

Vanessa Cordeiro Dias¹
 André Netto Bastos²
 Robert Gomes Cotta²
 Ricardo Villela Bastos³
 Victor Quinet de Andrade Bastos³
 Lucas Quinet de Andrade Bastos³

RESUMO

Introdução: *Stenotrophomonas maltophilia* é um patógeno oportunista emergente, associado, principalmente, a infecções nosocomiais. As opções terapêuticas para o tratamento de infecções por *S. maltophilia* são limitadas, devido a sua resistência a uma grande variedade de antibióticos. **Objetivo:** Investigar a prevalência e a resistência aos antibióticos de isolados identificados como *S. maltophilia*, a partir de pacientes hospitalizados, recuperados em um laboratório clínico, localizado em Juiz de Fora – Minas Gerais, bem como analisar dados epidemiológicos destes pacientes. **Materiais e Métodos:** Isolados consecutivos, não duplicados de *S. maltophilia* (n=58), referentes ao período de 10 anos foram analisados. Todas as amostras foram identificadas utilizando o sistema automatizado Vitek 2® Compact (BioMérieux/França). Os padrões de resistência aos antibióticos foram realizados utilizando o método de disco difusão. Os prontuários dos pacientes foram avaliados e dados como idade, sexo, espécime clínico, bem como índice de óbito intra-hospitalar atribuído à infecção por *S. maltophilia* foi igualmente analisado. **Resultados:** De um total de 39.547 (100%) espécimes clínicos analisados, 58 (0,14%) isolados não replicados foram identificados como *S. maltophilia*. 70,6% dos isolados de *S. maltophilia* foram isolados de secreção traqueal e 15,5% de sangue. Todas as amostras foram sensíveis, *in vitro*, aos antibióticos testados. Frequência de óbito intra-hospitalar associado à infecção por *S. maltophilia* foi de 44,7%. Indivíduos de ampla faixa etária (0-100 anos) foram acometidos por infecção por *S. maltophilia*, sendo o sexo feminino o mais prevalente (56,9%). **Conclusão:** Pneumonia e bacteremia foram as síndromes clínicas mais frequentes causadas por *S. maltophilia*. Constatou-se moderada taxa de mortalidade associada a infecções por *S. maltophilia*, apesar da alta sensibilidade *in vitro* aos antibióticos testados. Novos trabalhos se fazem necessários, a fim de gerar dados e informações que possam ser úteis no diagnóstico precoce, manejo e tratamento correto de infecções associadas a *S. maltophilia*, em especial aquelas com perfil de resistência aos antibióticos.

Palavras-chave: *Stenotrophomonas maltophilia*; Antibacterianos.

ABSTRACT

Introduction: *Stenotrophomonas maltophilia* is an emerging opportunistic pathogen, mainly associated with nosocomial infections. Therapeutic options for the treatment of *S. maltophilia* infections are limited because of their resistance to a wide variety of antibiotics. **Objective:** To investigate the prevalence and antibiotic resistance of isolates identified as *S. maltophilia* from hospitalized patients recovered from a clinical laboratory located in Juiz de Fora - Minas Gerais, as well as to analyze epidemiological data of these patients. **Materials and Methods:** Consecutive, non duplicate isolates of *S. maltophilia* (n=58) for the 10-year period were analyzed. All samples were identified using the automated Vitek 2® Compact system (BioMérieux/France). Antibiotic resistance standards were performed using the disk diffusion method. Patient records were evaluated and data such as age, gender, clinical specimen, and in-hospital death rate attributed to *S. maltophilia* infection were also analyzed. **Results:** From a total of 39,547 (100%) clinical specimens analyzed, 58 (0,14%) unreplicated isolates were identified as *S. maltophilia*. 70,6% of *S. maltophilia* isolates were isolated from tracheal secretion and 15,5% from blood. All samples were sensitive *in vitro* to the antibiotics tested. In-hospital death frequency associated with *S. maltophilia* infection was 44,7%. Individuals from a wide age range (0-100 years) were affected by *S. maltophilia* infection, with females being the most prevalent (56,9%). **Conclusion:** Pneumonia and bacteremia were the most frequent clinical syndromes caused by *S. maltophilia*. A moderate mortality rate associated with *S. maltophilia* infections was observed, despite the high sensitivity *in vitro* to the antibiotics tested. New studies are necessary in order to generate data and information that may be useful in early diagnosis, management and correct treatment of infections associated with *S. maltophilia*, especially those with a profile of antibiotic resistance.

Key-words: *Stenotrophomonas maltophilia*; Anti-Bacterial Agenst.

¹Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Laboratório Cortes Villela, Juiz de Fora, Brasil.

