

## **Modelagem matemática de infecções bacterianas causadas por patógenos resistentes: Uma revisão sistemática da dinâmica de transmissão e seus determinantes em populações humanas**

### *Mathematical modeling of bacterial infections caused by resistant pathogens: A systematic review of the transmission dynamics and its determinants in human populations*

Anderson Luiz Pena Costa <sup>1\*</sup>, Orlando Alves Rodrigues Neto <sup>2</sup>, Antonio Carlos Freitas Souza <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Biólogo, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amapá, Docente do Instituto Macapaense de Ensino Superior – IMMES. Macapá-AP Brasil. E-mail: pena.biologo@gmail.com \*Autor para correspondência.

<sup>2</sup> Acadêmico de Farmácia do Instituto Macapaense do Melhor Ensino Superior - IMMES. Macapá-AP Brasil. E-mail: orlandonetoof@gmail.com

<sup>3</sup> Doutorando em Ciência Animal pela Universidade Estadual do Maranhão. Pesquisador do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá – IEPA. Macapá-AP Brasil. E-mail: jr\_bio2005@yahoo.com.br

#### **Palavras-chave**

Resistência bacteriana  
Epidemiologia  
Modelagem matemática  
Saúde pública  
Doenças infecciosas

A resistência bacteriana aos antibióticos é uma ameaça à saúde pública responsável pela perda da eficácia dos antibióticos, que afeta toda a população mundial, tendendo a se intensificar nas próximas décadas em função da pouca frequência com que novos antibióticos são lançados no mercado, devido ao fato de serem menos lucrativos do que medicamentos para o tratamento de doenças crônicas. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo procurar identificar fatores que condicionam a dinâmica de transmissão de infecções bacterianas causadas por patógenos resistentes por meio de uma revisão sistemática da literatura acerca da dinâmica de transmissão em sistemas matemáticos deterministas, com o intuito de levantar informações relevantes para a promoção de estratégias de prevenção ao nível primário contra a resistência bacteriana. Sendo os fatores condicionantes detectados e reportados neste trabalho: Programas de imunização sem quantitativo de público-alvo apropriado, lavagem das mãos inapropriada por parte dos profissionais de saúde, longos intervalos na periodicidade da sanitização de ambientes hospitalares, extensivo uso de antibióticos ao nível populacional, e o fluxo de pessoas de localidades com grande densidade populacional e elevada prevalência de resistência bacteriana para locais com menor densidade populacional e baixa prevalência de resistência bacteriana

#### **Keywords**

Bacterial resistance  
Epidemiology  
Mathematical modeling  
Public health  
Infectious diseases

*The bacterial resistance to the antibiotics is a public health threat responsible for the loss of the antibiotic efficacy, which affects the entire population worldwide, and tends to intensify in the next decades because of the low-frequency that new antibiotics have been discovered and launched in the market due to the fact they are less profitable than drugs to treat chronic diseases. In this context, this work aimed to identify factors that influence the transmission dynamics of bacterial infections caused by resistant pathogens through a systematic literature review about the transmission dynamics in deterministic mathematical systems, to raise relevant information for the promotion of prevention strategies at the primary level against the bacterial resistance. The conditioning and determinant factors detected and reported in this study were: Immunization programs with no appropriate quantitative in the target public; inadequate handwashing by the healthcare professionals, long breaks between the sanitation periodicity at hospitals; the extensive use of antibiotics by the population; and flow of people from locations with huge population density and bacterial resistance prevalence to locations with small population density and low bacterial resistance prevalence.*

## **INTRODUÇÃO**

Doenças infecciosas são patologias cujas causas são atribuídas à agentes que podem ser bactérias, fungos, helmintos, protozoários, prions ou vírus, que após infectarem um hospedeiro suscetível, lhe infligem danos teciduais e sistêmicos, que gradativamente se acumulam e resultam na manifestação de sinais e sintomas que caracterizam uma

determinada doença infecciosa (CASADEVALL; PIROFSKI, 2000).

Constituindo a transmissibilidade, a principal característica destas doenças, seguido do potencial de gerarem resposta imunológica adaptativa no hospedeiro, assim, como serem tratáveis (em sua maioria), preveníveis e apresentarem o potencial de serem erradicadas.

No entanto, também é intrínseco dos agentes infecciosos

a capacidade de evoluírem e se adaptarem as pressões seletivas impostas pelo ambiente em que vivem, como as respostas imunológicas do hospedeiro, intervenções farmacológicas e a vacinação (FAUCI; MORENS, 2012).

