	Local	Período	Letalidade por <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Kwa et al., 2008	Hospital Geral de Singapore, Singapore.	Janeiro de 2003 a Fevereiro de 2006.	Letalidade por todas as causas: 32,7%. Letalidade atribuída à infecção: 14,7%.	Hospitalização em UTI e atraso no início do tratamento adequado para <i>S. maltophilia</i> foram identificados como fatores e risco independentes para letalidade.
Tseng et al., 2009	Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan.	Janeiro de 2005 a Dezembro de 2007.	Letalidade por todas as causas: 42,6%.	Estudo observacional retrospectivo que avaliou fatores de risco para letalidade em pacientes com pneumonia nosocomial por <i>S. maltophilia</i> . Fatores como doença onco-hematológica, doença renal, hospitalização em UTI e tratamento empírico inadequado implicam em piores desfechos.
Mutlu, Yılmaz, Aslan, & Bayramoğlu, 2011	UTI neonatal da <i>Karadeniz Technical University</i> , Trabzon, Turquia.	Janeiro de 2003 a Agosto de 2008.	17%	Estudo caso-controle realizado em UTI neonatal, com 23 casos de infecção por <i>S. maltophilia</i> . Procedimentos invasivos e duração da hospitalização foram fatores de risco para infecção por <i>S. maltophilia</i> . A letalidade dos casos foi significativamente maior que dos controles 17% ($P=0.011$).

Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia* publicados entre 1986 a 2014.

(continuação)

Referência	Local	Período	Letalidade por <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Garazi, Singer, Tai, & Ginocchio, 2012	2 instituições de Nova York, EUA.	Janeiro de 2001 a Dezembro de 2007.	46%	Identificados 102 episódios de bacteremia por <i>S. maltophilia</i> . Os fatores de risco associados à letalidade foram choque, neutropenia e uso prévio de carbapenêmico.
Naeem, Absar, & Somily, 2012	<i>King Khalid University Hospital</i> , Riyadh, Arábia Saudita.	Janeiro de 2003 a Junho de 2009.	Letalidade por todas as causas: 44%.	Estudo que avaliou a resistência de <i>S. maltophilia</i> aos diferentes ATB. A letalidade na UTI foi de 44%, enquanto que a letalidade fora da UTI foi de 6%.
Demiraslan et al., 2013	Universidade de Erciyes, Kayseri, Turquia.	Janeiro de 2007 a Junho de 2011.	Letalidade em 14 dias: 50%.	Estudo com objetivo de analisar as características clínicas e os desfechos da infecção por <i>S. maltophilia</i> em pacientes onco-hematológicos. Sepses grave foi fator de risco para letalidade.
Rattanaumpawan, Ussavasodhi, Kiratisin, & Aswapokee, 2013	Hospital Siriraj, Bangkok, Tailândia.	Julho de 2007 a Dezembro de 2008.	Letalidade em 7 dias da bacteremia: 16,7%.	Estudo observacional que avaliou a epidemiologia de bacteremia por Gram negativos não fermentadores. <i>S. maltophilia</i> foi o 3º agente isolado, com letalidade em 7 dias de 16,7%.

Tabela 1 - Estudos de letalidade em casos de infecção por *S. maltophilia* publicados entre 1986 a 2014.

(conclusão)

Referência	Local	Período	Letalidade por <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Chang et al., 2014	Hospital terciário em Taiwan.	Maio de 2008 a Outubro de 2011.	60,6%	Estudo compara as infecções de corrente sanguínea por <i>S. maltophilia</i> comunitárias com as nosocomiais. Letalidade: 11,1% nos casos adquiridos na comunidade, 18,8% nos casos comunitários porém relacionados à assistência à saúde, e 60,6% nos casos de origem hospitalar.
Wang et al., 2014			24%	Comparação da eficácia do tratamento de infecção por <i>S. maltophilia</i> com SMX/TMP e com quinolonas. Os dois tratamentos mostraram-se igualmente eficazes.

A capacidade de formação de biofilme é influenciada pela presença de genótipos específicos, pela produção de proteinases extracelulares de adesão, pela presença de proteínas sinalizadoras envolvidas na comunicação intraespécie, e por estruturas bacterianas apendiculares (flagelos e fímbrias) (BROOKE, 2012; MCCARTHY, DOW e RYAN, 2011; NYC e MATEJKOVÁ, 2010; POMPILIO et al., 2010, 2011).

1.5.1.1 Genótipos relacionados à formação de biofilme

A presença de alguns genes codificadores de enzimas específicas está relacionada à habilidade de formação de biofilme. A presença dos genes *rpfF*, *rmlA* e *spgM* está significativamente associada a formação de biofilme. A combinação desses genes formam diferentes genótipos de expressão, e o gene *spgM* tem papel central nesse processo, cuja presença está associada à forte formação de biofilme. A mutação em tais genes levaria à diminuição da sua formação (POMPILIO et al., 2011).

1.5.1.2 Proteinases de Adesão

O gene *spgM*, assim como outros genes, está associado à síntese de lipopolissacarídeos (LPS), componentes da membrana externa bacteriana. Os LPS são agentes importantes relacionados à formação do biofilme, por atuarem na ligação célula-célula (RYAN et al., 2009) e na adesão celular a superfícies. Mutações nos genes codificadores dos LPS também prejudicam a formação de biofilme (BROOKE, 2012).

1.5.1.3 Proteínas Sinalizadoras – Diffusible signal fator – DSF

S. maltophilia possui um sistema de sinalização célula-célula mediado por *Diffusible signal fator* (DSF), proteínas envolvidas na comunicação célula a célula e intraespécie, que exercem efeito regulatório. O DSF regula a formação do biofilme, e atua em outros componentes de patogenicidade, como produção de proteinases extra celulares, sensibilidade a antimicrobianos e aos metais pesados. O bloqueio do DSF

inibe a formação de todos esses componentes (BROOKE, 2012; MCCARTHY, DOW e RYAN, 2011).

1.5.1.4 Flagelos e Fímbrias

Fímbrias, adesinas e flagelos podem mediar a ligação direta da bactéria à célula do hospedeiro ou ligação indireta através da formação de ligações cruzadas entre bactérias, favorecendo a colonização.

A adesão à cultura de células eucarióticas é influenciada pela estrutura proteica *S. maltophilia fimbriae 1* (SMF1), e a presença de anticorpos anti-SMF1 inibe esse processo de adesão, sugerindo que as fímbrias facilitam a interação entre a *S. maltophilia* da superfície celular e a célula do hospedeiro ou a superfície abiótica. Existe também efeito da temperatura na expressão da SMF1, com temperaturas superiores a 30°C favoráveis a sua expressão (OLIVEIRA-GARCIA, DE et al., 2003).

1.5.2 Enzimas: Proteinases, Lipase, Elastase, Fibrolisina, DNase, RNase

A *S. maltophilia* tem importante capacidade de sobrevivência e adaptação no meio ambiente, em parte devido à grande capacidade de produção de enzimas extracelulares. No meio ambiente essas enzimas auxiliam no biocontrole do crescimento de fungos e outras bactérias patogênicas (RYAN et al., 2009). Sugere-se que os isolados nosocomiais de *S. maltophilia* tenham adquirido os genes de codificação dessas enzimas no ambiente não hospitalar (BROOKE, 2012).

O genoma da *S. maltophilia* codifica diversas enzimas extracelulares: proteinases, lipases, elastases, fibrolisina, DNase e RNase. O sobrenadante de alguns isolados clínicos exibe atividade enzimática e hemolítica, resultando em endocitose, agregação celular, e efeito citotóxico em células humanas de carcinoma epidermóide de laringe (HEp-2). Esse efeito citotóxico inclui alteração da morfologia celular, perda de junções intercelulares, e morte celular (BROOKE, 2012). Alguns estudos mostram que a detecção da atividade das enzimas é temperatura e tempo de incubação dependentes (GARCIA et al., 2002); e que a atividade citotóxica e hemolítica é encontrada em

alguns isolados de trato respiratório, porém não o é em isolados de corrente sanguínea (FIGUEIRÊDO et al., 2006).

As proteases são capazes de quebrar os componentes proteicos do colágeno, fibronectina, e fibrinogênio e, portanto, podem contribuir para os danos do tecido local e para a ocorrência de hemorragia. (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009).

1.5.3 Efeito no sistema imune

A ativação do sistema imune desencadeada por uma infecção bacteriana é mediada por um grupo de moléculas, como lipopolissacarídeos (LPS), peptidoglicano, ácido lipoteicoico, lipoproteínas e lipopeptídeos. A interação entre padrões moleculares associados ao patógeno e receptores de reconhecimento padrões do hospedeiro resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β). Estas citocinas recrutam leucócitos e potencializam a atividade bactericida dos macrófagos alveolares (MA). A imunidade inata e a imunidade adaptativa também são ativadas por esse processo (ZGAIR, 2010).

A resposta inflamatória controlada é benéfica para o hospedeiro. Ao contrário, uma resposta exagerada pode ser prejudicial. A magnitude da resposta inflamatória depende de fatores genéticos do patógeno e da resposta do hospedeiro, podendo afetar o último de maneira positiva ou negativa (ZGAIR, 2010).

O LPS presente na membrana externa da *S. maltophilia* é um fator de virulência envolvido na resistência à morte celular mediada pelo complemento. O componente lipídeo A do LPS é um fator estimulador de monócitos da corrente sanguínea e de macrófagos alveolares, estimulando-os a produzir TNF- α , fator importante na patogênese da inflamação das vias aéreas. Variações no lipídeo A podem estar associados com diferentes níveis de virulência e de estimulação imune (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009).

S. maltophilia também induz a expressão de interleucina-8 (IL-8) e o recrutamento de polimorfonucleares (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009; NYC e MATEJKOVÁ, 2010).

Zgair e Chhibber, (2010) demonstraram, em modelos com ratos, que a infecção por *S. maltophilia* estimula precocemente a mucosa do trato respiratório a produzir

citocinas pró inflamatórias, como IL-1 β and TNF- α . O nível de citocinas anti inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) tem uma relação negativa com o nível de citocinas pró inflamatórias. Os autores encontraram intensa atividade de mieloperoxidase, um indicador da infiltração do tecido pulmonar por neutrófilos; aumento nos níveis de óxido nítrico secundário à resposta inflamatória; alta atividade fagocítica de macrófagos alveolares; e o estudo histopatológico de pulmões de ratos normais mostrou baixa patogenicidade da *S. maltophilia*. Concluíram que *S. maltophilia* é uma bactéria de baixa virulência, e a atividade normal do sistema imune da mucosa do trato respiratório é capaz de controlar a população bacteriana. Tais resultados sugerem que *S. maltophilia* atua como um patógeno em hospedeiros com alterações na função dos macrófagos, visto que a atuação dos MA está na primeira linha de defesa do hospedeiro.

1.6 RESISTÊNCIA BACTERIANA

Resistência a várias classes de antimicrobianos é a característica principal da *S. maltophilia*, e é encontrada tanto em isolados clínicos quanto em isolados ambientais (NYC e MATEJKOVÁ, 2010). Essa resistência pode ter sido adquirida de ambientes naturais e não se deve apenas ao uso de antibióticos em ambientes médicos. Sugere-se que a *S. maltophilia* use de seu maquinário metabólico para desintoxicar e quebrar compostos nocivos (incluindo antibióticos). As vias bioquímicas utilizadas por essa bactéria podem permitir o uso de antibióticos até como fontes de alimentação (MARTÍNEZ, 2008). Vários mecanismos moleculares contribuem para multirresistência da *S. maltophilia*, incluindo plasmídeos, integrons e transposons (BROOKE, 2012).

O mecanismo de resistência natural aos β -lactâmicos é a produção de duas β -lactamases induzíveis L1 e L2. L1 é uma metalo- β -lactamase e sua ação é dependente da presença de íons Zn²⁺, promovendo hidrólise de todas as classes de β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos) com exceção dos monobactâmicos, e não é inibida pelo ácido clavulânico. L2 é uma serina β -lactamase que hidrolisa cefalosporinas e monobactâmicos, e é inibida pelo ácido clavulânico e por outros inibidores de β -lactamase (BROOKE, 2012; LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN,

2009; NYC e MATEJKOVÁ, 2010). A expressão de L1 e L2 é induzida quando as bactérias são expostas a algum antibiótico β -lactâmico. A expressão das 2 enzimas é variável (AVISON, 2002), e está ligada a genes cromossômicos que exibem polimorfismo intraespécie, como o gene *AmpR* (BROOKE, 2012). Outras β -lactamases também foram detectadas em isolados clínicos, como TEM-2 penicilinase, encontrada em elementos móveis, e podem ser incorporadas no genoma bacteriano (AVISON, 2000). A presença de genes codificadores de resistência em elementos móveis de *S. maltophilia* sugere que esta bactéria pode atuar como um reservatório de genes de resistência (NICODEMO e PAEZ, 2007).

A resistência por bomba de efluxo é um importante mecanismo encontrado na *S. maltophilia*. A bomba de efluxo é composta por uma proteína na membrana citoplasmática, um transportador dependente de energia e uma proteína na membrana externa (SCHWEIZER, 2003). O antibiótico é bombeado de forma ativa para o exterior da célula. Dois sistemas de efluxo foram descritos para essa bactéria: sistema SmeDEF e sistema SmeABC. O sistema SmeDEF foi encontrado em 33% de isolados clínicos e mostrou-se relacionado à redução de sensibilidade a tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, norfloxacin e ofloxacin (ALONSO e MARTINEZ, 2001). A bomba de efluxo SmeDEF também contribui para a resistência a β -lactâmicos, outras quinolonas e aminoglicosídeos (BROOKE, 2012). O sistema SmeABC tem o componente SmeC como a proteína da membrana externa da bomba de efluxo, e esta contribui para a resistência a ciprofloxacina (CHO et al., 2012; NICODEMO e PAEZ, 2007).

A resistência da *S. maltophilia* às quinolonas também é codificada por genes *Smqnr*, que codificam proteínas SmQnr. Tais proteínas protegem tanto a girase quanto a topoisomerase IV da ação das quinolonas. A presença de tais genes em plasmídeos de *S. maltophilia* faz dessa bactéria um reservatório de transferência desses genes para enterobactérias (GORDON e WAREHAM, 2010; SHIMIZU et al., 2008).

A resistência aos aminoglicosídeos é considerada intrínseca e envolve uma combinação de vários mecanismos como: enzimas inativadoras (acetiltransferases, nucleotídeotransferases, fosfotransferases), mudanças de temperatura da membrana externa (com conseqüente alteração no LPS), bomba de efluxo, e mudanças na estrutura alvo celular do aminoglicosídeo (por metilação da porção 16S do RNAr ou mutações ribossômicas) (NICODEMO e PAEZ, 2007).

A resistência à droga de escolha para tratamento de infecções por *S. maltophilia*, o sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) é pouco frequente. Na Arábia Saudita foi encontrado 9,45% de resistência a este ATB em isolados clínicos (NAEEM, ABSAR e SOMILY, 2012); na Malásia, de 64 isolados, apenas 1 apresentou resistência ao SMX-TMP (NEELA et al., 2012); em Taiwan foram identificados 17 isolados de *S. maltophilia* resistentes a SMX-TMP em um hospital terciário (TAN et al., 2008). Al Johani (2010) descreveu sensibilidade a SMX-TMP persistente ao longo do tempo, e a diminuição de sensibilidade a gentamicina entre o período de estudo de 2004 a 2009 em UTI adulto de um hospital terciário na Arábia Saudita (JOHANI, AL et al., 2010).

A resistência ao SMX-TMP é codificada pelo gene *sul*, e pode ser transferida por elementos móveis, como integrons e plasmídeos. O gene *sul* está associado ao integron de classe 1, que tem participação na resistência ao SMX-TMP.

No Brasil, Rodrigues et al. (2011) avaliaram 126 cepas de *S. maltophilia* quanto ao perfil de resistência: 1,6% apresentaram resistência a SMX-TMP; 2,4% a levofloxacina; 23% a ticarcilina/clavulanato; e 54% a ceftazidima. Todas apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) < 2 µg/mL para tigeciclina, e 96,8% CIM ≤ 2 µg/mL para moxifloxacina (RODRIGUES, GIOIA e ROSSI, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) é um hospital universitário terciário que conta com 316 leitos, de referência no atendimento integral à saúde no Centro Oeste¹. Além de ser uma instituição de assistência, também é campo de ensino, extensão e pesquisa para os diversos cursos oferecidos pela Universidade Federal de Goiás, atuando como importante formador de conhecimento. O HC/UFG oferece atendimento nas diversas áreas da assistência à saúde: infectologia, hematologia, oncologia clínica e cirúrgica, clínica médica, clínica cirúrgica, ortopedia, ginecologia e obstetrícia, pediatria, oftalmologia, otorrinolaringologia, patologia, radiologia, medicina intensiva (UTI adulto e neonatal), neonatologia, farmácia, nutrição, odontologia, psicologia, fisioterapia, fonoaudiologia, serviço social, biomedicina, quimioterapia, enfermagem, administração e informática. Possui 3 UTI, sendo uma UTI neonatal, uma UTI pós operatória e uma UTI clínica. Possui laboratório de microbiologia e análises clínicas próprio, bem como serviço de controle de infecção relacionada à assistência à saúde.