✉ Vanessa Dias

Campus Universitário, rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-330
 ✉ vanessa.dias@ufjf.edu.br

Submetido: 17/07/2019

Aceito: 19/11/2019



INTRODUÇÃO

Stenotrophomonas maltophilia é uma bactéria aeróbica, Gram-negativa não fermentadora de glicose, oxidase negativa e catalase positiva.¹ É considerada um importante patógeno oportunista, sendo capaz de causar uma série de síndromes clínicas, como infecções sistêmicas, bacteremia, pneumonia, endoftalmite, endocardite, enterite crônica, dentre outras.²

Os principais fatores de riscos associados à infecção por *S. maltophilia* incluem admissão em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica, extremos de idade, bacteremia e exposição prévia a tratamento com carbapamênicos, o que aumenta a chance de mortalidade vinculada a infecções causadas por esse microrganismo.³ Isso contribui para sua caracterização enquanto patógeno nosocomial emergente causador de infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos ou severamente debilitados por doenças subjacentes significativas.⁴

Infecções motivadas por *S. maltophilia* estão associadas a elevados índices de morbidade e mortalidade, sendo que as taxas de mortalidade por bacteremia causada por esse patógeno podem variar de 37,5% a 62,5%.⁵ Outros autores encontraram menor frequência de óbito (17,9%) analisando diferentes sítios de isolamento do microrganismo, como amostras de escarro, vítreo, lavado broncoalveolar, entre outros.² Esses índices podem estar relacionados à dificuldade na instauração de uma terapia assertiva, dada à resistência intrínseca a vários antibióticos que esta bactéria possui, incluindo resistência adquirida aqueles antibióticos utilizados na rotina médica para tratamento de infecção causada por microrganismo Gram-negativo.^{6,7} Neste contexto, sulfametoxazol-trimetropim é considerada droga de escolha e fluoroquinolonas são consideradas alternativas de tratamento.⁸

Diante do exposto, considerando a carência de dados regionais acerca deste fenômeno, estudos que se prestem a avaliar, de forma temporal, aspectos epidemiológicos de pacientes com infecção por *S. maltophilia*, bem como determinar o perfil de sensibilidade aos antibióticos, são de extrema relevância sob o aspecto clínico e epidemiológico.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo apresentou caráter retrospectivo, descritivo e observacional. Foram avaliados 39.547 espécimes clínicos consecutivos e não replicados de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, independentemente da idade, atendidos por um serviço privado de microbiologia clínica, localizado em um hospital terciário, em Juiz de Fora, Minas Gerais, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2016.

O referido hospital conta com aproximadamente

140 leitos, incluindo unidade de terapia intensiva (adulto e neonatologia), unidade coronariana, enfermarias, centro cirúrgico e atendimento ambulatorial. Dispõe de serviços de clínicas especializadas e serviços de diagnóstico, com atendimento restrito à rede privada.

Os espécimes clínicos, submetidos a exames laboratoriais microbiológicos, compreendendo cultura e teste de sensibilidade aos antibióticos, foram semeados em meios de cultura específicos, a saber: (i) urina em ágar Cled/BD-Difco; (ii) secreção traqueal em ágar Sangue e ágar MacConkey/BD-Difco; (iii) ponta de cateter e demais espécimes clínicos em ágar Sangue e caldo Tioglicolato/BD-Difco. Todos os meios de cultura assim semeados foram incubados a 35°C, aerobicamente, por até 48 horas em estufa bacteriológica, conforme recomendações contidas em manual de padronização técnica para serviço de microbiologia clínica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.⁹

Todos os isolados clínicos foram identificados pelo sistema Vitek 2 Compact® (BioMérieux/França), de acordo com as instruções do fabricante. Os isolados bacterianos foram submetidos ao teste de susceptibilidade aos antibióticos, pelo método de disco-difusão, de acordo com protocolos do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2007;¹⁰ CLSI, 2008;¹¹ CLSI, 2009;¹² CLSI, 2010;¹³ CLSI, 2011;¹⁴ CLSI, 2012;¹⁵ CLSI, 2013;¹⁶ CLSI, 2014;¹⁷ CLSI, 2015;¹⁸ e CLSI, 2016.¹⁹ Desta forma, foram testados sulfazotrim (25µg) e levofloxacina (5µg). Os discos de antibióticos utilizados foram obtidos comercialmente (Laborclin/Brasil).

Prontuários médicos de pacientes com infecção por *S. maltophilia* foram avaliados e parâmetros como idade, sexo, espécime clínico, índice de óbito intra-hospitalar, bem como óbito em pacientes com achados laboratoriais de *S. maltophilia* foram considerados.