Representando a evolução biológica dos agentes infecciosos, junto a: 1) fatores ambientais que influenciam na sobrevivência de patógenos e no perfil de exposição e interação de indivíduos suscetíveis aos mesmos; e 2) constantes transformações antropológicas, sociais, políticas e econômicas decorrentes dos processos de urbanização e globalização; condições que tornam as doenças infecciosas imprevisíveis ao nível populacional, e capazes de gerarem impactos explosivos em escala global (COSTA et al., 2019).

E em decorrência da grande variabilidade com que estas condições podem se manifestar entre as populações humanas, determinados questionamentos referentes as doenças infecciosas se tornam relevantes, tais como: O quão rápido uma dada doença irá se espalhar? O quão provável é a ocorrência de eventos epidêmicos, eventos de emergência e reemergência? Que tipo de intervenção deve ser adotada? Qual parcela da população deve ser atendida primeiro? (ZAMAN et al., 2017).

Podendo estes e outros questionamentos serem analisados por meio da modelagem matemática, que é uma ferramenta que possibilita a identificação e compreensão de fatores e fenômenos biológicos que influenciam na dinâmica das doenças infecciosas, também permitindo a compreensão dos padrões de transmissão de uma determinada doença, além de fornecer suporte para a tomada de decisões em medicina e saúde pública (OPATOWSKI et al., 2011).

Neste contexto, partindo da premissa de que prevenção possui menor custo econômico e maior acessibilidade à população do que a pesquisa, desenvolvimento e comercialização de fármacos, este trabalho teve como objetivo examinar por meio de uma revisão sistemática da literatura, os fatores condicionantes e determinantes da dinâmica de transmissão de infecções bacterianas causadas por patógenos resistentes aos antibióticos em populações humanas, tomando como dados as informações presentes em trabalhos sobre modelagem matemática determinista.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho propõem a realização de uma revisão da literatura sistemática não exaustiva, cujos resultados serão apresentados de forma descritiva do levantamento e seleção de material bibliográfico, que se deu por meio de buscas no banco de dados Google scholar com os descritores: resistência bacteriana aos antibióticos, modelagem determinista de infecções bacterianas, dinâmica da

resistência bacteriana aos antibióticos, resistência bacteriana e dinâmica de transmissão, *bacterial resistance to the antibiotics, deterministic modelling of bacterial infections, dynamics of the bacterial resistance e bacterial resistance and transmission dynamics.*

Foram adotados como critérios de inclusão: publicações de 2009 - 2019, texto na íntegra nos idiomas inglês e português, e abordagem metodológica exclusivamente determinista com exposição das equações diferenciais no corpo do trabalho ou em apêndices. Enquanto os critérios de exclusão foram: trabalhos publicados fora do intervalo temporal definido, trabalhos publicados em anais de eventos, que não apresentassem as equações diferenciais utilizadas no sistema desenvolvido, e trabalhos sobre outro tipo de modelagem matemática que não a determinista. E a qualificação dos trabalhos se deu por meio da análise do resumo, metodologia, e sua pertinência ao tema.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Levantamento bibliográfico*

Um total de 65 trabalhos foram obtidos por meio dos critérios empregados no levantamento bibliográfico, sendo: 62 artigos científicos, 2 dissertações e 1 tese. Dos quais inicialmente foram selecionados 7 com base na leitura do título e do resumo; e posteriormente reduzidos a 4 após a leitura do trabalho na íntegra do texto e análise metodológica, tendo sido selecionados somente trabalhos que empregassem modelagem determinista com foco na interação entre patógenos resistentes aos antibióticos em populações humanas.

Dos 58 trabalhos rejeitados, 19 foram publicados fora do intervalo temporal selecionado, sendo que 5 satisfaziam os demais critérios de busca e seleção definidos exceto período de publicação, e 14 abordavam temas correlacionados, mas diferentes do definido neste trabalho.

Sendo observado os seguintes eixos temáticos entre os trabalhos rejeitados: 15 eram revisões de literatura sobre modelagem matemática aplicada às doenças infecciosas, 2 abordavam aspectos patológicos de infecções bacterianas, 7 Não utilizaram a abordagem matemática determinista, incluindo 3 trabalhos experimentais, 1 sobre farmacoeconomia, 1 sobre análise estatística da correlação do uso de antibióticos com a prevalência da resistência bacteriana, e 2 sobre dinâmica de transmissão em hospitais, 12 utilizaram modelagem matemática determinista mais não ao nível de população humana, ou não considerando patógenos resistentes aos antibióticos; das quais 3 dissertavam sobre a dinâmica de transmissão horizontal de