O uso de antimicrobianos de largo espectro, e a infecção relacionada à assistência à saúde causada por microrganismos multirresistentes são cada vez mais frequentes nos hospitais terciários (MEYER et al., 2006). A *Stenotrophomonas maltophilia* tem sido isolada com frequência e vem se destacando como importante causa de infecção grave no HC/UFG². Considerando as características de multirresistência da *S. maltophilia*, sua capacidade de colonizar pacientes e dispositivos, e seu potencial de atuar como um reservatório de genes de resistência que podem ser transmitidos a outras espécies bacterianas, é relevante estudar os fatores associados ao isolamento dessa bactéria.

No Brasil os estudos publicados sobre *S. maltophilia* são escassos e concentram-se na região Sudeste. Os estudos avaliam clínica, epidemiologia, resistência ao SMX-TMP e fatores genéticos. A resistência ao SMX-TMP já é uma realidade nos hospitais do Sudeste brasileiro, ainda com baixa frequência (NICODEMO et al., 2004; RODRIGUES, GIOIA e ROSSI, 2011). Na região Centro-Oeste não existe publicação descrevendo os fatores envolvidos com a ocorrência de *S. maltophilia* nos hospitais.

¹ Site <http://www.hc.ufg.br/sites/hc/pages/24522>, acessado em 05 de outubro de 2013.

² Dados não publicados do Laboratório de microbiologia do HC/UFG.

Gauna et al., (2013) identificou *S. maltophilia* como o Gram negativo mais isolado em pacientes em hemodiálise com infecção de corrente sanguínea, porém o objetivo do estudo não foi estudar as infecções por *S. maltophilia*. Os estudos sobre *S. maltophilia*, ou que citam *S. maltophilia*, em hospitais brasileiros, publicados nos últimos 10 anos, encontram-se na Tabela 2³.

O presente estudo vem acrescentar informações sobre a frequência de isolamento de *S. maltophilia* no maior hospital de Goiânia, elucidando as características clínicas e epidemiológicas das infecções e avaliando a similaridade genética entre as cepas.

Torna-se importante, portanto, conhecer os fatores associados à infecção, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, e o perfil de similaridade genética dos isolados de *S. maltophilia* no HC/UFG. A partir de tais informações será possível estabelecer as condições clínicas favoráveis à infecção por *S. maltophilia*, com elaboração de protocolo de tratamento empírico para os pacientes sob risco.

³ Realizada revisão bibliográfica com de estudos realizados em hospitais brasileiros, com os descritores *Stenotrophomonas maltophilia* e infecção, nos últimos 10 anos, período de 2004 a 2014.

Tabela 2 - Estudos sobre *S. maltophilia* em hospitais brasileiros, publicados no período de 2004 a 2014

(continua)

Referência	Local	Período	Nº de casos de <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Nicodemo, Araujo, Ruiz, & Gales, 2004	Hospital Sírio Libanês, São Paulo, São Paulo (SP).	Maio de 2000 a Maio de 2002.	70	Objetivo de comparar os métodos de disco de difusão, Etest e diluição em agar na avaliação da sensibilidade antimicrobiana da <i>S. maltophilia</i> . Apenas 1 cepa (1,4%) apresentou resistência ao SMX-TMP.
Travassos et al., 2004	Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ).	1997 e 1998.	35 isolados de 25 pacientes.	Casos de 7 hospitais do RJ. Avaliou características fenotípicas (biotipo, sensibilidade a ATB, produção de enzimas extracelulares e relação genética).
Figueirêdo et al., 2006	Campinas, SP.		10	Descreve os potenciais fatores de virulência produzidos por sobrenadantes de cultura de <i>S. maltophilia</i> .
Almeida et al., 2007	São Paulo e São José do Rio Preto, SP.	Março de 1994 a junho de 2000.	86 isolados de 79 pacientes.	Objetivo de avaliar a relação genética com a origem geográfica, o sítio anatômico e a situação de colonização/infecção de amostras clínicas.
Paez et al., 2008	Hospital das Clínicas, São Paulo, SP.	Janeiro de 1999 a Dezembro de 2006.	100	Este estudo demonstrou que o aumento do uso de cefalosporinas de 4ª geração e de carbapenêmicos não aumentou a incidência de infecção de corrente sanguínea por <i>S. maltophilia</i> .

Tabela 2 - Estudos sobre *S. maltophilia* em hospitais brasileiros, publicados no período de 2004 a 2014

(conclusão)

Referência	Local	Período	Nº de casos de <i>S. maltophilia</i>	Comentários
Souza Dias et al., 2008	Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP.	Março de 2003.	9	Descreve surto envolvendo 32 pacientes oncológicos com bacteremia por <i>Pseudomonas putida</i> , com 9 pacientes também infectados por <i>S. maltophilia</i> .
Rodrigues, Gioia, & Rossi, 2011	Hospital das Clínicas, São Paulo, SP.		126	Avalia o perfil de sensibilidade das cepas de <i>S. maltophilia</i> comparando os métodos de microdiluição e disco-difusão. Apresentou 1,6% de resistência a SMX-TMP.
Gauna et al., 2013	Campo Grande, Mato Grosso do Sul.	Abril de 2010 a Dezembro de 2011.	7	Estudo identificou <i>S. maltophilia</i> como o Gram negativo mais isolado em pacientes em hemodiálise com infecção de corrente sanguínea.
Gracia-Paez et al., 2013			13	Descreve o gene <i>Smqnr</i> em 13 isolados clínicos de <i>S. maltophilia</i> de dois hospitais brasileiros, ao longo do período de dois anos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características clínicas, microbiológicas e os fatores de risco para letalidade dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*; e o perfil de sensibilidade antimicrobiana e a similaridade genética dos isolados desta bactéria.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes infectados por *S. maltophilia*.
- Descrever o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos isolados clínicos de *S. maltophilia*.
- Identificar fatores de risco para letalidade por infecção causada por *S. maltophilia*.
- Avaliar a similaridade genética dos isolados de *S. maltophilia*.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo de coorte retrospectiva envolvendo os casos de infecção por *S. maltophilia* nos anos de 2010, 2011 e os meses de janeiro, fevereiro e março de 2012; e estudo de coorte prospectiva envolvendo os casos de infecção por *S. maltophilia* no período de 18 meses, a partir de abril de 2012 até julho de 2013.

4.2 DESCRIÇÃO DO AMBIENTE

O presente estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da UFG, Goiânia; e no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, UFG (IPTSP), Goiânia.

O HC-UFG é um hospital universitário terciário de referência no atendimento integral à saúde no Centro Oeste. Possui 316 leitos, 10 unidades de internação, com especialidades clínicas, cirúrgicas, pediátricas, ginecologia e obstetrícia, e 3 UTI. É referência no tratamento de diversas especialidades médicas, incluindo pacientes críticos.

O IPTSP é uma unidade multidisciplinar de ensino, pesquisa e extensão que consolidou-se no cenário nacional e internacional como uma instituição de ensino e pesquisa em doenças tropicais. Seu corpo docente é constituído por profissionais de diferentes formações: biólogos, biomédicos, bioquímicos, enfermeiros, farmacêuticos, médicos, odontólogos e veterinários, que atuam nos cursos de graduação e pós-graduação das áreas biológica e da saúde e atuam em várias linhas de pesquisa.

4.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

4.3.1 Pacientes

A população estudada foi composta por amostra de conveniência representada por pacientes internados no HC/UFG que apresentaram cultura de qualquer espécime

clínico com crescimento de *Stenotrophomonas maltophilia*, associado a sinais e sintomas de infecção.

A partir de abril de 2012 até julho de 2013 os pacientes foram inicialmente avaliados no momento da identificação de *S. maltophilia* em cultura; e foram acompanhados até o desfecho final do caso, até a alta hospitalar, ou até a data limite de 31 de dezembro de 2013. A estes pacientes foi oferecido um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), constando todas as informações pertinentes ao estudo, para fins de autorização expressa de participação na pesquisa. Aos pacientes menores de 18 anos de idade ou que não estiveram em condições de responder por si, tal termo foi oferecido para o responsável, e a autorização de participação no estudo foi do responsável. E aos pacientes menores de 18 anos de idade foi oferecido um termo de assentimento.

A busca dos pacientes ocorreu a partir da positividade das culturas para *S. maltophilia* do laboratório de microbiologia do HC-UFG.

4.3.1.1 Características demográficas: gêneros masculino e feminino, e idade em anos.

4.3.1.2 Características clínicas

- Espécime clínico com cultura positiva: sangue, urina, escarro, aspirado traqueal, lavado bronco alveolar, líquido ascítico, líquido pleural, liquor, secreção de ferida, swab anal, swab de pele, fragmento de tecido, outros.
- Doenças de base, diagnosticada antes ou durante a internação no HC/UFG: neoplasia sólida, neoplasia hematológica, diabetes, insuficiência renal crônica, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca, entre outras.
- Tempo de hospitalização no HC/UFG em dias, desde o dia da admissão até o dia do isolamento da *S. maltophilia*.
- Tempo de hospitalização em UTI em dias, desde o dia da admissão na UTI até o dia do isolamento da *S. maltophilia*.

4.3.1.3 Tipo de infecção causada por *Stenotrophomonas maltophilia*

- Pneumonia: definido de acordo com os critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2013b). Com relação ao isolamento de *S. maltophilia* em secreção respiratória tipo aspirado traqueal, este foi considerado causa de pneumonia se a coloração de Gram das secreções respiratórias revelou mais de 25 neutrófilos e menos de 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento, e se este agente foi o único isolado ou o predominante. O ponto de corte foi de 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC) por mililitro (mL) (FERRER et al., 2010; TISIOLOGIA, 2007).
- Infecção do trato urinário: definido de acordo com os critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde da ANVISA (ANVISA, 2013b).
- Infecção de corrente sanguínea: definido de acordo com os critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde da ANVISA (ANVISA, 2013b).
- Infecção de ferida operatória: definido de acordo com os critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde da ANVISA (ANVISA, 2013b).

4.3.1.4 Manifestações clínicas e achados laboratoriais

- Febre: definido como temperatura axilar acima de 37,8°C.
- Leucocitose: definido como leucócitos em número absoluto acima de 10.000 células por milímetro cúbico (cel/mm³).
- Leucopenia: definido como leucócitos em número absoluto abaixo de 4.000 cel/mm³.
- Neutropenia: definido como neutrófilos em número absoluto abaixo de 500 cel/mm³ (FREIFELD et al., 2011).

- Choque: definido como pressão arterial sistólica abaixo de 90 milímetros de mercúrio (mmHg) ou pressão arterial média abaixo de 70 mmHg que persista após ressuscitação volêmica adequada (DELLINGER et al., 2013).
- Secreção purulenta: observação de secreção purulenta ou piora no aspecto da secreção no sítio suspeito de infecção.
- Insuficiência renal aguda: definida como piora da função renal basal com necessidade de acompanhamento especializado pela equipe da nefrologia.

4.3.1.5 Antimicrobianos

Antimicrobianos que fez uso durante a internação, com início 48 horas antes do isolamento da bactéria. O uso de antimicrobianos de amplo espectro foi definido como o uso de cefalosporina de quarta geração, penicilina antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), e carbapenêmicos.

4.3.1.6 Procedimentos invasivos

Procedimentos invasivos realizados durante a internação, pelo menos 48 horas antes do isolamento da *S. maltophilia*: cirurgias, ventilação mecânica, cateter venoso central, nutrição parenteral, sonda vesical de demora, sonda nasogástrica ou nasoentérica, outros.

4.3.1.7 Classificação se colonização ou infecção

- Colonização: definido como o agente infeccioso presente no indivíduo sem gerar repercussões clínicas resultantes de resposta imune específica (MANDELL GL, BENNETT JE, 2009).
- Infecção: definido como a presença do agente infeccioso causando dano ou alteração fisiológica que se manifestou por sinais clínicos e/ou sintomas (MANDELL GL, BENNETT JE, 2009).

4.3.1.8 Classificação quanto ao desfecho da infecção

- Cura da infecção: definido como resolução completa do quadro clínico, laboratorial e radiológico resultante do processo infeccioso por *S. maltophilia*, após término de tratamento específico com antimicrobianos.
- Óbito secundário à infecção por *S. maltophilia*: definido como óbito como causa de morte sepse ou choque séptico, ocorrido em período de até 30 dias após a data de isolamento da *S. maltophilia*, na ausência de isolamento de outro agente infeccioso no período.
- Óbito relacionado a outras infecções: definido como óbito como causa de morte sepse ou choque séptico, ocorrido com a presença de outro agente infeccioso isolado após o isolamento de *S. maltophilia*, que se tenha considerado infecção e iniciado tratamento antimicrobiano específico.
- Óbito não relacionado à infecção: definido como óbito como causa de morte outro motivo não relacionado à infecção.

Os pacientes estudados tiveram os dados obtidos a partir de informações contidas nos prontuários.

4.3.2 Isolados de *Stenotrophomonas maltophilia*

Os isolados de *S. maltophilia* foram estudados com relação à sensibilidade *in vitro* aos antibióticos e quanto à similaridade genética. Também foram classificados quanto à origem do isolado:

- Origem intra-hospitalar: isolado de paciente em internação no HC/UFG por mais de 48 horas, ou quando o isolado pode ser associado à internação anterior no HC/UFG.
- Origem comunitária: isolado de paciente em internação no HC/UFG por período menor que 48 horas, que não possa ser relacionado com internação anterior no HC/UFG e em outra unidade de saúde.

- Origem Interinstitucional: isolado de paciente que estava internado em outra instituição de saúde, e que esteja em internação no HC/UFG por período menor que 48 horas.

Os casos isolados a partir de abril de 2012 foram avaliados quanto ao perfil de sensibilidade aos antibióticos e quanto à similaridade genética.

4.3.3 Isolamento bacteriano

As culturas foram realizadas no laboratório de microbiologia do HC/UFG, e fizeram parte da própria rotina do laboratório. A amostra recebida pelo laboratório para cultura foi cadastrada em livro de registro próprio. A amostra clínica foi semeada nos meios de cultura caldo *Brain Heart Infusion Broth* (BHI) (HIMEDIA®), agar sangue e agar MacConkey (BioMerieux®), e realizado bacterioscopia pelo método de Gram. Após a semeadura foi feita incubação em 36,5°C por 24 horas. Caso necessário, era realizado repique em meio de cultura seletivo e não seletivo para o isolamento da bactéria. Havendo crescimento de bastonete Gram negativo, com as colônias bacteriana isoladas, a identificação e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada por método automatizado, pelas cartas específicas do aparelho *Vitek 2*® (BioMerieux), pelas provas: DP-300, p-cumarico, controle do crescimento, acetamida, esculina, indicam vegetal, uréia, citrato, malonato, triptofano, polimixina-B, glucose, lactose, maltose, manitol, xilose, rafinose, sorbitol, H₂S, sacarose, inositol, adonitol, raminose, L-arabinose, fermentação de ONPG, glicose (fermentativa), testes de descarboxilase (lisina, ornitina e arginina). A bacterioscopia pelo Gram foi realizada sempre que necessário durante o processamento das amostras, para identificar a morfologia e a característica tintorial.

Após isoladas, as cepas de *S. maltophilia* foram congeladas em criotubos contendo BHI glicerinado a -20°C, e encaminhadas para o Laboratório de Bacteriologia Molecular do IPTSP.

Os isolados de *S. maltophilia* foram testados quanto à sensibilidade aos antimicrobianos sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina e levofloxacina pelas cartas específicas do aparelho *Vitek 2*. Para determinação de sensibilidade aos antimicrobianos testados, foram seguidos os critérios interpretativos recomendados pelo

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), e assim foram classificados (CLSI, 2012):

- Sensível: os isolados são inibidos pelas concentrações usuais atingidas pelos antimicrobianos quando a dose recomendada para tratar o sítio de infecção é utilizada.
- Intermediário: inclui os isolados com concentração inibitória mínima (CIM) dos antimicrobianos que se aproximam dos níveis sanguíneos e tissulares, e para os quais a resposta terapêutica pode ser inferior do que para isolados suscetíveis. Implica em eficácia clínica nos sítios corporais onde a droga se concentra fisiologicamente.
- Resistente: o isolado não é inibido pela concentração dos antimicrobianos usualmente encontrada com administração de dose habitual.

4.3.4 *Pulsed-Field Gel Electrophoresis* (Gel de eletroforese em campo pulsado)

A similaridade genética foi avaliada por *Pulsed-Field Gel Electrophoresis* (PFGE) no Laboratório de Bacteriologia Molecular do IPTSP, e foi realizada pela equipe do próprio laboratório.

A análise molecular desse estudo foi realizada pela técnica de eletroforese em campo pulsado [*Pulsed-Field Gel Electrophoresis* (PFGE)] seguindo o protocolo adaptado de PFGE para bactérias Gram negativas preconizado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (ALCAINE et al., 2010), descrito a seguir.

*4.3.4.1 Preparação das células de *Stenotrophomonas maltophilia**

Para reativação da cultura de bactérias, foi realizado um repique por esgotamento em placa de ágar MacConkey a partir dos isolados armazenados em criotubos à -20°C e incubados a 37°C por 14-16 horas.

Após o crescimento, com a ajuda de uma alça de platina foi transferido uma colônia isolada do meio ágar MacConkey para o meio ágar triptona de soja (TSA) e incubados a 37°C por 14-16 horas para formação de massa bacteriana.