Este trabalho encontra-se em conformidade com a legislação vigente sobre pesquisa científica envolvendo seres humanos (resolução CNS 466/2012) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste, conforme parecer número 1.826.820 e CAAE 57119916.0.0000.5588.

RESULTADOS

De um total de 39.547 (100%) espécimes clínicos analisados durante o período de estudo descrito, 58 (0,14%) dos isolados não replicados foram identificados como *S. maltophilia*. Os anos de 2015 e 2016 foram aqueles com maior incidência de culturas positivas para esta bactéria (tabela 1).

Dentre os achados de *S. maltophilia*, 70,6% foram recuperados de secreção traqueal, sendo esse o espécime clínico mais frequente. Sangue foi o material biológico com segunda maior frequência (15,5%) (tabela 1).

Tabela 1: Características epidemiológicas de isolados clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia* (2007 a 2016).

Parâmetros	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2015	2016	2007 a 2016
Epidemiológicos	n=5	n=1	n=5	n=3	n=4	n=5	n=12	n=13	n=58
Sexo: n (%)									
Masculino	4 (80,0)	1 (100)	4 (80,0)	2 (66,7)	2 (50,0)	2 (40,0)	4 (33,3)	4 (30,7)	25 (43,1)
Feminino	1 (20,0)	0 (0)	1 (20,0)	1 (33,3)	2 (50,0)	3 (60,0)	8 (66,7)	9 (69,3)	33 (56,9)
Idade: média e intervalo (anos)									
	85 (77-95)	63 (63-63)	66 (7-98)	68,6 (55-92)	89 (84-91)	45 (4-100)	54,6 (1-87)	48,4 (0-96)	68,5 (0-100)
Espécimes Clínicos: n (%)									
Secreção traqueal	4 (80,0)	1 (100)	2 (40,0)	2 (66,7)	2 (50,0)	4 (80,0)	10 (83,4)	9 (69,2)	41 (70,6)
Sangue	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (25,0)	1 (20,0)	1 (8,3)	1 (7,7)	9 (15,5)
Úlcera	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	2 (3,5)
Lavado broncoalveolar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	2 (3,5)
Outros	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	4 (6,9)
Evolução paciente: n (%)									
Alta	1 (20,0)	0 (0)	3 (60,0)	2 (66,7)	1 (25,0)	0 (0)	2 (16,6)	6 (46,3)	17 (29,3)
Transferência	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (23,0)	3 (5,1)
Óbito intra-hospitalar	4 (80,0)	1 (100)	2 (40,0)	1 (33,3)	3 (75,0)	5 (100,0)	10 (83,4)	4 (30,7)	38 (65,6)
Associado à <i>S. maltophilia</i>	4 (80,0)	1 (100)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	4 (33,3)	2 (15,3)	17 (44,7)
Culturas realizadas (n)	2.024	2.358	2.637	2.944	3.369	3.785	5.520	5.981	39.547

A média de idade dos pacientes foi 68,5 anos com intervalo de 0 a 100 anos. A distribuição dos pacientes por sexo revelou 56,9% (n=33) do sexo feminino e 43,1% (n=25) do sexo masculino (tabela 1).

A evolução clínica dos pacientes com cultura positiva para *S. maltophilia* apontou 38 óbitos intra-hospitalar, aproximadamente 65,6% dos pacientes (tabela 1). Destes, 17 (44,7%) tiveram óbito atribuído a algum quadro infeccioso por *S. maltophilia*.

Todos os isolados bacterianos analisados demonstraram 100% de sensibilidade, *in vitro*, aos antibióticos testados (sulfazotrim e levofloxacina).

DISCUSSÃO

S. maltophilia pode ser encontrada em reservas aquáticas, como rios, lagos, bem como no solo e em várias plantas, apresentando capacidade de colonizar superfícies, seja em hospitais ou residências, seja superfície dos tratamentos respiratórios ou urinário, por exemplo.²⁰ No ambiente hospitalar, essa bactéria pode ser isolada de cateter venoso, monitor arterial, equipamento de hemodiálise, solução desinfetante, água deionizada, nebulizadores, sistemas de ventilação mecânica e mãos de profissionais de saúde. Possui também a habilidade de sobreviver por longos períodos de tempo em equipamentos médicos e de aderir a

superfícies plásticas.^{1,21} O achado de *S. maltophilia* em diversos espécimes clínicos, como secreção traqueal, sangue, úlcera, lavado broncoalveolar, confirma esse caráter ubiqüitário. Outros espécimes como urina, fragmento de tecido, lente de contato, secreção de ouvido e conjuntivas também exibiram *S. maltophilia*.