**Tabela 1.** Sumário das principais informações levantadas nos artigos analisados.

População Alvo	Compartmentalização da população	Fonte de contaminação/fator de risco	Conclusão	Autor (Ano)
Comunidade	Não colonizado com bactéria resistente/ Colonizado transitoriamente com bactéria resistente/ Colonizado com bactéria resistente entre vilas	Contaminação ambiental e por contato direto entre pessoas/ Distância	Explicativo	Eisenberg et al (2012)
Comunidade	Suscetível/ Colonizado por MRSA/ Colonizado por MSSA/ Infectado por MRSA/ Infectado por MSSA na população dos Estados Unidos	Colonização nasal primária seguida de infecção ou contaminação por contato direto entre pessoas e indireto por fômites	Preditivo	Hogea et al. (2013)
Hospital	Pacientes não colonizados/ Pacientes com colonização persistente/ Pacientes com colonização transitória em e entre unidades hospitalares	Contato entre pacientes em unidades hospitalares/ fluxo de pacientes entre unidades hospitalares	Preditivo	Barnes et al. (2011)
Hospital	Pacientes suscetíveis/ Pacientes colonizados/ Pacientes infectados em UTI	Contaminação do ambiente hospitalar e das mãos dos profissionais de saúde/ higienização inadequada do ambiente hospitalar e das mãos dos profissionais de saúde	Preditivo	Costa (2010)

MSSA = *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

genes de resistência aos antibióticos entre populações bacterianas, 5 empregavam modelagem mecanicista para prever o efeito de intervenções farmacológicas sobre populações bacterianas e 2 avaliavam as características intrínsecas de estruturas sociais no perfil de transmissão de determinadas doenças infecciosas, e 4 eram sobre estratégias de sobrevivência bacteriana aos antibióticos considerando aspectos evolutivos.

E 4 trabalhos eram revisões de literatura sobre mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos e estratégias de combate, e aspectos sociais, ambientais e biológicos que influenciam na dinâmica de transmissão de doenças infecciosas, e 2 abordavam implementações matemáticas a modelos utilizados em epidemiologia.

A análise dos eixos temáticos demonstra que a modelagem matemática é uma ferramenta de grande versatilidade e elevado grau de adequação para a investigação e exploração de tópicos relevantes às ciências biológicas e da saúde.

Segundo Opatowisk et al. (2011), a versatilidade da modelagem matemática se deve a seu custo reduzido quando comparado a trabalhos experimentais, e a possibilidade de condução de análises sobre fatores biológicos e determinantes epidemiológicos em populações humanas que seriam impedidos por aspectos éticos de serem explorados experimentalmente.

Ainda conforme Opatowisk et al. (2011), considerando a resistência bacteriana aos antibióticos. A modelagem matemática permite a obtenção de compreensão sobre os efeitos dos antibióticos sobre processos microbiológicos e sua relação com processos epidemiológicos, que favorecem a tomada de decisões em saúde pública e medicina, pois diferentes escalas podem ser abordadas, sendo elas: 1) Nível genético, com o intuito de investigar interações entre populações microbianas e entre hospedeiros; 2) Nível de população bacteriana, para a avaliação de emergência e seleção de bactérias resistentes entre populações bacterianas; e 3) Nível de população humana, para a obtenção de entendimento acerca de fatores de seleção e disseminação de patógenos resistente entre humanos.

Concordando a análise do levantamento bibliográfico deste trabalho (4 trabalhos de um total de 65) com o descrito por diversos autores acerca da carência de dados sobre características intrínsecas de patógenos em específico, e principalmente dados de natureza antropológica, comportamental e social consistentes o bastante para serem implementados à modelagem matemática de doenças infecciosas (OPATOWISK et al., 2011; FUMANELLI et al., 2012; BURTON et al., 2012; MCGIRR et al., 2013; GRASSLY; FRASER, 2006a)

Na tabela 1, na sumarização podem ser observados os principais aspectos encontrados nos trabalhos selecionados.

### Aspectos metodológicos dos trabalhos selecionados e suas contribuições para a epidemiologia e saúde pública

Todos os trabalhos selecionados apresentaram dinâmica de transmissão assumindo retorno ao estado suscetível, com pequenas variações nas taxas de movimentação entre os compartimentos. Tendo sido suas respectivas nomenclaturas para uniformização dos resultados expressos neste trabalho, considerando os seguintes estágios: S para suscetível, E para exposto, C para colonizado, I para infectado, e R para recuperado.

Em relação à calibração dos parâmetros dos trabalhos selecionados, apenas dois trabalhos apresentaram calibração. O trabalho de Hogeia et al. (2011) que conduziu análises de sensibilidade e significância estatística dos parâmetros matemáticos adotados com base em dados epidemiológicos secundários; e o trabalho de Eisenberg et al. (2011) que realizou ensaios epidemiológicos e microbiológicos do perfil de uso e sensibilidade de isolados de *Escherichia coli* aos antibióticos nas populações abordadas pelos autores.