Após 14 a 16 horas de incubação, com ajuda de um swab estéril e umedecido com tampão de suspensão [100mM Tris, 100mM de ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) pH 8,0], foi transferido uma certa quantidade da massa bacteriana crescida do meio TSA para tubos de vidro previamente limpos e esterelizados contendo 2mL do tampão de suspensão e então foi ajustado a concentração bacteriana para 1,3 – 1,4 de 610nm em espectrofotômetro (QUMIS®).

4.3.4.2 Preparação dos blocos de agarose

Uma alíquota de 200µL da suspensão bacteriana ajustada foi transferida para um tubo de polietileno de 1,5mL (Axygen®), adicionou-se 10µL de Proteinase K (Ludwig®) (20mg/mL) e este tubo foi levado ao Banho Maria a 55°C. Foi preparado a agarose para corrida de gel de PFGE à 1,0% (Biorad®) com 1,0% de dodecil sulfato de sódio (SDS) em tampão Tris-EDTA (TE) (10mM Tris, 1mM EDTA, pH 8.0). Depois de fundida a agarose, esperamos que ela chegasse a uma temperatura de 55°C. Sem retirar o tubo do Banho Maria foi adicionado 200µL de agarose ao tubo contendo a suspensão bacteriana com proteinase K e foi homogeneizado com auxílio de uma pipeta. Sem retirar o tubo do Banho Maria, uma alíquota de 20µL foi retirada para ser adicionado a uma placa de vidro, que logo após foi colocada uma lâmina em cima da gota de 20µL da suspensão bacteriana com agarose para achatar e formar um bloco (plugs). Esse processo foi repetido até obtermos aproximadamente 10 plugs de agarose contendo o microrganismo. Os plugs que continham bolhas foram descartados.

4.3.4.3 Lise e desproteíntização

Após a solidificação dos plugs, os mesmos foram transferidos para tubos cônicos de 15mL contendo 5mL de tampão de lise (50mM Tris, 50mM EDTA pH 8,0; 1,0% sarcosil) e 0,1mg/mL proteinase K (25µL/5mL da solução 20mg/mL) e incubados a 54°C por 2 horas em Banho Maria com agitação.

4.3.4.4 Lavagem

Após as 2 horas de incubação foi realizada a lavagem dos plugs para remover o tampão de lise. A lavagem teve início com a retirada de toda a solução de lise de dentro do tubo contendo os plugs. Foi adicionado ao tubo 10mL de água destilada previamente aquecida (50°C) para remover resíduos do tampão de lise. Após esta primeira lavagem, foi adicionado novamente 10mL de água destilada estéril a 50°C com leve agitação incubada ao Banho Maria 50°C por 15 minutos, com mais uma repetição. Transcorrido a lavagem com água, seguiu-se para lavagem dos plugs com 10mL de tampão TE, previamente esterilizado e aquecido a 50°C e incubado a Banho Maria 50°C por 15 minutos. Esta etapa foi repetida mais três vezes. Após as lavagens os plugs foram armazenados em tubos contendo tampão TE sob refrigeração a 2°C.

4.3.4.5 Digestão

Foi separado um plug de cada amostra a ser analisada do tubo onde foram armazenados e transferidos para micro tubos devidamente identificados para cada cepa. Posto o plug, foi adicionado 100µL de uma solução formada por 1 µL de enzima SpeI (New England Biolabs®), 10 µL de tampão NEBuffer 2 (New England Biolabs®), 10 µL de albumina sérica bovina (BSA) e 79µL de água ultrapura. Adicionada a solução e os plugs estes foram incubados a 37°C em Banho Maria por vinte e quatro horas.

4.3.4.6 Eletroforese

Foi preparado o gel de corrida com agarose à 1,0%, preparado com tampão Tris, ácido bórico e EDTA [TBE (0,89M Tris, 0,89M Ácido Bórico, 0,25M EDTA pH 8,0)]. Cada plug retirado do micro tubo foi posto em um dos poços do gel de corrida. Os poços foram recobertos com agarose a 1%.

O gel contendo os blocos foi colocado no aparelho de PFGE (CHEF DRIII da Biorad®), em tampão TBE 0,5% a 14°C. Foi utilizado a seguinte programação: Pulsos iniciais de 5 segundos e finais de 90 segundos, 6 Volts, tempo de corrida de vinte e duas horas e um ângulo de 120°.

Após as vinte e duas horas de corrida, o gel foi retirado do aparelho e incubado em uma solução de brometo de etídio 6,5 µg/mL, durante uma hora. Em seguida fez-se a fotografia do gel em transiluminador de luz ultravioleta. A fotografia do gel foi analisada pelo programa Bionumerics versão 5.1.

Dois ou mais isolados possivelmente relacionados foram agrupados (*clusters*) pelo coeficiente de similaridade de Dice superior a 80%, que indica uma diferença entre eles de 4-6 fragmentos no gel. A relação entre todos os isolados foi apresentada em um dendrograma. Cada *cluster* de isolados foi definido como um agrupamento de cepas ($n \geq 2$) apresentando um coeficiente de similaridade acima de 80%. *Clone* foi definido pela presença de cepas com 100% de similaridade (TENOVER et al., 1995).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que apresentaram cultura positiva para *S. maltophilia* de sítio suspeito de infecção, associado a sinais e sintomas de infecção, que permaneceram internados no HC/UFG por tempo mínimo de 48 horas, incluindo todas as idades.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foi excluído o caso cujo prontuário não oferecia dados suficientes para o estudo e o caso classificado como colonização.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados e processados utilizando um banco de dados confidencial que não continha a identificação dos pacientes, através do programa SPSS versão 19. Os resultados obtidos foram analisados utilizando o pacote estatístico do Programa SPSS. As proporções foram comparadas utilizando o teste estatístico qui quadrado ou exato de Fisher, e as médias foram estimadas e comparadas utilizando o teste T de Student. A apuração final foi mecânica, por intermédio do computador. A

tabulação levou a cruzamentos das variáveis e os dados foram apresentados em tabelas e gráficos, determinados pelas hipóteses enunciadas.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo está de acordo com as recomendações nacionais de pesquisa envolvendo seres humanos e de acordo com a Resolução 466/2012, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG, sob o parecer número 609.406 (Anexo 1). O desenvolvimento da pesquisa no HC/UFG foi autorizado pelo Núcleo de Pesquisa do hospital por meio do ofício OF.NEPPG/HC nº 094/2013 (Anexo 2).

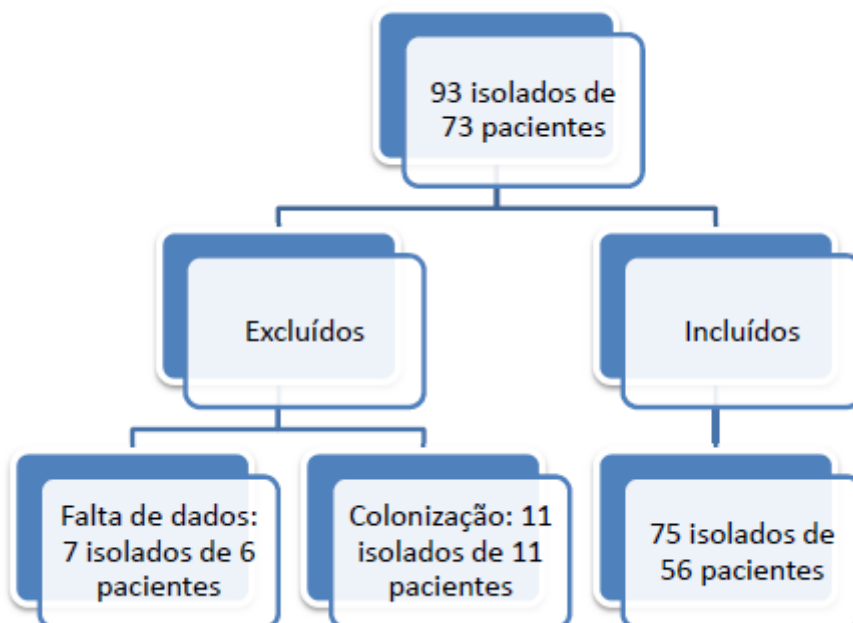
O TCLE foi considerado como dispensável caso uma amostra de *S. maltophilia* fosse identificada após o falecimento do paciente. Neste caso, a coleta do espécime clínico do paciente foi feita, porém quando do isolamento da bactéria o paciente já havia falecido. O consentimento do paciente ou do familiar poderia ser retirado em qualquer momento da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo ao paciente.

5 RESULTADOS

No ano de 2010 o laboratório de microbiologia do HC/UFG identificou 1704 amostras com resultado positivo para bactérias ou fungos; em 2011 foram 1814 exames positivos; em 2012 foram 1632; e no período de janeiro a julho de 2013 foram 820 resultados positivos. Em 2010 foram isoladas 41 cepas de *S. maltophilia*, correspondendo a 2,4% dos isolados do ano; em 2011 foram 14 isolados, correspondendo a 0,8% do total; em 2012 foram 20 (1,2%); e nos primeiros 7 meses de 2013 foram 18 cepas (2,2%). A média de isolados de *S. maltophilia* com relação ao total de culturas positivas nesse período foi de 1,65% por ano.

Nos anos de 2010, 2011, 2012 e janeiro a julho de 2013 foram identificados 93 isolados de *S. maltophilia* em 73 pacientes. Foram excluídos 7 isolados de 6 pacientes por falta de informações nos prontuários; e 11 isolados de 11 pacientes por se tratarem de casos de colonização. Consequentemente foram incluídos no estudo 75 isolados de 56 pacientes (Figura 1).

Figura 1 - Isolados de *S. maltophilia* e pacientes selecionados para o estudo

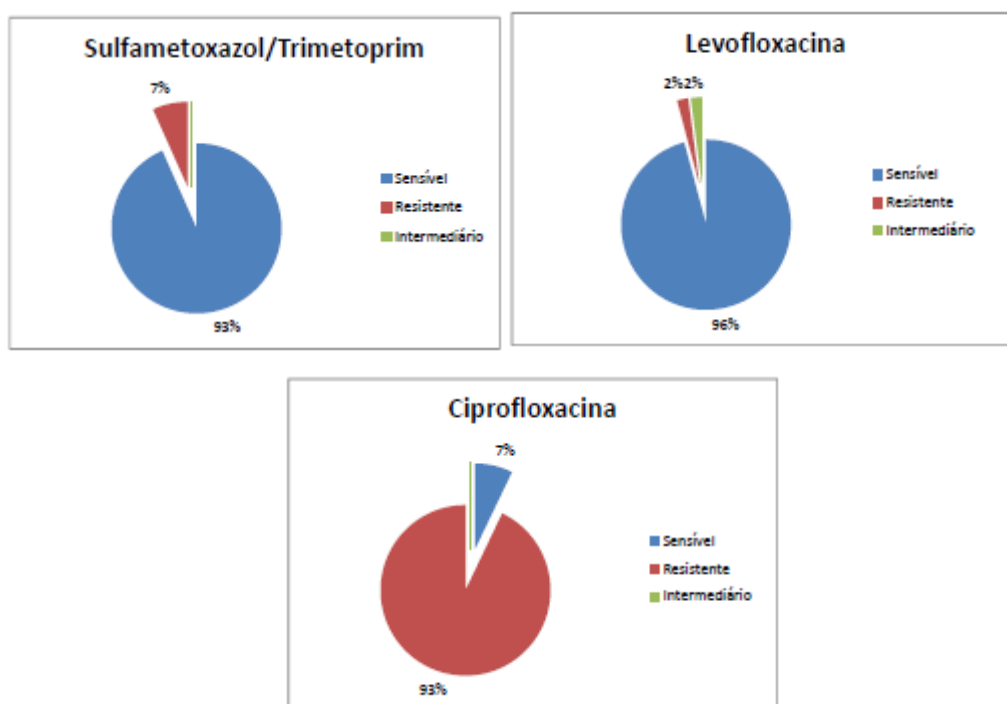


5.1 ISOLADOS DE *Stenotrophomonas maltophilia*

O número de isolados por paciente variou de 1 a 8: 1 paciente produziu 8 isolados clínicos, 3 pacientes apresentaram 3 isolados e 6 pacientes apresentaram 2 isolados. Outros 46 pacientes apresentaram apenas 1 isolado. A média de isolados por pacientes foi de 1,34.

Os 75 isolados de *S. maltophilia* foram testados quanto à sensibilidade a SMX/TMP, levofloxacina e ciprofloxacina conforme a Figura 2.

Figura 2 - Perfil de sensibilidade dos 75 isolados de *S. maltophilia* aos antimicrobianos sulfametoxazol/trimetoprim, levofloxacina e ciprofloxacina. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013



Foi encontrada resistência ao SMX/TMP em 5 (6,7%) isolados pertencentes a 3 (5,4%) pacientes. Os 3 pacientes fizeram uso de antibiótico de amplo espectro antes do isolamento de *S. maltophilia*, fizeram uso de dispositivos invasivos como CVC, ventilação mecânica (VM) e sonda vesical de demora (SVD), e estiveram internados na UTI Clínica no mesmo período:

- Paciente A - apresentou *S. maltophilia* em secreção traqueal e em *swab* nasal, e faleceu 1 dia após a coleta do material para cultura, não sendo iniciado tratamento específico. Admissão na UTI Clínica dia 02/11/2010, proveniente da Clínica Médica, isolamento de *S. maltophilia* em 03/11/2010 (isolado considerado como origem da Clínica Médica), e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* em 04/11/2010.
- Paciente B - apresentou positividade em sangue e faleceu 1 dia após a coleta do material para cultura. Admissão na UTI Clínica dia 01/11/2010, proveniente do Pronto Socorro, isolamento de *S. maltophilia* em 22/11/2010, e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* em 23/11/2010.
- Paciente C - apresentou positividade em 2 amostras de sangue e faleceu em tratamento com levofloxacina 24 dias após o isolamento bacteriano. Admissão na UTI Clínica dia 04/11/2010, proveniente da Clínica Médica, isolamento de *S. maltophilia* em 22/11/2010, alta da UTI Clínica em 30/11/2010 e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* em 16/12/2010.

Não foi realizado *PFGE* nesses isolados.

Um isolado (ano de 2011) apresentou perfil de sensibilidade intermediário a levofloxacina (paciente realizou tratamento com SMX/TMP, com cura da infecção), e 1 isolado (ano de 2012) apresentou resistência a levofloxacina (paciente realizou tratamento com SMX/TMP, com óbito relacionado à infecção).

O setor de internação com maior número de isolados de *S. maltophilia* foi a UTI Clínica com 26 (34,6%) isolados, seguido pela Clínica Médica com 13 (17,3%) e pela UTI Cirúrgica com 12 (16%). As 3 UTI foram responsáveis pela maioria dos casos, com 42 isolados (56%). Em alguns setores de internação não houve pacientes com isolamento de *S. maltophilia*: maternidade, berçário, ortopedia, hemodiálise e pronto socorro pediátrico. A distribuição dos serviços médicos de origem dos 75 isolados de *S. maltophilia* no HC/UFG encontra-se na Figura 3.

Dois casos foram classificados como oriundos de outras unidades de saúde (interinstitucional): 1 dos casos o paciente esteve internado por mais de 1 mês no Hospital Materno Infantil (HMI), e o outro caso o paciente esteve internado em unidade de saúde não especificada na cidade de Anápolis, Goiás.

Os espécimes clínicos de isolamento dos 75 isolados de *S. maltophilia* estão distribuídos de acordo com a Figura 4. Secreção de trato respiratório [secreção respiratória, secreção traqueal, aspirado traqueal (exceto escarro)] e sangue foram os mais frequentes, com 33 (44%) e 25 (33,3%) respectivamente.