Bactérias Gram negativas não fermentadoras de glicose (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacea*) têm sido amplamente reconhecidas como uma importante causa de infecções nosocomiais.^{21,22}

Alta frequência de indivíduos portadores de algum quadro infeccioso por *S. maltophilia* com média de idade elevada, como a observada nesta pesquisa (68,5 anos), confirmam pesquisas anteriores: Juhász et al²³, Jia et al²⁴ e Jeon et al⁸. Esses pacientes, usualmente, apresentam estadia prolongada em hospital e por vezes em unidade de tratamento intensivo, cirurgia recente, exposição previa a antibioticoterapia, além de doenças crônicas.⁸

Estudos anteriores têm isolado predominantemente *S. maltophilia* em amostras respiratórias (65% e 37%),^{21,23} respectivamente) e de sangue (14% e 25%, respectivamente). Nossos resultados reiteram estes dados: infecção de trato respiratório e bacteremia foram as manifestações clínicas mais comuns causadas por *S. maltophilia* (70,6% e 15,5%, respectivamente).

Limitadas opções terapêuticas são avaliadas para o tratamento de infecções associadas com *S. maltophilia*, em virtude da resistência natural a várias drogas, como os beta-lactâmicos e aminoglicosídeos.¹⁸ De acordo com estudos realizados, *in vitro*, os antibióticos mais efetivos contra linhagens de *S. maltophilia* foram levofloxacina e sulfametoxazol-trimetropim. Contrariando outros trabalhos, este estudo demonstrou 100% de sensibilidade a estes antibióticos. Hankiewicz et al²⁵ encontraram 4% e 29%, respectivamente, de resistência frente a levofloxacina e à combinação sulfametoxazol e trimetropim. Díez-Aguilar et al²⁶, ao analisarem isolados de *S. maltophilia*, observaram um perfil de sensibilidade de 47% e 62% ao sulfametoxazol-trimetropim, ao considerarem como referência para interpretação dos pontos de corte dos discos impregnados com antibiótico, o CLSI e o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), respectivamente. Türket et al²⁷ e Cikman et al²¹ relataram 20%, 7,6% e 10%, 20,3%, respectivamente, de resistência a levofloxacina e sulfametoxazol-trimetropim. Resultado mais alarmante e preocupante foi observado na pesquisa de Hu et al²⁸, onde evidenciaram índice de 38,7% de resistência a sulfametoxazol-trimetropim, em linhagens de *S. maltophilia*.

É importante salientar que, embora todos os isolados clínicos deste trabalho tenham exibido fenótipo de susceptibilidade às drogas testadas, isso não significa sucesso terapêutico. Estudos têm sido propostos para elucidar os mecanismos de resistência envolvidos com falha terapêutica em humanos.¹⁸

Fatores como resistência intrínseca, além da baixa permeabilidade de membrana, presença de bomba de efluxo e genes codificadores de enzimas capazes de degradar antibióticos são mecanismos comumente vinculados à redução da suscetibilidade a essas substâncias das linhagens de *S. maltophilia*. Além disso, o desenvolvimento de mutações e a incorporação de genes de resistência pela transferência horizontal de genes podem, também, viabilizar a aquisição de resistência para esses microrganismos.²⁹

Outro fator que deve ser analisado é a possível formação de biofilme – estruturas constituídas a partir de uma matriz de exopolissacarídeos, DNA e proteínas – que se constitui enquanto mecanismo de resistência fenotípica. Nesse caso, a dificuldade terapêutica poderia estar ligada à dificuldade do antibiótico em atingir a bactéria e não necessariamente a um mecanismo de resistência intrínseca ou adquirida apresentado pelo microrganismo.²⁹

Uma limitação vinculada às atuais indicações terapêuticas para tratamento de infecções por *S. maltophilia* consiste no fato de que o uso de sulfametoxazol-trimetropim tem sido baseado no perfil de susceptibilidade *in vitro* e não em estudos clínicos.³⁰

Isso pode explicar diferentes padrões de resposta ao tratamento e, por consequência, mortalidade (44,7%) em contraste com o perfil de sensibilidade a drogas (100%) encontrados neste estudo. Pesquisas anteriores, de âmbito internacional, já apresentavam taxas de mortalidade variando de 37,5% a 52%.^{31,23,8}

CONCLUSÃO

Diante do exposto, constatou-se uma moderada taxa de mortalidade intra-hospitalar associada a infecções por *S. maltophilia*, apesar do elevado perfil, *in vitro*, de sensibilidade aos antibióticos testados, observado nas amostras analisadas. Maior frequência de infecções por esse microrganismo foi observada em pacientes do sexo feminino, com média de idade avançada. Secreção traqueal e sangue apresentaram os maiores índices de positividade de infecções por *S. maltophilia*. Assim, novos trabalhos se fazem necessários, a fim de gerar dados e informações que possam ser úteis no diagnóstico precoce e tratamento correto de infecções associadas a *S. maltophilia*, em especial aquelas com perfil de resistência a drogas.