E uma tentativa de calibração foi realizada no trabalho de Barners et al. (2011) por meio da utilização de um valor médio de admissões hospitalares de pacientes provenientes de unidades de cuidado de longo termo. Sendo o estudo de Costa (2010) de natureza eminentemente teórica com parâmetros oriundos da literatura.

Na tabela 2 os compartimentos e dinâmica de fluxo entre cada compartimentos podem ser observados esquematicamente.

Hogeia et al. (2013), investigaram o impacto de uma vacina hipotética sobre uma pequena porcentagem da população americana, considerando apenas 3,5% da população suscetível, contemplando 5% de indivíduos colonizados/infectados por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina (MSSA) e 5% de indivíduos colonizados/infectados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) em regimes de 1 ano e de 5 anos, por meio de um modelo SCIRS, assumindo crescimento populacional de 1,26% e a não existência de infecção simultânea.

Demonstrando Hogeia et al. (2013), a importância do quantitativo alvo no planejamento de estratégias de intervenção, e da modelagem matemática como ferramenta de planejamento por meio projeções apontando para reduções de 40% sobre o risco de colonização e de 50% sobre o risco de infecção por contato, havendo redução da prevalência em 6% após 1 ano de vacinação, e de 16% após 5 anos de vacinação com regime anual.

Barners et al. (2011) utilizaram em uma investigação também teórica, a influência do movimento de pacientes entre unidades de cuidado de longo termo e hospitais a prevalência de MRSA em ambos os ambientes por meio de modelo baseado em agente para estimar o movimento entre os ambientes mencionados, sendo os dados obtidos aplicados a modelagem determinista com estrutura SCIS, assumindo as

**Tabela 2:** Esquemas estruturais e dinâmicos utilizados nos artigos analisados.

Trabalho (Ano)	Esquema de estrutura e dinâmica do modelo
Eisenberg et al. (2012)	<p>SECS</p> <p>Estrutura do modelo: Suscetível → Exposto → Colonizado → Infectado</p> <p>Dinâmica do modelo: Fluxos de retorno de Infectado para Suscetível, Colonizado e Exposto; e de Exposto para Suscetível.</p>
Hogeia et al. (2013)	<p>SCRIS</p> <p>Estrutura do modelo: Suscetível → Colonizado → Infectado → Recuperado</p> <p>Dinâmica do modelo: Fluxos de retorno de Recuperado para Suscetível e Infectado para Colonizado.</p>
Costa (2010)	<p>SCIS</p> <p>Estrutura do modelo: Suscetível → Colonizado → Infectado</p> <p>Dinâmica do modelo: Fluxos de retorno de Infectado para Suscetível e Colonizado.</p>
Barners et al. (2011)	<p>SCIS</p> <p>Estrutura do modelo: Suscetível → Colonizado → Infectado</p> <p>Dinâmica do modelo: Fluxos de retorno de Infectado para Suscetível e Colonizado.</p>

Fonte: Os autores (2020)

seguintes proporções:  $S=0,80$ ,  $C=0,05$  e  $I=0,15$  a um total de 20 pacientes (dados de Barners et al., 2011), resultando em  $S=16$ ,  $C=1$  e  $I=1$ . Considerando sobre o sistema elaborado, três esquemas de desinfecção com mupirocina para descontaminação nasal ou banho com clorexidina com diferenças em relação às condicionais referentes ao tempo de aplicação, que foram: 1) imediatamente após a admissão no hospital, 2) após 2 ou 3 dias com resultado positivo em cultura, e 3) após 1 dia com resultado positivo por PCR (reação em cadeia da polimerase).

Sendo observado no trabalho de Barners et al. (2012), que o movimento de pacientes entre estabelecimentos de saúde de pequeno e grande porte apresenta condicionais para se tornar um fator determinante na dinâmica da transmissão de infecções causadas por bactérias resistentes, que são: 1) O movimento de pacientes de unidades de pequeno porte para os hospitais grandes é um parâmetro negligenciável em relação aos níveis de prevalência de MRSA, a menos que os pacientes sejam admitidos várias vezes na mesma unidade hospitalar (UTI, geriatria, nefrologia, entre outras); 2) O movimento de pacientes de hospitais com elevados níveis de prevalência de MRSA para unidades de pequeno porte, normalmente com número menor de pacientes, mas com tempo de estadia maior, representa um risco para o aumento da prevalência de MRSA em unidades de cuidado de pequeno porte.