Figura 3 - Distribuição dos 75 isolados de *Stenotrophomonas maltophilia* por tipo de serviço médico no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

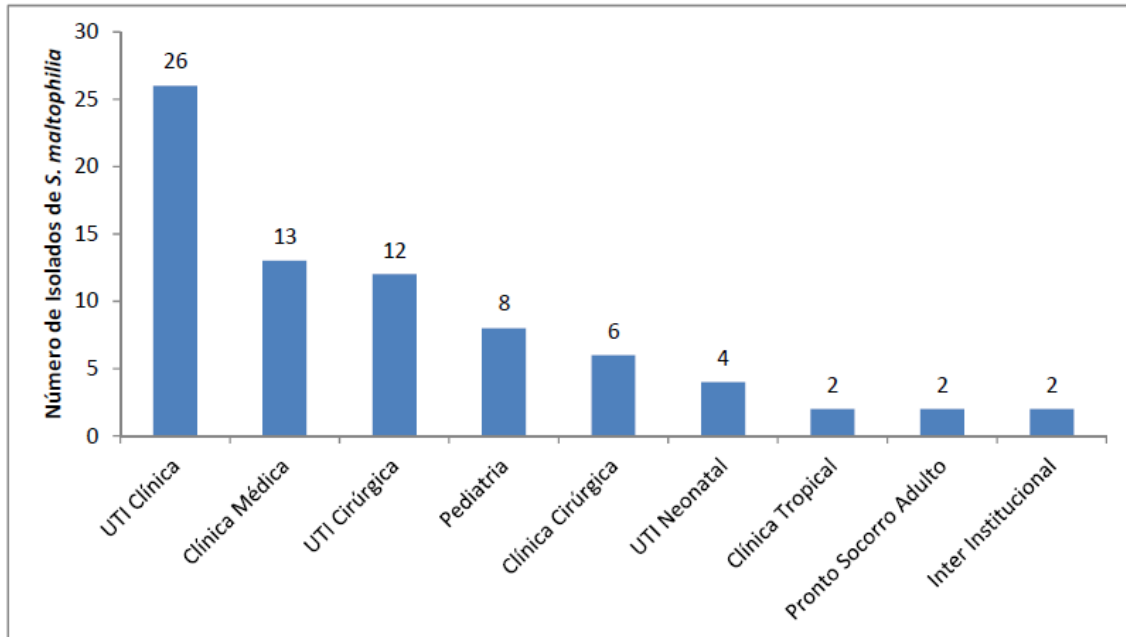
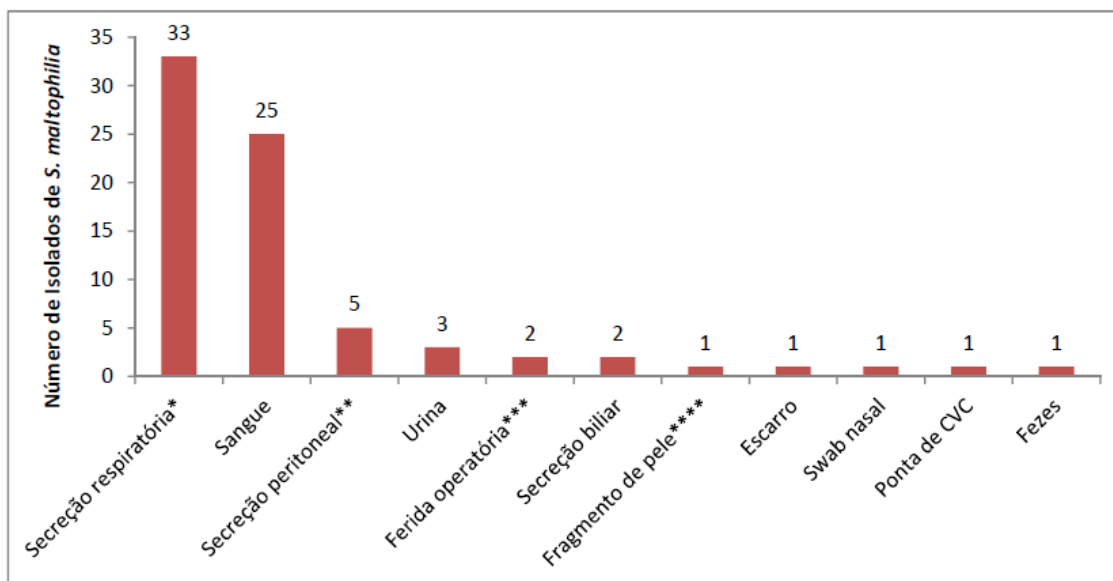


Figura 4 - Espécimes clínicos dos 75 isolados de *Stenotrophomonas maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013



Legenda:

* Secreção respiratória, secreção traqueal, aspirado traqueal (exceto escarro).

** Secreção peritoneal, líquido ascítico, líquido / secreção entérica.

*** Secreção de ferida operatória, secreção de sítio cirúrgico, fragmento de ferida cirúrgica, fragmento de sítio cirúrgico.

**** Fragmento de lesão de pele, fragmento de pele, fragmento de úlcera cutânea.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR *S. maltophilia*

Dos 56 pacientes com infecção por *S. maltophilia*, o gênero masculino foi o mais prevalente, com 29 (51,8%) casos (Tabela 3). A média de idade foi 45,75 anos, e a mediana 46 anos, variando de zero a 83 anos de idade.

Todos os pacientes foram classificados como infecção relacionada à assistência à saúde, sendo 2 (3,6%) casos de infecção interinstitucional. Neste estudo nenhum caso de infecção comunitária foi detectado.

A distribuição mensal dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* no período do estudo encontra-se nas Figuras 5 e 6. No bimestre maio e junho de 2013 houve um excesso de ocorrência de infecção por *S. maltophilia*, quando comparada à frequência desde 2010. Foram 9 casos nos 2 meses, distribuídos nas 3 UTI, além da Pediatria e da Clínica Cirúrgica. Em nenhum outro bimestre do período estudado houve tal número de isolamentos. No mês de julho de 2013 não houve identificação de casos de infecção (Gráfico 6). Considerando esse aumento da frequência de casos, e comparando com os

bimestres anteriores, o bimestre maio e junho de 2013 pode ser considerado como surto de infecção por *S. maltophilia*. A descrição dos 9 pacientes identificados nesse bimestre encontra-se no item 5.4.

Apenas 4 (7,1%) pacientes não apresentaram qualquer comorbidade na ocasião do isolamento da *S. maltophilia*. As comorbidades mais frequentemente encontradas nos outros 52 (92,9%) pacientes foram: neoplasia hematológica em 18 (32,1%) pacientes e neoplasia sólida em 8 (14,3%) pacientes. As comorbidades mais frequentes encontram-se listadas na Tabela 3. Outras comorbidades menos frequentes foram lúpus eritematoso sistêmico, hepatite B crônica, anemia falciforme, artrite reumatoide, gota, politraumatismo, traumatismo crânio encefálico, tuberculose pulmonar, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), alcoolismo, coagulopatia, pancreatite aguda, pancreatite crônica e doença de Crohn. Cirurgia realizada durante a internação, e antes de 48 horas do isolamento de *S. maltophilia* ocorreu em 16 (28,6%) pacientes.

Na ocasião do isolamento da *S. maltophilia*, a manifestação clínica mais frequente foi febre, ocorrendo em 47 (83,9%) casos, seguido por leucocitose ou leucopenia com 31 (55,4%) casos, choque com 28 (50,0%) casos, insuficiência renal aguda (IRA) com 23 (41,1%), presença de secreção purulenta com 18 (32,1%), e neutropenia com 14 (25,0%) casos (Tabela 3).

Figura 5 - Distribuição mensal dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*, discriminado em internação em UTI. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

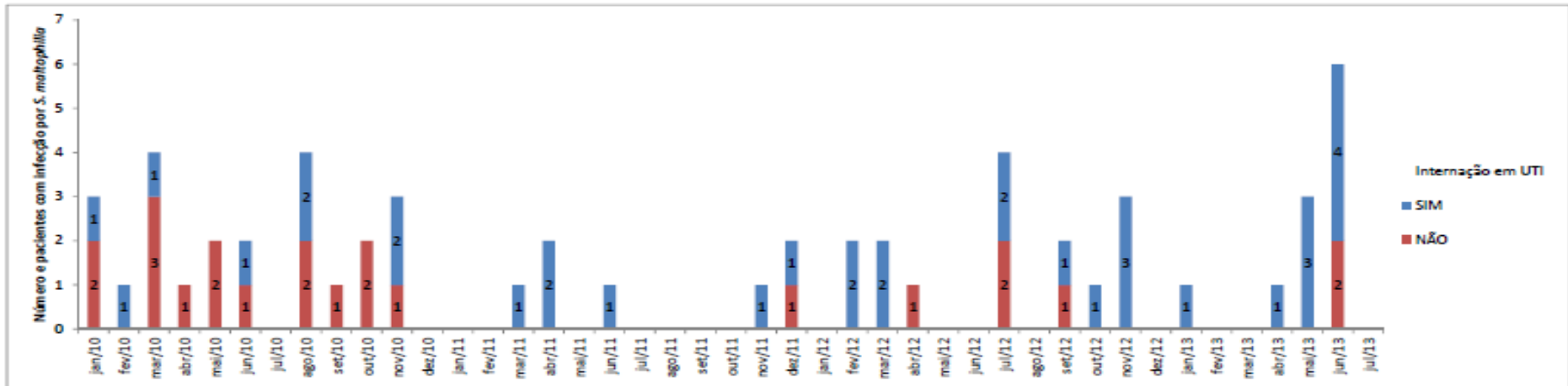


Figura 6 - Distribuição mensal dos pacientes com infecção por *S. maltophilia*, discriminado em óbito relacionado à infecção. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

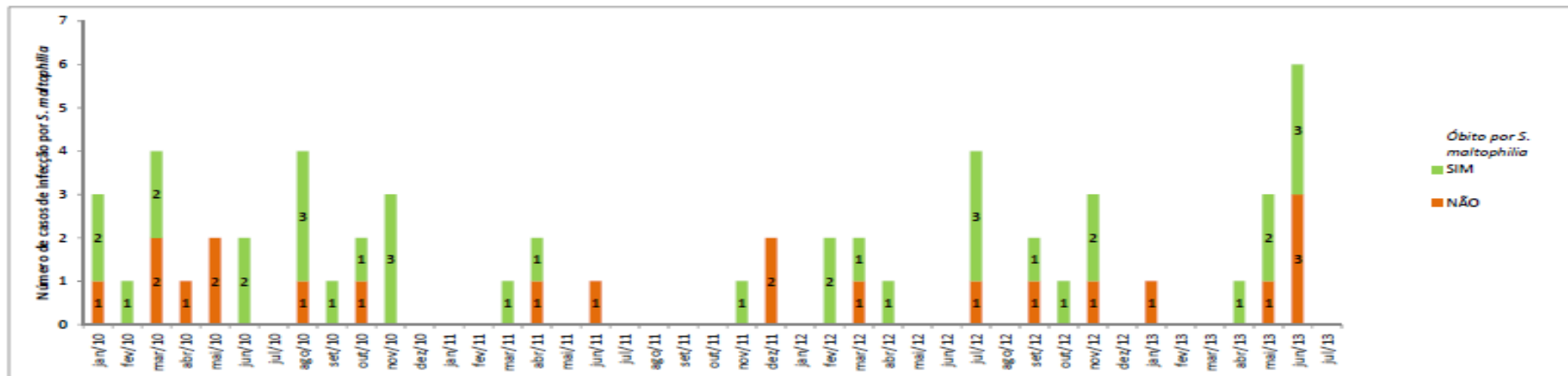
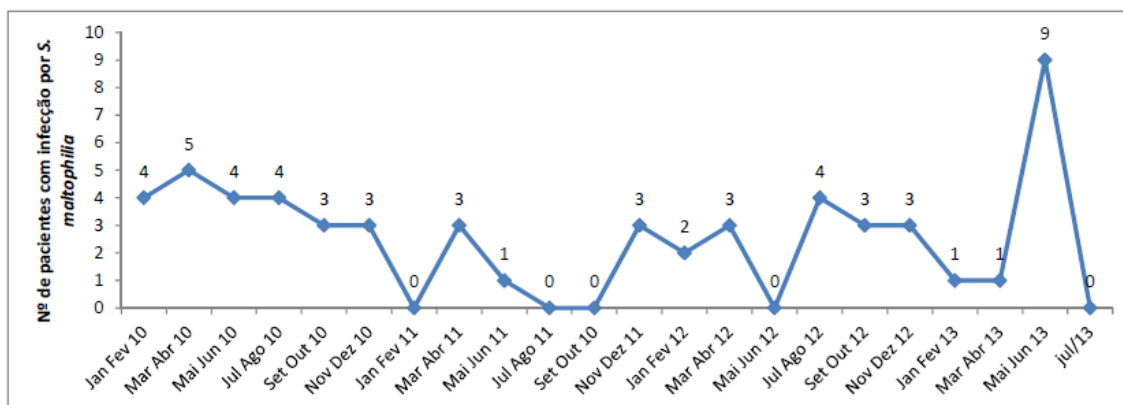


Figura 7 – Distribuição bimestral dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013



O uso de dispositivos invasivos instalados por tempo mínimo de 48 horas antes do isolamento de *S. maltophilia* esteve presente em 47 (84,0%) pacientes. Apenas 7 pacientes fizeram uso de apenas 1 dispositivo invasivo, sendo 6 pacientes com uso apenas de CVC e 1 paciente com uso apenas de sonda nasoentérica (SNE). Outros 40 pacientes utilizaram o mínimo de 2 dispositivos invasivos. O CVC foi o dispositivo mais utilizado, seguido por VM, sonda vesical de demora SVD, SNE ou sonda nasogástrica (SNG), cateter de hemodiálise e nutrição parenteral total (NPT), conforme a Tabela 3.

Apenas 3 (5,4%) pacientes não utilizaram antimicrobiano de amplo espectro por tempo mínimo de 48 horas antes do isolamento de *S. maltophilia*. Quarenta (71,4%) pacientes fizeram uso de algum carbapenêmico anti pseudomonas (meropenem ou imipenem), e 31 (55,4%) pacientes usaram algum antifúngico (fluconazol, anfotericina B, caspofungina, ou voriconazol). Os antimicrobianos mais utilizados estão listados na Tabela 3.

Dos 56 pacientes incluídos no estudo, 1 paciente apresentou infecção em 2 topografias distintas no mesmo momento: infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter e infecção de pele e partes moles (úlceras de decúbito), totalizando 57 infecções. A infecção mais incidente foi PAVM, com 24 casos (42,9%). A incidência de cada tipo de infecção encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Características apresentadas pelos pacientes (n 56) com infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

(continua)

Característica	n	%
Gênero		
Masculino	29	51,8
Feminino	27	48,2
Comorbidade		
Neoplasia Hematológica	18	32,1
Neoplasia Sólida	8	14,3
DRC	7	12,5
DPOC	6	10,7
ICC	6	10,7
Insuficiência Hepática	5	8,9
DM	2	3,6
Outra*	17	30,4
Manifestação Clínica / Laboratorial		
Febre	47	83,9
Leucocitose ou leucopenia	31	55,4
Choque	28	50,0
Insuficiência Renal Aguda	23	41,1
Secreção Purulenta	18	32,1
Neutropenia	14	25,0
Dispositivo Invasivo antes do isolamento de <i>S. maltophilia</i>		
Cateter Venoso Central	41	73,2
Ventilação Mecânica	34	60,7
Sonda Vesical de Demora	28	50,0
Sonda Nasoentérica ou Nasogástrica	25	44,6
Cateter de Hemodiálise	9	16,1
Nutrição Parenteral	4	7,1
Uso de Antimicrobiano antes do isolamento de <i>S. maltophilia</i>		
Meropenem	35	62,5
Vancomicina	27	48,2
Cefepime	25	44,6
Piperacilina-tazobactam	22	39,3
Azitromicina/Claritromicina	8	14,3

Tabela 3 – Características apresentadas pelos pacientes (n 56) com infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

Característica	(conclusão)	
	n	%
Amicacina	7	12,5
Linezolida	7	12,5
Imipenem	6	10,7
Ciprofloxacino	6	10,7
Polimixina B	6	10,7
Tigeciclina	4	7,1
Gentamicina	3	5,4
Levofloxacino	3	5,4
Infecção		
PAVM	24	42,9
Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter vascular	9	16,1
Infecção de corrente sanguínea não relacionada a cateter vascular	9	16,1
Infecção de sítio cirúrgico	5	8,9
Pneumonia	4	7,1
Infecção do trato urinário relacionado a cateter vesical	2	3,6
Infecção do trato urinário não relacionado a cateter vesical	1	1,8
Traqueobronquite	1	1,8
Diarréia	1	1,8
Infecção de pele e partes moles	1	1,8
Tratamento		
SMX/TMP	32	57,1
Levofloxacino	3	5,4
Associação de drogas	2	3,6
Moxifloxacino	1	1,8
Sem tratamento	18	32,1
Desfecho Clínico		
Óbito relacionado à infecção por <i>S. maltophilia</i>	35	62,5
Cura da infecção por <i>S. maltophilia</i>	15	26,8
Óbito relacionado a outra infecção	4	7,1
Óbito não relacionado à infecção	2	3,6

*Outra: lupus eritematoso sistêmico, hepatite B crônica, anemia falciforme, artrite reumatoide, gota, politraumatismo, traumatismo crânio encefálico, tuberculose pulmonar, SIDA, alcoolismo, coagulopatia, pancreatite aguda, pancreatite crônica e doença de Crohn.

PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica. SMX/TMP: sulfametoxazol/trimetoprim.

O tratamento instituído para os pacientes com infecção por *S. maltophilia* foi iniciado pela equipe que assistiu o paciente durante a internação, ou sugerido pela equipe de infectologia do HC/UFG. A escolha terapêutica foi influenciada pela gravidade do paciente; pela topografia da infecção, considerando ação e penetração nos sítios de infecção; e por fatores associados, como função renal, histórico de reações alérgicas e toxicidade das medicações disponíveis. Por exemplo, em caso de paciente em hemodiálise preferiu-se o uso de quinolonas ao SMX/TMP. O tratamento da infecção por *S. maltophilia* foi realizado em 38 pacientes. Dezoito pacientes não tiveram oportunidade de iniciar tratamento específico pois o resultado do isolado de *S. maltophilia* foi disponibilizado após o óbito do paciente. Nos demais casos o tratamento específico instituído foi com SMX/TMP, quinolonas, ou associação dos dois, conforme a Tabela 3. A dose de SMX/TMP para tratamento não foi padronizada, com diferentes doses utilizadas, variando de 160 mg/dia do componente Trimetoprim, até 960 mg/dia em adultos.

O desfecho da infecção foi classificado em: cura da infecção, óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia*, óbito relacionado a outras infecções, e óbito não relacionado à infecção (Tabela 3).