REFERÊNCIAS

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(1):2-41. doi: 10.1128/CMR.00019-11.
2. Anđelković MV, Janković SM, Kostić MJ, Živković Zarić RS, Opančina VD, Živić MŽ et al. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: systematic review. *J Chemoter.* 2019; 31(6):297-306. doi: 10.1080/1120009X.2019.1620405. Epub 2019 May 25.
3. Osawa K, Shigemura K, Kitagawa K, Tokimatsu I, Fujisawa M. Risk factors for death from *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Infect Chemoter.* 2018; 24(8):632-6. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.011. Epub 2018 Apr 16.
4. Lipuma JJ, Currie BJ, Peacock SJ, Vandamme PAR. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, and *Acidovorax*. In: Jorgensen JH. *Manual of clinical microbiology*. 11. ed. Washington: ASM Press; 2015.p. 791-812. (vol. 1)
5. Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a regional report and a review of a Japanese case series. *Intern Med.* 2017; 56(2):137-42. doi: 10.2169/internalmedicine.56.6141
6. Cho SY, Kang CL, Kim J, Ha YE, Chung DR, Lee NY et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemoter.* 2014; 58(1):581-3.

doi: 10.1128/AAC.01682-13. Epub 2013 Oct 14.

7. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, Papadopoulos J. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):176-82. doi: 10.1128/AAC.01324-13. Epub 2013 Oct 21.
8. Jeon YD, Jeong WY, Kim MH, Jung IY, Ahn MY, Ann HW et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine.* 2016; 95(31):e4375. doi: 10.1097/MD.0000000000004375.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária(BR). Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde. Salvador: Edição Comemorativa para o IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar; 2004.
10. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth informational supplement, M100-S17. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
11. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth informational supplement, M100-S18. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
12. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Nineteenth informational supplement, M100-S19. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
13. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty informational supplement, M100-S20. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
14. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-first informational supplement, M100-S21. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
15. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-second informational supplement, M100-S22. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
16. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-third informational supplement, M100-S23. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
17. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-fourth informational supplement, M100-S24. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
18. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-fifth informational supplement, M100-S25. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
19. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-sixth informational supplement, M100-S26. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
20. Biočanin M, Madi H, Vasiljević Z, Kojić M, Jovčić B, Lozo J. Temperature, pH and Trimethoprim-Sulfamethoxazole are potent inhibitors of biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Pol J Microbiol.* 2017;66(4):433-8. doi: 10.5604/01.3001.0010.6996.
21. Cikman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berkaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci.* 2016; 16(1):149-52. doi: 10.4314/ahs.v16i1.20.
22. Dias VC, Diniz CG, Peter AC, Bastos AN, Bastos VQ, Bastos LQ et al. Epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility among carbapenem-resistant non-fermenting bacteria in Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10(6):544-53. doi: 10.3855/jidc.6640.
23. Juhász E, Krizsán G, Lengyel G, Grósz G, Pongrácz J, Kristóf K. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014; 13:333. doi: 10.1186/s12941-014-0058-9.
24. Jia W, Wang J, Xu H, Li G. Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: prevalence in a university hospital and possible mechanisms. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(5):5177-95. doi: 10.3390/ijerph120505177.
25. Hankiewicz-Ziołkowska K, Mikucka A, Gospodarek E. Clinical strains isolation and antibiotic susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Med Dosw Mikrobiol.*2010;62(2):127-34.
26. Díez-Aguilar M, Ekkelenkamp M, Morosini MI, Merino I, de Dios Caballero J, Jones M et al. Antimicrobial susceptibility of non-fermenting Gram-negative pathogens isolated from cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 53(1):84-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.001. Epub 2018 Sep 19.
27. Türk DH, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011; 25(1):27-30 doi:10.5222/ankem.2011.27
28. Hu LF, Chen GS, Kong QX, Gao LP, Chen X, Ye Y et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. *PLoS One.*2016; 11(6):e0157693. doi: 10.1371/journal.pone.0157693. eCollection 2016.
29. Sanchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol.*2015; 6:658. doi: 10.3389/fmicb.2015.00658. eCollection 2015.
30. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):229-37.

31. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol.* 2009; 4(9):1103-9. doi: 10.2217/fmb.09.84.