E quanto às três estratégias de descontaminação, foram observados resultados similares sobre a redução dos níveis de prevalência de MRSA tanto no ambiente hospitalar quanto nas unidades de pequeno porte, porém não foram considerados no trabalho o contato entre pacientes e os custos das estratégias de screening de bactérias resistentes (Cultura e PCR).

Costa (2010) avaliou por meio de equações diferenciais em um sistema fechado SCIS a influência da lavagem inadequada das mãos e o tempo de descontaminação de uma UTI hipotética sobre a transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente aos antibióticos; assumindo 1) admissões e altas constantes; 2) a não transmissão de *A. baumannii* entre os pacientes; 3) carga de contaminação ambiental constante; e 4) contato homogêneo entre os pacientes e os profissionais de saúde.

Apontando Costa (2010) que isoladamente, a lavagem inadequada das mãos representa uma variável que contribui com grande peso para uma maior prevalência de colonização e infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos antibióticos; e a descontaminação do espaço físico da UTI só se torna significativa se for realizada em dentro de um período superior a 10 dias; e que simultaneamente, a adesão à higienização das mãos associada à rápida descontaminação do ambiente contribuem para a redução da prevalência de

casos de colonização e infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos antibióticos.

Eisenberg et al. (2011) realizaram um estudo epidemiológico transversal sobre o uso de antibióticos, prevalência de diarreia, prevalência de *Escherichia coli* resistente aos antibióticos ampicilina, cefatoxima, cloranfenicol, ciprofloxacino, gentamicina e sulfametoxazol trimetoprima em 21 vilas do norte da costa do Equador, às quais foram atribuídas valores não paramétricos referentes ao grau de distância entre si considerando como referencial o tempo e custo de viagem a partir da localidade denominada Burbón (Cidade mais desenvolvida).

Utilizando os autores como instrumentos de pesquisa questionários aplicados em regime bianual de 15 dias entre 2003-2008, culturas e teste de sensibilidade microbiana aos antibióticos de *E. coli* isolada de amostras de fezes; junto a ferramentas estatísticas para determinar os níveis de prevalência do uso de antibióticos, de resistência aos antibióticos e o grau de distância, considerando como variáveis a transmissão ambiental e introdução de *E. coli* resistente aos antibióticos induzidas pela construção de estradas (alterações ambientais e sociais), cujos dados foram utilizados para construir um modelo determinista com estrutura SECIS.

Reportando Eisenberg et al. (2012), que uso de antibióticos atua como determinante sobre a introdução de patógenos resistentes e sobre as taxas de transmissão de patógenos resistentes entre os indivíduos da população das comunidades estudadas, nas quais elevados níveis de utilização de antibióticos favorecem a transmissão, enquanto baixos níveis de utilização destes fármacos favorecem a introdução de patógenos resistentes ao nível populacional. E que as vilas consideradas mais remotas apresentaram as menores prevalência de resistência aos antibióticos, e as menos distantes de Burbon apresentaram níveis mais elevados de prevalência de *Escherichia coli* resistente aos antibióticos. Ressaltando que a prevalência de *Escherichia coli* resistente aos antibióticos em Burbon é mais elevada que nas demais vilas, e a densidade populacional também é consideravelmente maior.

Concluindo Eisenberg et al. (2012) que a construção de estradas aumenta o contato das localidades mais remotas com o “mundo exterior”, e influenciam no perfil de higiene, acesso e utilização de antibióticos.

De forma genérica, pode-se observar que todos os trabalhos apresentaram estruturas com dinâmicas que assumiam a probabilidade de reinfecção, sem a consideração de eventos estocásticos como os mencionados acima, o que é característico dos modelos deterministas (DOAN et al., 2014), que possibilitam a elaboração de predições de padrões de transmissão em diferentes cenários, considerando diferentes

fatores dinâmicos relacionados a interação patógeno-hospedeiro, hospedeiro-hospedeiro, hospedeiro-ambiente e ambiente-hospedeiro (SIETTOS; RUSSO, 2013; EISENBERG et al., 2011)

No entanto, todos os trabalhos também apresentam limitações que os tornam inapropriados para a tomada de decisões em tempo real (MA et al., 2018), pois muitas vezes negligenciam fatores importantes para a dinâmica de transmissão de doenças, como a heterogeneidade da estratificação social, idade, padrões de contato social, prática de comportamentos de risco, tempo de incubação e latência de uma infecção e outros aspectos da história natural como vias de transmissão, e saturação (redução do número de infectados por imunidade adquirida ou morte, que impedem a reinfecção) (KEELING; DANON, 2009; GRASSLY; FRASER, 2008b; LINDAH; GRACE, 2015; FUMANELLI et al., 2012).