Dos 32 pacientes que realizaram tratamento com SMX/TMP, o sucesso terapêutico (cura) ocorreu em 11 (34,4%). Dezesete (53,1%) pacientes faleceram em decorrência da infecção por *S. maltophilia*, 3 (9,4%) pacientes morreram por outra infecção e 1 (3,1%) paciente faleceu por causa não infecciosa. O tratamento com levofloxacino levou à cura em 2 (66,7%) casos e em 1 caso houve óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia*. O único paciente que fez uso de moxifloxacino apresentou sucesso no tratamento. Dos pacientes que utilizam 2 drogas para tratamento da infecção, 1 apresentou cura, e outro paciente faleceu por outra infecção (Tabela 4).

Dos 35 pacientes que apresentaram como desfecho clínico óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia*, 17 (48,6%) realizaram tratamento com SMX/TMP, 1 fez uso de levofloxacino e 17 (48,6%) não tiveram oportunidade de iniciar tratamento. Dentre os pacientes que faleceram por infecção por *S. maltophilia*, a média de dias entre o isolamento da bactéria e o óbito foi de 8,9 dias, mediana de 4,0, variando de zero a 30 dias.

Tabela 4 – Relação entre tratamento realizado para infecção por *S. maltophilia* e desfecho clínico. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

		Tratamento					Total
		SMX/TMP	LVF	2 drogas	Moxi*	Sem tratamento	
Desfecho Clínico							
Óbito relacionado a infecção		17	1	0	0	17	35
Cura da infecção		11	2	1	1	0	15
Óbito relacionado a outra infecção		3	0	1	0	0	4
Óbito não relacionado à infecção		1	0	0	0	1	2
Total		32	3	2	1	18	56

*Moxifloxacina

5.3 LETALIDADE

A letalidade geral dos pacientes deste estudo foi 73,2%. A letalidade atribuída à infecção por *S. maltophilia* foi de 62,5% (35 pacientes).

Dentre as características consideradas neste estudo, o gênero, a presença de comorbidade, e o uso de ATB de amplo espectro não se associaram com a letalidade por *S. maltophilia*. A internação em UTI esteve associada à letalidade, com $p=0,034$, OR 3,33 [IC (95%) 1,073 – 10,355]. As manifestações clínicas choque e insuficiência renal aguda também foram mais frequentes no pior desfecho clínico, com $p=0,002$ e $p=0,012$, respectivamente. A presença de dispositivo invasivo apresentou tendência ao pior desfecho, com $p=0,066$, OR 4,267 [IC (95%) 0,937 – 19,421]. E o uso de VM, de SVD e de SNE ou SNG associaram-se à letalidade (Tabela 5).

Tabela 5 - Associação entre gênero, características epidemiológicas e características clínicas, e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

(continua)

Variável	Óbito relacionado à		OR (IC 95%)	p
	Infecção por <i>S.</i>			
	SIM (n=35)	NÃO (n=21)		
Gênero				
Masculino	17 (48,6)	12 (57,1)	0,708	0,534
Feminino	18 (51,4)	9 (42,9)	(0,238 – 2,105)	
Internação em UTI	25 (71,4)	9(42,9)	3,333 (1,073 – 10,355)	0,034
Comorbidades				
Presença de Comorbidade	34 (97,1)	18 (85,7)	5,667 (0,549 – 58,485)	0,143
Neoplasia Hematológica	12 (34,3)	6 (28,6)	1,304 (0,402 – 4,229)	0,658
Neoplasia sólida	6 (17,1)	2 (9,5)	1,966 (0,358 – 10,777)	0,696
DRC	3 (8,6)	4 (19,0)	0,398 (0,080 – 1,990)	0,406
DPOC	5 (14,3)	1 (4,8)	3,333 (0,362 – 30,701)	0,393
ICC	4 (11,4)	2 (9,5)	1,226 (0,204 – 7,348)	1,0
Insuficiência Hepática	5 (14,3)	0	1,700 (1,351 – 2,139)	0,145
DM	2 (5,7)	0	1,636 (1,323 – 2,024)	0,523
Manifestações Clínicas				
Febre	29 (82,9)	18 (85,7)	0,806 (0,179 – 3,630)	1,00
Leucocitose ou leucopenia	17 (48,6)	14 (66,7)	0,472 (0,154 – 1,453)	0,187

Tabela 5 - Associação entre gênero, características epidemiológicas e características clínicas e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

(continuação)

Variável	Óbito relacionado à		OR (IC 95%)	p
	Infecção por <i>S.</i>			
	SIM (n=35)	NÃO (n=21)		
Choque	23 (65,7)	5 (23,8)	6,133 (1,805 – 20,835)	0,002
Insuficiência renal aguda	19 (54,3)	4 (19,0)	5,047 (1,409 – 18,082)	0,012
Secreção purulenta	10 (28,6)	8 (38,1)	0,650 (0,207 – 2,045)	0,460
Neutropenia	11 (31,4)	3 (14,3)	2,750 (0,668 – 11,324)	0,208
Dispositivo Invasivo				
Presença de dispositivo invasivo	32 (91,4)	15 (71,4)	4,267 (0,937 – 19,421)	0,066
CVC	28 (80,0)	13 (61,9)	2,462 (0,735 – 8,246)	0,139
VM	25 (71,4)	9 (42,9)	3,333 (1,073 – 10,355)	0,034
SVD	23 (65,7)	5 (23,8)	6,133 (1,805 – 20,835)	0,002
SNE ou SNG	20 (57,1)	5 (23,8)	4,267 (1,276 – 14,264)	0,015
Cateter de Hemodiálise	6 (17,1)	3 (14,3)	1,241 (0,275 – 5,594)	1,00
Nutrição parenteral	4 (11,4)	0	1,677 (1,341 – 2,098)	0,286
Uso de Antimicrobiano				
ATM amplo espectro	33 (94,3)	20 (95,2)	0,825 (0,070 – 9,694)	1,00
Carbapenêmico	27 (77,1)	13 (61,9)	2,077 (0,637 – 6,776)	0,222

Tabela 5 - Associação entre gênero, características epidemiológicas e características clínicas e óbito relacionado à infecção por *S. maltophilia* no HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

(conclusão)

Variável	Óbito relacionado à Infecção por <i>S. maltophilia</i> (%)		OR (IC 95%)	p
	SIM (n=35)	NÃO (n=21)		
Meropenem	24 (68,6)	11 (52,4)	1,983 (0,651 – 6,047)	0,226
Vancomicina	18 (51,4)	9 (42,9)	1,412 (0,475 – 4,196)	0,534
Cefepime	15 (42,9)	10 (47,6)	0,825 (0,278 – 2,446)	0,729
Piperacilina-tazobactam	15 (42,9)	7 (33,3)	1,500 (0,486 – 4,632)	0,480
Polimixina B	5 (14,3)	1 (4,8)	3,333 (0,362 – 30,701)	0,393
Antifúngico	21 (60,0)	10 (47,6)	1,650 (0,554 – 4,913)	0,367
Infecção				
PAVM	14(40)	10 (47,6)	0,733 (0,246 – 2,184)	0,577
Infecção de corrente sanguínea relacionada a CVC	7 (20,0)	2 (9,5)	2,375 (0,444 – 12,692)	0,459
Infecção de corrente sanguínea não relacionada a CVC	5 (14,3)	4 (19,0)	0,708 (0,167 – 2,999)	0,715
Infecção de sítio cirúrgico	3 (8,6)	2 (9,5)	0,891 (0,136 – 5,820)	1,000
Pneumonia	4 (11,42)	0	1,677 (1,341 – 2,098)	0,286

DRC: doença renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DM: diabetes melitus; CVC: cateter venoso central; VM: ventilação mecânica; SSVD: sonda vesical de demora; SNE: sonda nasoentérica; SNG: sonda nasogástrica; ATM: antimicrobiano; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

5.4 PFGE

Foi realizada análise de similaridade genética por *PFGE*, com construção de dendrograma (Figura 8), a partir de 20 isolados de *S. maltophilia*, identificados em 17 pacientes, a partir do ano de 2012. A relação dos 17 pacientes encontra-se na Tabela 6.

Foram identificados 17 perfis genéticos diferentes, com 3 pares com similaridade genética de 100% (clones):

- Isolados 5943 e 6038: correspondem aos Pacientes I e II respectivamente, que estiveram internados na UTI Clínica no mesmo período. As amostras foram coletadas com diferença de 3 dias, e apresentaram 100% de similaridade genética.
- Isolados 13079 e 13080: 2 isolados do mesmo paciente (Paciente III), coletados no mesmo dia.
- Isolados 6270 e 6284: 2 isolados do mesmo paciente (Paciente VI), coletados em dias consecutivos. Outra amostra deste paciente foi coletada após 1 mês, com isolamento de cepa (7718) com similaridade de apenas 69,6%.

Os pacientes VII e XII estiveram internados na UTI Clínica e coletaram secreção traqueal no mesmo dia, com isolamento de duas *S. maltophilia* distintas, com similaridade genética de apenas 43,8%.

As cepas dos 9 pacientes pertencentes ao surto de infecção por *S. maltophilia*, identificados no bimestre Maio e Junho de 2013, foram incluídas na análise de similaridade genética e no dendrograma. Os setores e o período de internação de cada um dos 9 pacientes estão relatados a seguir:

- Paciente I: admitido na Clínica Cirúrgica em 18/04/13. Transferido para UTI Clínica em 22/04/13, até 03/05/13. Transferido para Clínica Cirúrgica em 03/05/13, até 10/06/13 (alta).
- Paciente II: admitido no Pronto Socorro Adulto em 24/04/13. Transferido para UTI Clínica em 28/04/13, até 07/05/13 (óbito).
- Paciente VI: admitido na UTI Neonatal desde o nascimento, em 13/02/13, até o óbito em 04/07/13.

- Paciente IV: admitido na Clínica Cirúrgica em 21/04/13. Transferido para UTI Cirúrgica em 31/05/13, até 07/06/13. Transferido para UTI Clínica em 07/06/13, até 18/06/13 (óbito).
- Paciente IX: Admitido no Pronto Socorro Adulto em 03/06/13. Transferido para UTI Clínica em 05/06/13, até 24/06/13. Transferido para Clínica Cirúrgica em 24/06/13, até 27/06/13 (alta).
- Paciente X: Admitido na Pediatria em 03/06/13, até 27/06/13 (alta).
- Paciente XI: Admitido na Clínica Cirúrgica em 23/05/13, até 17/06/13. Transferido para UTI Clínica em 17/06/13, até 30/06/13. Transferido para Clínica Cirúrgica em 30/06/13, até 07/07/13 (óbito).
- Paciente XIV: Admitido na UTI Cirúrgica em 06/06/13, até 03/10/13. Transferido para Clínica Cirúrgica em 03/10/13, até 18/11/13 (alta).
- Paciente XV: Admissão na UTI Clínica em 17/06/13, até 23/06/13 (óbito).

Os Pacientes IV (cepa 7361), IX (cepa 7929), XI (cepa 8105) e XV (cepa 8165) estiveram internados na UTI Clínica no mesmo período, e não apresentaram similaridade genética entre suas cepas. Pacientes IX e XI apresentaram 68,6% de similaridade.

Pacientes IV (cepa 7361) e XIV (cepa 8212) compartilharam a UTI Cirúrgica por 1 dia. Suas cepas não heterogêneas (42,8% similaridade).

Pacientes I (cepa 5943) e XI (cepa 8105) estiveram internados na Clínica Cirúrgica no mesmo período (43,8% similaridade).

Os 9 pacientes tiveram o isolamento de *S. maltophilia* nas 3 UTI, além da Pediatria e da Clínica Cirúrgica. Contudo, a similaridade genética ocorreu apenas nos pacientes I e II (clones). A relação de similaridade genética entre as 9 cepas foi de 42,8%. Não foi identificada uma cepa epidêmica neste estudo.

Nenhum *cluster* foi identificado nesta análise. A maior similaridade encontrada, excluindo-se os 3 pares de clones, foi de 73,7%, entre os Pacientes IX e X. Esses 2 pacientes estiveram internados no mesmo período, porém em clínicas de internação distintas: o Paciente IX foi admitido na Clínica Cirúrgica dia 03/06/13, foi transferido para UTI Clínica dia 05/06/13, onde permaneceu até dia 24/06/13, retornando para Clínica Cirúrgica, enquanto que o Paciente X esteve internado apenas na Pediatria. Não houve cruzamento dos pacientes em áreas de internação do HC/UFG.

Excluindo os 3 pares de clones, houve grande variabilidade genômica entre os isolados deste estudo.

Figura 8 – Dendrograma de 20 cepas de *S. maltophilia* isoladas de 17 pacientes. A numeração na coluna à direita se refere ao número da cepa.

Dice (Opt:0.70%) (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]

Claudia Steno

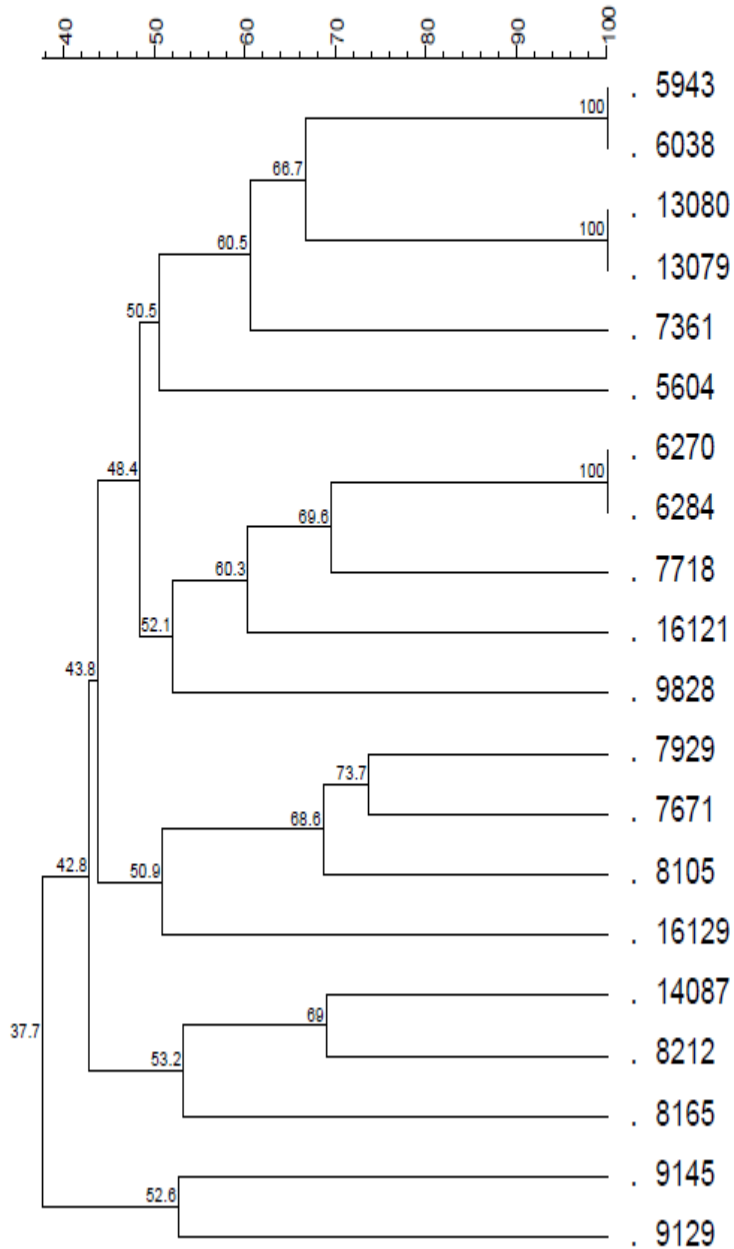


Tabela 6 – Relação dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* cujos isolados foram analisados quanto à similaridade genética por *PFGE*. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

Paciente	Isolado	Data do isolamento	Amostra	Origem (período de internação na clínica de origem)	Sítio de infecção	Especialidade	Comentários
Paciente I	5943	03/05/13	Ponta de cateter	UTI Clínica (22/04/13 a 03/05/13)	Infecção de corrente sanguínea relacionada a CVC	Cirurgia do Aparelho Digestivo	Pacientes I e II estiveram internados na UTI Clínica no mesmo período. Apresentaram 100% de similaridade genética (clone).
Paciente II	6038	06/05/13	Secreção traqueal	UTI Clínica (28/04/13 a 07/05/13)	PAVM	Hematologia	
Paciente III	13080	19/10/12	Urina	UTI Cirúrgica (28/09/12 a 22/10/12)	Sepse de foco urinário	Urologia	Dois isolados do mesmo paciente, coletados no mesmo dia, clones.
	13079	19/10/12	Sangue	UTI Cirúrgica (31/05/13 a 07/06/13)			
Paciente IV	7361	05/06/13	Sangue	UTI Cirúrgica (31/05/13 a 07/06/13)	Infecção de corrente sanguínea não relacionada a CVC	Urologia	
Paciente V	5604	26/04/13	Swab nasal	UTI Cirúrgica (28/03/13 a 30/04/13)	Infecção de corrente sanguínea não relacionada a CVC	Cirurgia torácica	
Paciente VI	6270	09/05/13	Secreção traqueal	UTI Neonatal (13/02/13 a 04/07/13)	PAVM	Neonatologia	Dois isolados do mesmo paciente, coletados em dias consecutivos, clones. Outra amostra foi coletada após 1 mês, com isolamento de cepa com similaridade de apenas 69,6%.
	6284	10/05/13	Secreção traqueal				
	7718	12/06/13	Secreção traqueal				
Paciente VII	16121	04/11/12	Secreção respiratória	UTI Clínica (20/10/12 a 04/11/12)	PAVM		Vide comentário do paciente XII.