Havendo a combinação de estudos microbiológicos com estudos epidemiológicos apenas no trabalho de Eisenberg et al. (2012), que apresenta maior suporte na sustentação de suas hipóteses e análise da sensibilidade dos parâmetros do modelo, assim como acurácia e precisão nos seus resultados, conforme exposto por Opatowisk et al. (2011) acerca das condições ideais de estudos de modelagem matemática aplicada à resistência bacteriana.

Também ressaltando que os modelos matemáticos deterministas não devem ser corrigidos o tempo todo, devendo de fato serem considerados como uma base racional para a tomada de ações, pois criam perspectivas de como determinadas condições das doenças infecciosas interagem entre si (WOOLHOUSE, 2011), contribuindo para a elaboração de distintos cenários em diferentes contextos (SIETTOS; RUSSO, 2013; KEELING; DANON, 2009), pois a simplicidade dos modelos deterministas é desejável em investigações epidemiológicas por favorecer a compreensão de fatores relevantes para a dinâmica de transmissão de patógenos em populações humanas de forma objetiva, diferente de modelos muito complexos que podem gerar informações confusas e de difícil compreensão (FUMANELLI et al., 2012; OPATOWISK et al., 2011).

### **Fatores condicionantes da dinâmica de transmissão de bactérias resistentes aos antibióticos detectados nos trabalhos selecionados**

Os fatores condicionantes e determinantes da dinâmica de transmissão de infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos entre hospedeiros humanos encontra-se dividido em duas seções que consideram o tipo de ambiente na qual os indivíduos da população se encontram, sendo eles, ambientes hospitalares e comunidades (cidade/vilas).

### **Condicionantes e determinantes da transmissão de bactérias resistentes aos antibióticos em ambientes hospitalares**

Em ambientes hospitalares, foram detectados como fatores condicionantes e determinantes para a dispersão de bactérias resistentes aos antibióticos entre seres humanos a lavagem das mãos inadequada por parte dos profissionais de saúde, pois possuem constante contato direto com diversos pacientes, acometidos por diferentes patologias, incluindo as de natureza infecciosa; e a periodicidade de descontaminação do ambiente, que se apresentar intervalos muito longos entre uma descontaminação e a outra, aumentam consideravelmente as possibilidades de contágio e posterior disseminação de doença por meio do incremento da carga microbiana ambiental (COSTA, 2010).

Considerando a lavagem inapropriada das mãos dos profissionais de saúde, o trabalho de Costa et al. (2010) corrobora com o exposto por Vanhens et al. (2013) e Van Kleef et al. (2013) que informam sobre os riscos dos profissionais de saúde como vetores de transmissão de patógenos, incluindo bactérias resistentes aos antibióticos entre pacientes suscetíveis em ambientes hospitalares e ambulatoriais. Sendo tal risco ressaltado no trabalho experimental de Gustavo (2008), que isolou não apenas de profissionais, mas também de pacientes inúmeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina.

E em relação à participação da carga microbiana ambiental como fonte de contaminação em potencial aos pacientes em unidades hospitalares, Moreira (2002) reporta o isolamento de inúmeras cepas bacterianas patogênicas em bancadas hospitalares. O que confirma a importância de descontaminação frequente do ambiente hospitalar para evitar a transmissão de patógenos do ambiente hospitalar para profissionais de saúde e pacientes.

Sendo também reportado como fator de determinante da prevalência de infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos em ambiente hospitalar o fluxo de pacientes de hospitais grandes com elevada densidade populacional e prevalência de resistência bacteriana para unidades de cuidado menores, constante readmissão do mesmo paciente em uma clínica de determinada especialidade médica (UTI, nefrologia, geriatria, entre outras), e o período de internação (BARNERS et al., 2012).

No Entanto, é importante ressaltar que diferenças fenotípicas e genotípicas entre patógenos da mesma espécie, como cepas de MRSA tipos ST22, ST36 e ST239-TW podem apresentar diferentes perfis de virulência/transmissibilidade e persistência nos hospedeiros, ocorrendo na maioria das vezes a identificação de tais patógenos somente após a

manifestação de um número significativo de casos de doença, que em meio a ambientes como hospitais, cuja rotatividade de hospedeiros se altera constantemente, diferentes perfis de colonização e transmissão podem ser observados (COOPER et al., 2012; CHEN et al., 2016).

E no que diz respeito ao período de internação, Spicknall et al. (2013), informam que o período de recuperação de pacientes acometidos por infecções causadas por patógenos resistentes é maior do que quando causadas por patógenos sensíveis aos antibióticos, o que prolonga o período de hospitalização e contato com indivíduos suscetíveis, principalmente os que são admitidos com grande frequência no mesmo local; ressaltando que além do período de doença propriamente dito, o período de transmissibilidade de pacientes acometidos por infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos é maior.

### **Condicionantes e determinantes da transmissão de bactérias resistentes aos antibióticos em comunidades**

Em localidades onde a população não apresenta exposição a um determinado tipo de patógeno, o movimento de pessoas oriundas de localidades com grande densidade populacional associada a uma elevada prevalência de resistência bacteriana favorece a interação entre indivíduos suscetíveis e sem exposição prévia ao patógeno por meio da elevação das taxas de contato, assim como aumenta as possibilidades de infecção pelo ambiente em decorrência da elevação da carga microbiana ambiental resistente aos antibióticos, nas quais a utilização destes fármacos ao nível populacional atua como fator de seleção de bactérias resistentes (EISENBERG et al., 2012).

Corroborando os resultados reportados por Eisenberg et al. (2012) sobre o fluxo de pessoas de diferentes localidades com o reportado por Barners et al. (2012) sobre o movimento de pacientes entre hospitais e unidades de cuidado menores, mas de longo termo, também corroborando com Cohen (2000) e Gushulak e Macpherson (2004) que apontam para o aumento da mobilidade local e internacional como fator que têm alterado o perfil epidemiológico de doenças infecciosas e favorecido eventos de emergência e reemergência.

Sendo também reportado por Eisenberg et al. (2012) que transformações socioambientais, como a construção de estradas, não apenas afetam a dinâmica do fluxo de pessoas que transitam por determinadas localidades, como também no perfil de utilização de antibióticos por meio do aumento da acessibilidade aos antibióticos e assistência à saúde.

No trabalho de Hoge et al. (2013) com modelagem matemática determinista, considerando cobertura vacinal sobre 3,5% da população americana suscetível a infecção por

MRSA e MSSA, é possível observar projeções que apontam para reduções de 40% sobre o risco de colonização, e de 50% do risco de infecção por contato direto, com reduções de prevalência de 6% após um ano de programa, e de 16% após cobertura vacinal de 5 anos, resultando em redução de dos valores de  $R_0$  dos agentes infecciosos envolvidos (MRSA com  $R_0$  de 1,5 e MASSA com  $R_0$  de 1,4) com significância estatística (valor de  $p < 0,0001$ ).

Neste contexto, a resistência aos antimicrobianos é um fenômeno biológico que ocorre naturalmente nos microrganismos, sendo a resistência bacteriana um problema clínico reportado desde a década de 1950, que vem se intensificado cada vez mais no passar dos anos por conta do uso indiscriminado e errado dos antibióticos, (LEVY; BONNIE, 2004); e que têm apresentado tendência a se tornar um problema de saúde duradouro, como demonstrado teoricamente por modelagem matemática e estudos epidemiológicos, mesmo considerando intervenções e a redução do uso dos antibióticos (ANDERSSON, 2006), que contradizem a teoria do custo biológico resistência bacteriana aos antibióticos, que implica aumento da resistência aos antibióticos com redução da virulência e transmissibilidade (ANDERSSON; HUGHES, 2011).

Corroborando os resultados de Eisenberg et al. (2012) e Hoge et al. (2013) com o enunciado acima, sugerindo que o custo biológico da resistência bacteriana aos antibióticos isoladamente não é o suficiente para explicar porque bactérias menos virulentas estão se tornando cada vez mais prevalentes. Devendo ser também considerado que a pressão seletiva exercida pelo uso dos antibióticos para a resistência em populações bacterianas é um processo dinâmico, nas quais comensais também podem se tornar resistentes a estes fármacos e transferir genes de resistência para patógenos (JERNBERG et al., 2010; BLANQUART et al., 2018).

Havendo também a existência de outros fatores de seleção sobre a microbiota endógena e a transitória que exercem influência sobre o perfil de resistência e suscetibilidade do hospedeiro para infecções (EISENREICH et al., STACY et al., 2016), como o metabolismo e fisiologia do hospedeiro humano em diferentes fases de desenvolvimento, a alimentação e suplementação nutricional, assim como doenças de base (FAINTUCH et al., 2017).

E em relação às intervenções de saúde pública contra a resistência bacteriana, Hoge et al. (2013) demonstra que para estas serem efetivas devem abordar preferencialmente grupos de risco suscetíveis a contraírem a infecção, pois estes grupos são determinantes na disseminação da doença ao nível populacional. Concordando com Burton et al. (2012), que sugere que subpopulações dentro de uma população maior, como, imigrantes, por exemplo, representam grupos de risco para determinadas doenças infecciosas,

principalmente quando oriundos de localidades onde há perfil endêmico; representando a vacinação dirigida a estes grupos de risco elevado uma estratégia efetiva para reduzir os riscos de disseminação de doença dentro da população como um todo.