Tabela 6 – Relação dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* cujos isolados foram analisados quanto à similaridade genética por *PFGE*. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

Paciente	Isolado	Data do isolamento	Amostra	Origem (período de internação na clínica de origem)	Sítio de infecção	Especialidade	Comentários
Paciente VIII	9828	28/07/12	Secreção respiratória	Clínica Tropical (18/07/12 a 28/08/12)	Pneumonia	Cirurgia Geral	Paciente esteve internado na UTI Clínica no período de 11 a 18/07/12, de onde foi transferido para a Clínica Tropical. Vide comentário pacientes XVI e XVII.
Paciente IX	7929	17/06/13	Secreção respiratória	UTI Clínica (05/06/13 a 24/06/13)	PAVM	Cirurgia torácica	
Paciente X	7671	11/06/13	Secreção peritoneal	Pediatria (03/06/13 a 27/06/13)	Infecção de sítio cirúrgico	Pediatria	
Paciente XI	8105	17/06/13	Secreção respiratória	Clínica Cirúrgica (23/05/13 a 17/06/13)	Pneumonia	Cirurgia Vascular	
Paciente XII	16129	04/11/12	Secreção respiratória	UTI Clínica (01/11/12 a 07/11/12)	PAVM	Medicina Interna	Dois pacientes (pacientes VII e XII) internados na mesma unidade (UTI Clínica) coletaram secreção traqueal no mesmo dia, com isolado de duas <i>S. maltophilia</i> distintas, com similaridade genética de apenas 43,8%.
Paciente XIII	14087	12/11/12	Secreção respiratória	UTI Clínica (06/11/12 a 15/11/12)	PAVM	Pneumologia	
Paciente XIV	8212	21/06/13	Secreção peritoneal	UTI Cirúrgica (06/06/13 a 18/11/13)	Infecção de sítio cirúrgico	Proctologia	

Tabela 6 – Relação dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* cujos isolados foram analisados quanto à similaridade genética por *PFGE*. HC/UFG, ano 2010 a julho de 2013

Paciente	Isolado	Data do isolamento	Amostra	Origem (período de internação na clínica de origem)	Sítio de infecção	Especialidade	Comentários
Paciente XV	8165	19/06/13	Secreção respiratória	UTI Clínica (17/06/13 a 23/06/13)	Pneumonia	Oncologia clínica	
Paciente XVI	9145	09/07/12	Secreção respiratória	UTI Clínica (04/07/12 a 09/07/12)	Pneumonia	Hematologia	Os pacientes VIII e XVI e XVII estiveram internados no HC/UFG no mesmo período. Os pacientes VIII e XVI estiveram internados na UTI Clínica, porém não no mesmo período, e o isolamento de <i>S. maltophilia</i> do paciente VIII ocorreu na Clínica Tropical. Os isolados dos pacientes XVI e XVII apresentam similaridade de apenas 52,6%, e são distintos do isolado do paciente VIII.
Paciente XVII	9129	07/07/12	Escarro	Clínica Médica (15/06/12 a 18/07/12)	Pneumonia	Pneumologia	

UTI: unidade de terapia intensiva; CVC: cateter venoso central; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

6 DISCUSSÃO

Stenotrophomonas maltophilia tem se destacado no cenário de infecções relacionadas à assistência à saúde, podendo ser considerado o terceiro Gram negativo não fermentador de maior importância (NYC e MATEJKOVÁ, 2010).

O ano de 2010 apresentou 2,4% de isolamento de *S. maltophilia* dentre as culturas positivas no laboratório do HC/UFG. Esse dado é semelhante ao encontrado no estudo de Johani, Al et al., (2010) em UTI na Arábia Saudita, onde *S. maltophilia* correspondeu a 2,7% de todos os resultados de culturas. O ano de 2010 foi destaque na incidência de casos de infecção por *S. maltophilia*, concentrando grande número de casos, e concentrando os únicos isolados com resistência ao SMX/TMP encontrados no HC/UFG. Nos anos seguintes todas as amostras foram sensíveis ao SMX/TMP, e foi encontrado perfil de sensibilidade intermediário (2%) e resistente (2%) a levofloxacina.

Resistência ao principal antimicrobiano para tratamento de infecções por *S. maltophilia* ocorreu em 7,0% dos isolados, de 3 (5,4%) pacientes. A letalidade relacionada à infecção por *S. maltophilia* nesses pacientes foi de 100%. Infecção por *S. maltophilia* resistente a SMX/TMP foi considerada como fator de risco para letalidade por Tan et al., (2008). Em estudo de 45 episódios de bacteremia a resistência foi próxima a 20% (FRIEDMAN et al., 2002); em estudo conduzido por Toroa, Del et al., (2006) foi encontrada resistência a SMX/TMP em apenas 1 (2,2%) isolado dentre 45; estudo nas UTI da Alemanha detectou 10,3% de resistência a este antimicrobiano (MEYER et al., 2006); em estudo realizado no maior hospital terciário da Malásia, de 64 isolados, apenas 1 (1,5%) apresentou resistência a SMX/TMP (NEELA et al., 2012); estudo de 102 pacientes com bacteremia, a resistência foi de 2,9% (GARAZI et al., 2012), em hospital universitário na Arábia Saudita, foi encontrada resistência ao SMX/TMP em 9,45% de 222 isolados clínicos de *S. maltophilia* (NAEEM, ABSAR e SOMILY, 2012), e em isolados de 11 hospitais da Coreia a resistência foi de 4% (CHUNG et al., 2013). Em estudo que determinou a sensibilidade antimicrobiana de 1586 isolados de *S. maltophilia* de diversos centros médicos no mundo, encontrou resistência global de 4,0% ao SMX/TMP e resistência na América Latina de 4,5% (FARRELL, SADER e JONES, 2010). Alguns estudos não identificaram resistência ao SMX/TMP (KWA et al., 2008; MORRISON, HOFFMANN e WENZEL, 1986).

A resistência da *S. maltophilia* à principal droga para seu tratamento é uma realidade mundial, e é variável nas diversas regiões. No Brasil, os dados de resistência a SMX/TMP são escassos, com apenas 4 estudos, todos da região Sudeste: 70 cepas de *S. maltophilia* foram identificados no Hospital Sírio Libanês, com resistência a SMX/TMP de 1,4% (NICODEMO et al., 2004); em isolados de 7 hospitais do Rio de Janeiro, 100% das cepas foram sensíveis ao SMX/TMP (TRAVASSOS et al., 2004); em 126 cepas de *S. maltophilia* isoladas no Hospital das Clínicas de São Paulo em 2007, a resistência a SMX/TMP e a levofloxacina foi de 1,6% e 2,4% respectivamente (RODRIGUES, GIOIA e ROSSI, 2011); 13 cepas de *S. maltophilia* provenientes de 2 Hospitais Universitários do Sudeste brasileiro foram estudadas, com resistência a SMX/TMP em 2 (15,4%), e resistência a levofloxacina em 2 (15,4%) (GRACIA-PAEZ et al., 2013). Esse perfil de resistência já é realidade no HC/UFG e deve ser continuamente monitorada nos isolados de *S. maltophilia*

O perfil intermediário e a resistência ao levofloxacina ocorreram em apenas 1 (2%) caso cada. Farrell, Sader e Jones, (2010) descreveram resistência a levofloxacina na América Latina de 3,8%, na Coreia a resistência foi de 36% (CHUNG et al., 2013). No Brasil apenas 2 estudos trazem dados de resistência a levofloxacina, com relatos de 2,4% (RODRIGUES, GIOIA e ROSSI, 2011) e de 15,4% (GRACIA-PAEZ et al., 2013). A não testagem de todos os antimicrobianos recomendados pelo *CLSI*, passíveis de serem utilizados para tratamento de infecções por *S. maltophilia*, é uma crítica que se faz a este estudo. A testagem de outras drogas também relatadas como opções terapêuticas, como ceftazidima, ticarcilina-clavulanato e tigeciclina, devem ser instituídas no HC/UFG, a fim de aumentar as opções terapêuticas para os pacientes com infecção por *S. maltophilia*.

Os pacientes com infecção por *S. maltophilia* pertenceram a todas as idades (zero a 83 anos). As comorbidades mais frequentes foram neoplasias (sólida e hematológica responsáveis por 46,4% dos pacientes) e doenças crônicas. Tal realidade é compatível com o relatado na literatura, de acometimento de pacientes com doenças pré-existent (FRIEDMAN et al., 2002; LIVERMORE et al., 2008; NSEIR et al., 2006; SAFDAR e ROLSTON, 2007; TOROA, DEL et al., 2006; TSENG et al., 2009). Neste estudo a presença de comorbidade não se relacionou à letalidade por infecção por *S. maltophilia*. Alguns estudos citam a presença de neoplasia onco-hematológica e a condição clínica inicial do paciente como fatores de risco para letalidade por *S.*

maltophilia (PAEZ e COSTA, 2008b; TSENG et al., 2009). Nos estudos realizados no Brasil, não há correlação entre as comorbidades e o risco para letalidade.

As UTI concentraram grande parte dos casos de *S. maltophilia*, totalizando 34 (60,7%) casos nas 3 UTI, de maneira similar ao que ocorre com outros bacilos Gram negativos não fermentadores (JOHANI, et al., 2010; JONES, 2010; WEBER et al., 2007). Neste estudo, internação em UTI esteve relacionada à letalidade, com $p=0,034$ [OR 3,333 IC (95%) 1,073 – 10,355], corroborando os dados da literatura, que afirmam que hospitalização em UTI é fator de risco para letalidade por *S. maltophilia* (KWA et al., 2008; NSEIR et al., 2006; TSENG et al., 2009). No Brasil, Paez et al., (2008) também encontraram maior frequência de casos de infecção de corrente sanguínea na UTI (90%). A clínica médica também se destacou nesse cenário, visto que é o setor de internação de pacientes com neoplasias hematológicas e doenças clínicas crônicas. Outras unidades de saúde de Goiás também participaram com 2 casos de *S. maltophilia*: 1 grande hospital de referência da capital (HMI), e 1 hospital não identificado da cidade de Anápolis. Isso reflete a presença e circulação da *S. maltophilia* nas outras unidades de saúde do estado.

O espécime clínico com identificação mais frequente de *S. maltophilia* neste estudo foi secreção respiratória (44%), resultado semelhante ao encontrado em outros estudos, com 49% (ALMEIDA et al., 2007), e 39,1% (NEELA et al., 2012).

A apresentação clínica da infecção por *S. maltophilia* inclui sinais e sintomas inespecíficos de infecção, com febre, alterações no leucograma, choque e insuficiência renal. Neste estudo a presença de choque [$p=0,002$, OR 6,133 IC (95%) 1,805 – 20,835] e de insuficiência renal aguda [$p=0,012$, OR 5,047 IC (95%) 1,409 – 18,082] associou-se com letalidade por infecção por *S. maltophilia*. Alguns estudos citam a presença de choque (GARAZI et al., 2012; PAEZ e COSTA, 2008b; TAN et al., 2008) e disfunção renal (TSENG et al., 2009) como fatores de risco independentes para a letalidade intrahospitalar. Tan et al. (2008) também encontrou associação entre o número de disfunções orgânicas com letalidade ($p<0,05$). Insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória também foram identificadas como fatores de risco independentes para letalidade (NSEIR et al., 2006), bem como sepse grave (DEMIRASLAN et al., 2013). Neste estudo neutropenia não se relacionou com letalidade, apesar de ser relatada como fator de risco na literatura (GARAZI et al., 2012).

A presença de dispositivos invasivos encontrados neste estudo também seguiu o relatado pela literatura, estando presente em 83,9% dos pacientes. CVC e VM foram os mais prevalentes, acompanhando as apresentações mais prevalentes de infecção: infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter e pneumonia associada a ventilação mecânica. Neste estudo a presença de dispositivo invasivo [$p=0,066$, OR 4,267 IC (95%) 0,937 – 19,421] apresentou tendência em associação com a letalidade por *S. maltophilia*. Uma avaliação com maior número de pacientes pode trazer essa característica como significativa. O uso de VM, de SVD e de SNE ou SNG associaram-se com letalidade neste estudo, com $p= 0,034$, $p=0,002$ e $p=0,015$ respectivamente. O uso desses dispositivos ocorre com maior frequência em UTI, e reflete maior gravidade dos pacientes. Procedimentos invasivos foram implicados como fatores de risco para infecção por *S. maltophilia* (MUTLU et al., 2011). A presença de CVC e de VM é citada como fator de risco para letalidade (TOROA, DEL et al., 2006). A falha na retirada do CVC também foi implicada como fator para letalidade em bacteremias (FRIEDMAN et al., 2002). O uso de dispositivos invasivos deve ser pelo menor tempo possível. Uma política de retirada de dispositivos invasivos assim que os mesmos não tragam mais benefícios minimizaria o risco para o paciente.

O uso prévio de antimicrobianos é relatado na literatura como fator de risco para colonização ou infecção por *S. maltophilia* (FRIEDMAN et al., 2002). Neste estudo 94,6% dos pacientes realizaram tratamento antimicrobiano de amplo espectro antes do isolamento da *S. maltophilia*, sem relação com a letalidade. O meropenem foi o ATB mais utilizado. Nseir et al. (2006) relatou importante relação entre o tratamento com antimicrobianos e letalidade por *S. maltophilia* ($p<0,003$, OR 3,8 IC 95% 1,5 - 10), e o uso de cefalosporina de amplo espectro também implicou em risco de óbito. O uso prévio de carbapenêmicos também esteve associado ao óbito (GARAZI et al., 2012). O uso de ATB exerce pressão de seleção na flora bacteriana, com seleção de bactérias com resistência cada vez maior e com menor arsenal terapêutico disponível, contudo, a relação entre a densidade de uso de β lactâmicos e a incidência de infecção por *S. maltophilia* é controversa (PAEZ et al., 2008). Uma política de uso racional e restrito de antimicrobianos deve ser instituída, a fim de otimizar a indicação e o tempo de uso dos antimicrobianos.

As infecções relacionadas a dispositivos invasivos foram as mais frequentes: 24 PAVM, 9 infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter vascular, e 2 infecções

do trato urinário relacionadas a cateter urinário, totalizando 35 (61,4%) infecções. Apesar da *S. maltophilia* ter baixa virulência (BROOKE, 2012; LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009) esse dado reflete a grande capacidade dessa bactéria de colonizar dispositivos, fluidos, artigos médicos e o epitélio do trato respiratório (BROOKE, 2012). Pneumonia e infecção de corrente sanguínea são as infecções com maior letalidade associada, e as infecções mais estudadas (LOONEY, NARITA e MÜHLEMANN, 2009; TOROA, DEL et al., 2006).

Apenas 38 (67,9%) pacientes realizaram tratamento específico para *S. maltophilia*. Dezesete pacientes faleceram em decorrência da infecção por *S. maltophilia* antes do resultado da cultura, e 1 paciente faleceu por causa não infecciosa antes do resultado da cultura. Dezoito (32,1%) pacientes perderam a oportunidade de tratamento e de sobrevivência por essa infecção tratável. O longo tempo entre a coleta do material para cultura e o resultado do exame (de 2 a 5 dias), e a ausência de um protocolo de tratamento empírico para *S. maltophilia* podem ter contribuído para essas oportunidades perdidas de tratamento. A presença de microbiologista em todos os dias da semana, e em todos os períodos, associado a novas técnicas mais ágeis de identificação bacteriana minimizariam esse problema. O alvo do serviço deve ser o tempo mínimo entre a coleta de material para cultura e o resultado microbiológico do exame, para que o paciente receba a terapia ideal o mais rápido possível. O tratamento mais utilizado foi SMX/TMP, seguido pelo uso do levofloxacino.

A letalidade atribuída à infecção por *S. maltophilia* neste estudo foi de 62,5% (35 pacientes). Nos diversos estudos a letalidade atribuída à infecção por *S. maltophilia* é variável: desde 13% (TOROA, DEL et al., 2006), até 70% (NSEIR et al., 2006). Um estudo de revisão sobre letalidade por *S. maltophilia* relatou letalidade atribuída à infecção por essa bactéria variando de 24% a 58% (PAEZ e COSTA, 2008b). Tan et al. (2008) encontrou letalidade de 85,7% em pacientes infectados por *S. maltophilia* resistente a SMX/TMP. A letalidade por infecção por *S. maltophilia*, independente do perfil de resistência, encontrada no presente estudo é uma das maiores já relatadas, inferior apenas ao relatado por Nseir et al (2006), com 70%. O atraso no início do tratamento específico, e a não padronização da dose do SMX/TMP podem ter contribuído para a alta letalidade deste estudo. Uma coorte descritiva de pacientes adultos infectados por *Acinetobacter baumannii*, também Gram negativo não fermentador, que incluiu as 2 UTI Adulto (Clínica e Cirúrgica) do HC/UFG, também

encontrou alta letalidade relacionada à infecção por *A. baumannii*, com letalidade global observada de 67,2%. A letalidade nas UTI Clínica e Cirúrgica por aquele agente foi de 88,9% e 54,5% respectivamente (GODOY, 2012).

No presente estudo, foram identificados 17 perfis genéticos diferentes em 20 isolados de *S. maltophilia*. Três clones, cada um com 2 isolados, foram identificados, sendo apenas 1 clone (2 cepas) de pacientes diferentes, que estiveram internados no mesmo período e na mesma unidade de internação (UTI Clínica), sugerindo transmissão cruzada dentro da unidade pelas mãos dos profissionais de saúde. Os outros 2 clones (com 2 cepas cada), corresponderam a 2 isolados de um mesmo paciente. Um desses pacientes apresentou outra amostra com positividade para *S. maltophilia*, coletada depois de 1 mês dos clones. Esse terceiro isolado de um mesmo paciente apresentou similaridade de apenas 69,6% aos isolados anteriores, sugerindo que a *S. maltophilia* tem alta capacidade de colonizar dispositivos, mantendo-se no ambiente, e sugerindo também alta variação genética da *S. maltophilia*.

Dois isolados de 2 pacientes apresentaram similaridade de 73,7%. O 2 pacientes estiveram internados no HC/UFG no mesmo período, porém em clínicas de internação distintas. Não houve cruzamento desses pacientes nas áreas de internação do HC/UFG. Contudo, não é possível avaliar se houve cruzamento nas áreas sociais, áreas comuns ou áreas de exames diagnósticos dentro do hospital.

Os 9 pacientes envolvidos no surto de infecção por *S. maltophilia* durante o bimestre Maio e Junho de 2013 levaram ao isolamento de 11 cepas, determinando 9 perfis genotípicos distintos. A alta variabilidade genética dessas cepas sugere que existem múltiplos focos de *S. maltophilia* no HC/UFG, e que múltiplas vias de aquisição da *S. maltophilia* são mais comuns do que a transmissão cruzada. Por se tratar de uma bactéria que habita o meio ambiente, coloniza dispositivos e tem alta capacidade de adesão a superfícies e de formação de biofilmes, podemos considerar também que existe cruzamento dessa bactéria por fonte comum: água, profissional de saúde, processamento de material ou alimentos (lavanderia, Central de Material e Esterilização, nutrição) (BROOKE, 2014), com adaptação de cada cepa em cada ambiente do hospital, determinando vários padrões genéticos.

A grande variabilidade genética dos isolados deste estudo está de acordo com os dados da literatura:

Em um hospital universitário de Madri, Espanha, 139 cepas de *S. maltophilia* determinaram 99 padrões genotípicos, revelando alta diversidade genética apesar da origem de um único hospital, o que pode ser relacionado a distribuição ambiental (VALDEZATE e VINDEL, 2004).

Dezessete isolados de *S. maltophilia* resistentes a SMX/TMP em Taiwan determinaram 16 perfis genéticos, com alta heterogeneidade genotípica, indicando a natureza policlonal (TAN et al., 2008).

Na Malásia, 63 isolados determinaram 59 padrões distintos de *S. maltophilia*. Isolados do mesmo paciente, coletados no mesmo tipo de espécime clínico, ou em datas diferentes, foram diferentes geneticamente, implicando em mais de uma cepa em uma infecção; ao passo que clones foram coletados de pacientes diferentes, em diferentes áreas de internação (NEELA et al., 2012).

No Brasil, 33 diferentes perfis foram identificados a partir de 39 cepas de *S. maltophilia* de 7 hospitais do Rio de Janeiro, RJ (TRAVASSOS et al., 2004); e em 86 isolados de hospitais de São Paulo e de São José do Rio Preto, SP, foi identificado apenas 1 clone envolvendo 2 cepas, e os outros isolados variaram a similaridade em 20 a 85%, confirmando a variabilidade genômica (ALMEIDA et al., 2007). Surto no Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, envolvendo 32 pacientes oncológicos com bacteremia por *Pseudomonas putida*, com 9 pacientes também infectados por *S. maltophilia*, identificou que os isolados de *S. maltophilia* eram idênticos, sugerindo origem de fonte comum (que não foi identificada neste estudo) nesse caso de surto (SOUZA DIAS et al., 2008).

Esse é o primeiro estudo das características implicadas na infecção por *S. maltophilia* na região Centro-Oeste, e fora da região Sudeste do Brasil.

As limitações deste estudo devem ser consideradas para interpretação de seus resultados. Primeiramente, a coleta de dados ocorreu em um único hospital. Por isso não podemos aplicar nossas conclusões a outras instituições de saúde. A análise molecular não foi realizada em todos os casos, apenas a partir de 2012. O perfil de sensibilidade antimicrobiana foi restrito a pouco antibióticos. A transmissão de contato de paciente com paciente não pôde ser determinada.

No contexto de infecção relacionada à assistência à saúde a *S. maltophilia* apresenta relevância devido a alta variabilidade genética, alta letalidade de suas infecções, associado ao número limitado de opções terapêuticas. Portanto, pesquisas são necessárias para compreender o comportamento desta bactéria e suas infecções, e para

corroborar com os resultados deste estudo. No Brasil, outras regiões além da região Sudeste, devem se interessar em conhecer o perfil de pacientes infectados por *S. maltophilia*, o perfil de resistência aos ATB e o papel dessa infecção no contexto hospitalar.

7 CONCLUSÕES

- Os pacientes do gênero masculino foram maioria dentre os pacientes com infecção por *S. maltophilia*.
- As UTIs Clínica e Cirúrgica concentraram o maior número de casos, devendo concentrar e otimizar as medidas de prevenção de infecção relacionada a assistência à saúde.
- As comorbidades mais encontradas foram neoplasias sólida e hematológica e o histórico de cirurgias. Não houve relação entre a presença de comorbidade e a letalidade nos casos de infecção por *S. maltophilia*.
- Os espécimes clínicos que apresentaram maior isolamento de *S. maltophilia* foram secreção respiratória e sangue.
- Febre e leucocitose ou leucopenia foram as manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentes, mas não se associaram ao óbito por infecção por *S. maltophilia*. Choque e insuficiência renal aguda estiveram associados à letalidade por *S. maltophilia*.
- A maioria dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* fez uso de algum dispositivo invasivo, sendo o CVC o mais utilizado. A presença de VM, SVD e SNE ou SNG associou-se à letalidade por infecção por *S. maltophilia*. A necessidade dos dispositivos invasivos deve ser reavaliada diariamente, com retirada dos mesmos o mais precocemente possível.
- A maioria dos pacientes com infecção por *S. maltophilia* fez uso de antimicrobianos de amplo espectro. Política de uso racional de antimicrobianos deve ser rigorosa.
- A presença de *S. maltophilia* resistente ao SMX/TMP é uma realidade no HC/UFG, e sua presença e seu perfil de resistência devem ser monitorados.
- A letalidade relacionada à infecção por *S. maltophilia* foi elevada.
- Houve alta diversidade genética dos isolados de *S. maltophilia*.

- Este estudo é inédito, sendo o primeiro estudo que envolve infecção por *S. maltophilia* e seus fatores associados no Centro-Oeste brasileiro.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos resultados obtidos neste estudo, juntamente com as variáveis associadas à infecção e à letalidade por *S. maltophilia* relacionadas na literatura, elaborou-se uma sugestão de tratamento empírico para pacientes internados no HC/UFG.

Pacientes sob risco:

- Pacientes com internação prolongada, com internação em UTI, que apresentem neoplasia onco-hematológica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (BROOKE, 2012; METAN et al., 2006; MUTLU et al., 2011; NSEIR et al., 2006); pacientes em quimioterapia que apresentem neutropenia (SAFDAR e ROLSTON, 2007); uso prévio de ATB, principalmente carbapenêmicos (METAN et al., 2006).

Situações de risco:

- Internação em UTI (BROOKE, 2012; KWA et al., 2008; NAEEM, ABSAR e SOMILY, 2012; TSENG et al., 2009).
- Presença de dispositivos invasivos, principalmente ventilação mecânica, sonda vesical de demora e sonda nasoentérica (dados deste estudo).
- Presença de choque e insuficiência renal aguda (dados deste estudo, PAEZ e COSTA, 2008a; TAN et al., 2008).

Para os pacientes sob risco e apresentando as situações de risco acima, associados a sinais e sintomas de infecção, sugere-se:

- Início de tratamento empírico para infecção por *S. maltophilia*. A escolha terapêutica deve se concentrar entre o uso de SMX/TMP ou levofloxacina. Em caso de uso de SMX/TMP, a dose utilizada deve ser alta, semelhante ao que é realizado para tratamento de *Pneumocystis jiroveci*, com 15 a 20 mg/Kg/dia do componente Trimetoprim, dividido em 3 a 4 vezes ao dia (RODRIGUES, GIOIA e ROSSI, 2011; RYAN, DERSCH-MILLS e CLARK, 2013);
- Coleta de hemocultura, além de culturas de sítios suspeitos de infecção;

- Avaliação diária da necessidade de uso de dispositivos invasivos, com retirada dos mesmos o mais precoce possível. Em caso de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter vascular sugere-se a retirada do CVC (FRIEDMAN et al., 2002).

9 REFERÊNCIAS

ABDULHAK, A. A. BIN et al. Stenotrophomonas maltophilia infections of intact skin: a systematic review of the literature. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, v. 63, n. 3, p. 330–3, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.11.003, 2009.

ADAMEK, M. et al. Genotyping of environmental and clinical Stenotrophomonas maltophilia isolates and their pathogenic potential. *PloS one*, v. 6, n. 11, p. e27615, doi:10.1371/journal.pone.0027615, 2011.

AKTUERK, D.;; LUTZ, M. e LUCKRAZ, H. Images in emergency medicine. An unusual swelling at the pacemaker pocket site. Pacemaker pocket infection caused by Stenotrophomonas maltophilia. *Annals of emergency medicine*, v. 63, n. 4, p. 391, 403, doi:10.1016/j.annemergmed.2013.07.508, 2014.

ALCAINE, S. D. et al. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Diversity of Human. *Foodborne Pathogens and disease*, v. 7, n. 6, 2010.

ALMEIDA, M. T. G. et al. Genetic relatedness among clinical strains of Stenotrophomonas maltophilia in tertiary care hospital settings in São Paulo State, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 38, p. 278–284, 2007.

ALONSO, A. e MARTINEZ, J. L. Expression of multidrug efflux pump SmeDEF by clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 45, n. 6, p. 1879–81, doi:10.1128/AAC.45.6.1879-1881.2001, 2001.

ANAISSE, E. J.;; PENZAK, S. R. e DIGNANI, M. C. The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action. *Archives of internal medicine*, v. 162, n. 13, p. 1483–92, doi:10.1001/archinte.162.13.1483, 2002.

ANVISA. *Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática I*. . [S.l: s.n.], 2013a.

ANVISA. *Crítérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde*. . [S.l: s.n.], 2013b.

ASAAD, A. M.;; AL-AYED, M. S. Z. e QURESHI, M. A. Emergence of unusual nonfermenting Gram-negative nosocomial pathogens in a Saudi hospital. *Japanese journal of infectious diseases*, v. 66, n. 6, p. 507–11, doi:10.7883/yoken.66.507, 2013.

ASHOUR, H. M. e EL-SHARIF, A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. *Journal of translational medicine*, v. 7, p. 14, doi:10.1186/1479-5876-7-14, 2009.

AVISON, M. B. A TEM-2 beta-lactamase encoded on an active Tn1-like transposon in the genome of a clinical isolate of Stenotrophomonas maltophilia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 46, n. 6, p. 879–884, doi:10.1093/jac/46.6.879, 2000.

AVISON, M. B. Differential regulation of L1 and L2 beta-lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 49, n. 2, p. 387–389, doi:10.1093/jac/49.2.387, 2002.

BEHNIA, M. et al. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis. *BMC research notes*, v. 7, n. 1, p. 232, doi:10.1186/1756-0500-7-232, 2014.

BROOKE, J. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical microbiology reviews*, v. 25, n. 1, p. 2–41, doi:10.1128/CMR.00019-11, 2012.

BROOKE, J. S. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert review of anti-infective therapy*, v. 12, n. 1, p. 1–4, doi:10.1586/14787210.2014.864553, 2014.

CERVIA, J. S.; ORTOLANO, G. A. e CANONICA, F. P. Hospital tap water as a source of *Stenotrophomonas maltophilia* infection. *Clinical infectious diseases*, v. 46, n. 9, p. 1485–7, doi:10.1086/587180, 2008.

CHANG, J. S. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis following cataract surgery: clinical and microbiological results. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, v. 7, p. 771–7, doi:10.2147/OPHTH.S39608, 2013.

CHANG, Y.-T. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection: comparison between community-onset and hospital-acquired infections. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, v. 47, n. 1, p. 28–35, doi:10.1016/j.jmii.2012.08.014, 2014.

CHAWLA, K.; VISHWANATH, S. e MUNIM, F. C. Nonfermenting Gram-negative Bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Spp. Causing Respiratory Tract Infections in a Tertiary Care Center. *Journal of global infectious diseases*, v. 5, n. 4, p. 144–8, doi:10.4103/0974-777X.121996, 2013.

CHO, H. H. et al. Expression of Sme efflux pumps and multilocus sequence typing in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Annals of laboratory medicine*, v. 32, n. 1, p. 38–43, doi:10.3343/alm.2012.32.1.38, 2012.

CHUNG, H.-S. et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates. *Journal of Korean medical science*, v. 28, n. 1, p. 62–6, doi:10.3346/jkms.2013.28.1.62, 2013.

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement*. . Wayne, PA: [s.n.], 2012.

DAS, T. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* endogenous endophthalmitis: clinical presentation, sensitivity spectrum and management. *Journal of medical microbiology*, v. 58, n. Pt 6, p. 837–8, doi:10.1099/jmm.0.009431-0, 2009.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*, v. 41, n. 2, p. 580–637, doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af, 2013.

DEMIRASLAN, H. et al. Risk factors influencing mortality related to *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematology-oncology patients. *International journal of hematology*, v. 97, n. 3, p. 414–20, doi:10.1007/s12185-013-1296-x, 2013.

FALAGAS, M. E. et al. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, v. 28, n. 7, p. 719–30, doi:10.1007/s10096-009-0709-5, 2009.

FARIÑAS, M. C. e MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. [Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, v. 31, n. 6, p. 402–9, doi:10.1016/j.eimc.2013.03.016, 2013.

FARRELL, D. J.; SADER, H. S. e JONES, R. N. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 54, n. 6, p. 2735–7, doi:10.1128/AAC.01774-09, 2010.

FERRER, M. et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clinical infectious diseases*, v. 50, n. 7, p. 945–52, doi:10.1086/651075, 2010.

FIGUEIRÊDO, P. M. S. et al. Cytotoxic activity of clinical *Stenotrophomonas maltophilia*. *Letters in applied microbiology*, v. 43, n. 4, p. 443–9, doi:10.1111/j.1472-765X.2006.01965.x, 2006.

FIHMAN, V. et al. *Stenotrophomonas maltophilia*--the most worrisome threat among unusual non-fermentative gram-negative bacilli from hospitalized patients: a prospective multicenter study. *The Journal of infection*, v. 64, n. 4, p. 391–8, doi:10.1016/j.jinf.2012.01.001, 2012.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 4, p. 427–31, doi:10.1093/cid/ciq147, 2011.

FRIEDMAN, N. D. et al. Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: An Analysis of 45 Episodes. *Journal of Infection*, v. 45, n. 1, p. 47–53, doi:10.1053/jinf.2002.0978, 2002.

GARAZI, M. et al. Bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a seven-year review. *The Journal of hospital infection*, doi:10.1016/j.jhin.2012.02.008, 2012.

GARCIA, D. de O. et al. Proteases (caseinase and elastase), hemolysins, adhesion and susceptibility to antimicrobials of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates obtained from

- clinical specimens. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 33, n. 2, p. 157–162, doi:10.1590/S1517-83822002000200012, 2002.
- GAUNA, T. T. et al. Bloodstream infection in patients with end-stage renal disease in a teaching hospital in central-western Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. 4, p. 426–32, doi:10.1590/0037-8682-0060-2013, 2013.
- GERMAN, V. et al. Spondylodiscitis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *European journal of internal medicine*, v. 18, n. 6, p. 501–3, doi:10.1016/j.ejim.2007.02.016, 2007.
- GODOY, C. S. D. M. *INFECÇÕES POR Acinetobacter baumannii EM ADULTOS ADMITIDOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (UTIs) DE GOIÂNIA E APARECIDA DE GOIÂNIA*. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2012.
- GORDON, N. C. e WAREHAM, D. W. Novel variants of the Smqnr family of quinolone resistance genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 65, n. 3, p. 483–9, doi:10.1093/jac/dkp476, 2010.
- GRACIA-PAEZ, J. I. et al. Smqnr variants in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 55, n. 6, p. 417–20, doi:10.1590/S0036-46652013000600008, 2013.
- JOHANI, S. M. AL et al. Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*, v. 30, n. 5, p. 364–9, doi:10.4103/0256-4947.67073, 2010.
- JONES, R. N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical infectious diseases*, v. 51 Suppl 1, p. S81–7, doi:10.1086/653053, 2010.
- KASSEL, T. W. K.; RYAN, L. K. L. e LI, A. Computed tomography features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in patients with neutropenic fever: report of two cases. *Multidisciplinary respiratory medicine*, v. 8, n. 1, p. 14, doi:10.1186/2049-6958-8-14, 2013.
- KATAYAMA, T.; TSURUYA, Y. e ISHIKAWA, S. *Stenotrophomonas maltophilia* Endocarditis of Prosthetic Mitral Valve. *Internal Medicine*, v. 49, n. 16, p. 1775–1777, doi:10.2169/internalmedicine.49.3701, 2010.
- KAYA, M. et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World journal of gastroenterology : WJG*, v. 18, n. 27, p. 3585–9, doi:10.3748/wjg.v18.i27.3585, 2012.
- KHAN, I. A. e MEHTA, N. J. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: a systematic review. *Angiology*, v. 53, n. 1, p. 49–55, doi:10.1177/000331970205300107, 2002.

KWA, A. L. H. et al. Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, v. 37, n. 10, p. 826–30, 2008.

LEE, M.-R. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with pleural infections due to *Stenotrophomonas maltophilia* at a medical center in Taiwan, 2004-2012. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, v. 33, n. 7, p. 1143–8, doi:10.1007/s10096-014-2060-8, 2014.

LEE, Y. An evaluation of microbial and chemical contamination sources related to the deterioration of tap water quality in the household water supply system. *International journal of environmental research and public health*, v. 10, n. 9, p. 4143–60, doi:10.3390/ijerph10094143, 2013.

LIU, Y.-M. et al. In vitro susceptibilities of non-Enterobacteriaceae isolates from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region from 2003 to 2010: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *International journal of antimicrobial agents*, v. 40 Suppl, p. S11–7, doi:10.1016/S0924-8579(12)70004-3, 2012.

LIVERMORE, D. M. et al. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 62 Suppl 2, p. ii55–63, doi:10.1093/jac/dkn352, 2008.

LOONEY, W. J.;; NARITA, M. e MÜHLEMANN, K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *The Lancet infectious diseases*, v. 9, n. 5, p. 312–23, doi:10.1016/S1473-3099(09)70083-0, 2009.

MAHENDRADAS, P. et al. Unilateral conjunctival ulcer due to *Stenotrophomonas maltophilia* infection. *Indian journal of ophthalmology*, v. 60, n. 2, p. 134–6, doi:10.4103/0301-4738.94056, 2012.

MANDELL GL, BENNETT JE, D. R. *Principles and Practice of Infection Diseases*. 7. ed ed. Philadelphia: [s.n.], 2009.

MARTÍNEZ, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science (New York, N.Y.)*, v. 321, n. 5887, p. 365–7, doi:10.1126/science.1159483, 2008.

MCCARTHY, Y.;; DOW, J. M. e RYAN, R. P. The Ax21 protein is a cell-cell signal that regulates virulence in the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of bacteriology*, v. 193, n. 22, p. 6375–8, doi:10.1128/JB.05949-11, 2011.

MEHTA, N. J. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis of prosthetic aortic valve: report of a case and review of literature. *Heart & lung : the journal of critical care*, v. 29, n. 5, p. 351–5, doi:10.1067/mhl.2000.108362, 2000.

METAN, G. et al. Which patient is a candidate for empirical therapy against *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia? An analysis of associated risk factors in a

tertiary care hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*, v. 38, n. 6-7, p. 527–31, doi:10.1080/00365540500452481, 2006.

METAN, G. et al. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. *The Brazilian journal of infectious diseases*, v. 17, n. 2, p. 143–9, doi:10.1016/j.bjid.2012.09.010, 2013.

MEYER, E. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *The Journal of hospital infection*, v. 64, n. 3, p. 238–43, doi:10.1016/j.jhin.2006.07.006, 2006.

MORRISON, a J.; HOFFMANN, K. K. e WENZEL, R. P. Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *Journal of clinical microbiology*, v. 24, n. 1, p. 52–5, 1986.

MUDER, R. R.; HARRIS, A. P.; et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical infectious diseases*, v. 22, n. 3, p. 508–12, 1996.

MUDER, R. R.; HARRIS, a P.; et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 22, n. 3, p. 508–12, 1996.

MUTLU, M. et al. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, v. 44, n. 6, p. 467–72, doi:10.1016/j.jmii.2011.04.014, 2011.

NAEEM, T.; ABSAR, M. e SOMILY, A. ANTIBIOTIC RESISTANCE AMONG CLINICAL ISOLATES OF *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* AT A TEACHING HOSPITAL IN RIYADH, SAUDI ARABIA. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, v. 24, n. 2, p. 30–33, 2012.

NEELA, V. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Malaysia: molecular epidemiology and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance. *International journal of infectious diseases*, v. 16, n. 8, p. e603–7, doi:10.1016/j.ijid.2012.04.004, 2012.

NICODEMO, a C. et al. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 53, n. 4, p. 604–8, doi:10.1093/jac/dkh128, 2004.

NICODEMO, A. C. e PAEZ, J. I. G. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, v. 26, n. 4, p. 229–37, doi:10.1007/s10096-007-0279-3, 2007.

NSEIR, S. et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Critical care (London, England)*, v. 10, n. 5, p. R143, doi:10.1186/cc5063, 2006.

NYC, O. e MATEJKOVÁ, J. *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen - review. *Folia microbiologica*, v. 55, n. 3, p. 286–94, doi:10.1007/s12223-010-0043-4, 2010.

OLIVEIRA-GARCIA, D. DE et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cellular Microbiology*, v. 5, n. 9, p. 625–636, doi:10.1046/j.1462-5822.2003.00306.x, 2003.

PAEZ, J. G. et al. Trends in *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in relation to usage density of cephalosporins and carbapenems during 7 years. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, v. 29, n. 10, p. 989–90, doi:10.1086/591032, 2008.

PAEZ, J. I. G. e COSTA, S. F. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *The Journal of hospital infection*, v. 70, n. 2, p. 101–8, doi:10.1016/j.jhin.2008.05.020, 2008a.

PAEZ, J. I. G. e COSTA, S. F. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *The Journal of hospital infection*, v. 70, n. 2, p. 101–8, doi:10.1016/j.jhin.2008.05.020, 2008b.

PIÑOL, I. et al. Artritis séptica de rodilla por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Esp Quimioter*, v. 25, p. 218, 2012.

POMPILIO, A. et al. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. *BMC microbiology*, v. 10, p. 102, doi:10.1186/1471-2180-10-102, 2010.

POMPILIO, A. et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis: genome diversity, biofilm formation, and virulence. *BMC microbiology*, v. 11, p. 159, doi:10.1186/1471-2180-11-159, 2011.

RATTANAUMPAWAN, P. et al. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. *BMC infectious diseases*, v. 13, n. 1, p. 167, doi:10.1186/1471-2334-13-167, 2013.

RODRIGUES, L.;; GIOIA, T. e ROSSI, F. *Stenotrophomonas maltophilia*: resistência emergente ao SMX-TMP em isolados brasileiros. Uma realidade? *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 5, p. 511–517, doi:10.1590/S1676-24442011000500004, 2011.

RYAN, K. L.;; DERSCH-MILLS, D. e CLARK, D. Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in a Neonate. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, v. 66, n. 6, p. 384–7, 2013.

RYAN, R. P. et al. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. *Nature reviews. Microbiology*, v. 7, n. 7, p. 514–25, doi:10.1038/nrmicro2163, 2009.

SAFDAR, A. e ROLSTON, K. V. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clinical infectious diseases*, v. 45, n. 12, p. 1602–9, doi:10.1086/522998, 2007.

SCHWEIZER, H. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions. *Genet Mol Res*, v. 2, n. 1, p. 48–62, 2003.

SENL, E. et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 34, n. 12, p. 1653–6, doi:10.1086/340707, 2002.

SHIMIZU, K. et al. Smqnr, a new chromosome-carried quinolone resistance gene in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 52, n. 10, p. 3823–5, doi:10.1128/AAC.00026-08, 2008.

SON, S. W.;; KIM, H. J. e SEO, J. W. A case of *Stenotrophomonas maltophilia* keratitis effectively treated with moxifloxacin. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, v. 25, n. 5, p. 349–51, doi:10.3341/kjo.2011.25.5.349, 2011.

SOUZA DIAS, M. B. et al. Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, v. 29, n. 2, p. 125–30, doi:10.1086/526440, 2008.

TAN, C.-K. et al. Extensively drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary care hospital in Taiwan: microbiologic characteristics, clinical features, and outcomes. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, v. 60, n. 2, p. 205–10, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2007.09.007, 2008.

TAN, R. et al. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, v. 47, n. 2, p. 87–94, doi:10.1016/j.jmii.2012.11.006, 2014.

TENOVER, F. C. et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of clinical microbiology*, v. 33, n. 9, p. 2233–9, 1995.

TISIOLOGIA, S. B. de P. e. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica - 2007. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. (Supl 1), p. s1–s30, doi:10.1590/S1806-37132007000700001, 2007.

TOROA, M. D. DEL et al. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 24, n. 1, p. 4–9, doi:10.1157/13083367, 2006.

TRAVASSOS, L. H. et al. Phenotypic properties, drug susceptibility and genetic relatedness of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains from seven hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of applied microbiology*, v. 96, n. 5, p. 1143–50, doi:10.1111/j.1365-2672.2004.02248.x, 2004.

TSENG, C.-C. et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 30, n. 12, p. 1193–202, doi:10.1086/648455, 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, H. das C. *No Title*.

VALDEZATE, S. e VINDEL, A. High genetic diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* strains despite their originating at a single hospital. *Journal of clinical microbiology*, v. 42, n. 2, p. 693–699, doi:10.1128/JCM.42.2.693–699.2003, 2004.

WANG, Y. L. et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 1, p. 176–82, doi:10.1128/AAC.01324-13, 2014.

WEBER, D. J. et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 28, n. 7, p. 825–31, doi:10.1086/518460, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. . [S.l: s.n.], 2014.

YEMISEN, M. et al. A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *International journal of infectious diseases*, v. 12, n. 6, p. e125–7, doi:10.1016/j.ijid.2008.03.028, 2008.

ZGAIR, A. K. Immunological and Pathological Aspects of Respiratory Tract Infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in BALB/c Mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 20, n. 11, p. 1585–1591, doi:10.4014/jmb.1003.03013, 2010.

ZGAIR, A. K. e CHHIBBER, S. Immunological and pathological aspects of respiratory tract infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in BALB/c mice. *Journal of microbiology and biotechnology*, v. 20, n. 11, p. 1585–91, 2010.

ZHANEL, G. G. et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005–2006. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 52, n. 4, p. 1430–7, doi:10.1128/AAC.01538-07, 2008.

10 APÊNDICES

10.1. APÊNDICE 1: TCLE

Projeto: Colonização e Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade

Você (ou seu familiar) está sendo convidado a participar, como voluntário, do estudo Colonização e Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade, de responsabilidade da Dra. Cláudia Neto Gonçalves Neves da Silva (telefone de contato 62-8191-0678) e do Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho (telefone de contato 62-8161-6999). Para os pacientes menores de 18 (dezoito) anos de idade, para pacientes com transtorno ou doença mental ou com diminuição em sua capacidade de decisão, será oferecido um Termo de Assentimento, além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido oferecido para o responsável pelo paciente.

Uma bactéria denominada *Stenotrophomonas maltophilia* foi isolada de seu organismo (ou de seu familiar). Este micróbico pode estar associado ou não à infecção e vem sendo encontrado em alguns pacientes internados no Hospital das Clínicas - UFG (HC-UFG). Por isso é necessário estudarmos esse germe para gerarmos informações de como tratar melhor esses pacientes. O objetivo deste projeto é estudar as características clínicas e epidemiológicas da colonização e da infecção dos pacientes que apresentaram essa bactéria; bem como estudar quais antibióticos são capazes de tratar esse micróbico, e as características do padrão genético dos isolados desta bactéria no HC – UFG.

O benefício que esta pesquisa trará para você ou seu familiar será a oportunidade de contribuição para o conhecimento gerado a respeito dessa bactéria, levando a melhor condução dos casos de infecção e de colonização, com instituição do melhor tratamento específico para essa bactéria. O paciente que aceitar participar do estudo contribuirá para a geração de conhecimento científico, e tal produção científica poderá ser aplicada a outros pacientes ao término da pesquisa, favorecendo melhor entendimento sobre o processo de infecção, seu diagnóstico precoce e a melhor alternativa de tratamento. O paciente que aceitar participar do estudo não terá nenhum ganho adicional além da produção de conhecimento científico, e também não receberá nenhuma recompensa de qualquer espécie. O conhecimento dos fatores associados a

infecção ou colonização por essa bactéria favorecerá a assistência ao paciente internado no HC-UFG e a otimização do seu tratamento.

O risco da sua participação no estudo será mínimo. Os riscos incluem o estresse emocional, o constrangimento e a exposição pessoal. A equipe de pesquisadores garantirá que não ocorrerá exposição de dados e/ou informações vinculadas ao nome do paciente ou ao endereço. Garantimos também que os dados coletados serão mantidos em sigilo. O paciente não sofrerá nenhum risco físico como dor, lesão ou ferimento.

Por isso, solicito sua autorização para estudar a bactéria isolada em seu organismo (ou de seu familiar), e para consultar o prontuário do paciente.

Não será necessário coletar nenhum outro material de seu organismo. O material utilizado será apenas a bactéria já isolada em material já coletado.

A equipe de pesquisadores não fará nenhuma interferência no acompanhamento e tratamento oferecido pelo HC – UFG, e o tratamento da doença de base e da infecção serão oferecidos pela equipe do HC – UFG que está acompanhando o paciente.

O paciente que aceitar participar do estudo não terá nenhum ganho adicional além da produção de conhecimento científico, e também não receberá nenhuma recompensa de qualquer espécie. Contudo, em caso de qualquer dano decorrente da pesquisa, é garantida indenização ao paciente ou seu responsável.

É garantido que o paciente ou o familiar que aceitar participar da pesquisa, e que assinar este termo de consentimento, receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada pelo pesquisador, contendo o contato telefônico dos responsáveis pela pesquisa.

Não há obrigatoriedade de participação na pesquisa, sendo possível retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Mediante sua solicitação em qualquer etapa do processo, os dados obtidos durante a pesquisa lhe serão fornecidos. Você não receberá qualquer recompensa, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Caso você tenha alguma dúvida sobre os direitos como participante na pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG.

É garantido que os dados coletados serão utilizados apenas neste estudo, e não serão armazenados ou utilizados para estudos futuros.

Eu, _____, residente no endereço _____, abaixo assinado,

concordo em participar ou concordo que o meu familiar _____ participe da pesquisa Colonização e Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para letalidade, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador sobre a pesquisa e sua metodologia. Foi-me garantido que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem necessidade de justificativa, sem que isto resulte em qualquer penalidade. Eu sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei dinheiro pela participação no estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Goiânia, _____ de _____ de 20 ____ .

Assinatura do Paciente ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFG (CEP/HC-UFG):

Telefones: (62) 3269-8338 e 3269-8426. E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

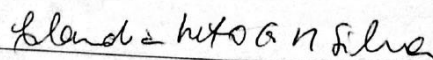
10.2. APÊNDICE 2: CARTA SOLICITANDO ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Goiânia, 20 de Setembro de 2013.

Carta de autorização

Solicita a esta Diretoria Técnica autorização para manuseio de prontuários e fichas clínicas para a realização do protocolo de pesquisa intitulado “**Colonização e Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para mortalidade**”. Asseguro que os dados coletados serão utilizados apenas para a pesquisa em questão, garanto o sigilo dos nomes dos sujeitos da pesquisa e assumo o compromisso de que o material não será retirado do âmbito do hospital.

Atenciosamente,



Pesquisadora: Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva

11 ANEXOS

11.1. ANEXO 1 : PARECER CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Colonização e Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* em hospital terciário em Goiânia: características clínicas e microbiológicas e fatores de risco para mortalidade

Pesquisador: Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12684013.6.0000.5078

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 609.406

Data da Relatoria: 08/04/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta da pesquisadora responsável à pendência não atendida.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O parecer consubstanciado do CEP datado de 17/02/2014 apontou como não atendida a seguinte pendência: "Considerar os riscos da pesquisa, lembrando que segundo a resolução 466/2012 toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Os riscos da pesquisa

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 609.406

estão citados apenas no TCLE e no termo de assentimento porém não consta nenhuma informação sobre que estes riscos no Protocolo do estudo e nas informações básicas do projeto".

A pesquisadora responsável incluiu os documentos: "projeto corrigido CEP" e "termo de assentimento livre e esclarecido corrigido" atendendo à pendência citada. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Visto que a pesquisadora atendeu a todas as pendências, considera-se o projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Após início, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, via Plataforma Brasil, relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações. O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.




Situação: Protocolo aprovado.

GOIANIA, 09 de Abril de 2014

Assinador por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

11.2. ANEXO 2 : ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

 Hospital das Clínicas UFG	 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS HOSPITAL DAS CLÍNICAS	 UFG
---	---	---

OF. NEPPG/HC N.º 094/2013 **Goiânia, 09 de outubro 2013**

Ilmo. Sr. Pesquisador

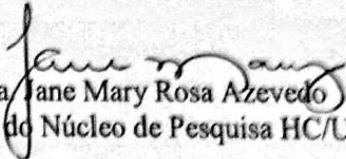
Assunto: Encaminha Projeto de Pesquisa

Senhor Pesquisador,

Devolvemos, em anexo, o projeto de pesquisa intitulado: **“COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA EM HOSPITAL TERCIÁRIO EM GOIÂNIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MICROBIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE”**, o qual foi autorizado por este Núcleo.

A referida pesquisa está protocolada no NP/HC/UFG com o n.º. 094/2013, sob responsabilidade do(a) Pesquisadores(a) responsável **Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva**, sob a Coordenação do Prof. João Alves de Araújo Filho.

Atenciosamente,


Enfa. **Jane Mary Rosa Azevedo**
Membro do Núcleo de Pesquisa HC/UFG