E por fim, as transformações ambientais e sociais como fatores determinantes da dinâmica de transmissão como exposto por Eisenberg et al. (2011), representa uma variável de grande complexidade, pois afeta diretamente o comportamento humano, que não foi abordado em nem um dos trabalhos analisados.

Sendo o comportamento humano definido por Funk et al. (2012) no contexto das doenças infecciosas definido como as atitudes tomadas em virtudes de um sistema de crenças, opiniões e percepções, que são sujeitas a constantes alterações em decorrência de fontes de informação e seu grau de democratização, processos sociais e homofilia dentro do contexto definido no tempo e no espaço, entre outros fatores.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modelagem matemática determinista é uma ferramenta de grande aplicabilidade em diversas áreas das ciências biológicas e da saúde, e que pode ser utilizada como instrumento de investigação em pesquisas epidemiológicas para o planejamento de ações de saúde pública com o objetivo de reduzir os valores de incidência e prevalência de doenças infecciosas, incluindo as causadas por bactérias resistentes aos antibióticos, por possibilitar a realização de análises de vários fatores que estão sujeitos a perpétua transformações, tais como o meio ambiente, a evolução biológica dos agentes infecciosos, as estruturas sociais e valores culturais das populações humanas em decorrência dos processos de globalização e urbanização.

Sendo a integração desses fatores relevantes para a compreensão da dinâmica das doenças infecciosas e para o desenvolvimento de cenários do tipo pior dos casos, assim como projeções da efetividade de intervenções ao nível de população que permitam tomadas de decisões racionais.

No entanto, esta ferramenta apresenta suas limitações, o que torna importante a interação entre antropólogos, biólogos, epidemiologistas, enfermeiros, farmacêuticos, médicos, matemáticos, psicólogos, sociólogos e cientistas da computação para integrar aos modelos matemáticos importantes variáveis sobre a dinâmica das doenças transmissíveis nas populações humanas, para que no futuro a modelagem matemática possa ser consolidada e implementada aos serviços de epidemiologia, vigilância e saúde.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, D. I. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Current Opinion in Microbiology*, v. 9, n. 5, p. 461–465, 2006.
- ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 35, n. 5, p. 901–911, 2011.
- BARNERS, S.L.; HARRIS, A.D.; GOLDEN, B.L.; WASIL, E.A.; FURUNO, J.P. Contribution of interfacial patient movement to overall methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence levels. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 23, n. 11, p. 1073-1078, 2011.
- BLANQUART, F.; LEHTINEN, S.; LIPSITCH, M.; FRASER, C. The evolution of antibiotic resistance in a structured host population. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 15, n. 143, 2018.
- BURTON, J.; BILLINGS, L.; CUMMINGS, D.A.T.; SCHWART, I.B. Disease persistence in epidemiological models: the interplay between vaccination and migration. *Math Biosci.* v. 239, n.1, p. 91-96, 2012.
- CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. Host-pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infection and Immunity*, v. 68, n. 12, p. 6511–6518, 2000.
- CHEN, S.; SANDERSON, M.W.; LEE, C.; CERNICCHIARON, N.; RENTER, D.G.; LANZAS, C. Basic reproduction number and transmission dynamics of common serogroups of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, v. 82, n. 18, p. 5612-5620, 2016.
- COHEN, M.L.; Changing patterns of infectious diseases. *Nature*, v. 406, p. 762-767, 2000.
- COLIJN, C.; COHEN, T.; FRASER, C.; HANAGE, W.; GOLDSTEIN, E.; GIVON-LAVI, N.; DAGAN, R.; LIPSITCH, M, What is the mechanism for persistent coexistence of drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *Journal of the royal society Interface*. v. 2010, n. 7, p.905-919, 2009.
- COOPER, B.S.; KYPRAIOS, T.; BATRA, R.; WYNCOLL, D. TOSAS O; EDGEWORTH, J.D. Quantifying type-specific reproduction numbers for nosocomial pathogens: Evidence for heightened transmission of an Asian sequence type 239 MRSA clone. *Plos Computational biology*, v. 8, n. 4, p. 1-13, 2012.
- COSTA, A.L.P.; NETO, O.A.R.; SILVA-JUNIOR, A.C.S. Conditioners of the infectious diseases dynamics. *Estação Científica*, v. 8, n3, p. 9-23, 2018.
- COSTA, K.G. Transmissão de *Acinetobacter baumannii* em um unidade de terapia intensiva: Abordagem do ambiente e da higienização das mãos através de um modelo

- matemático determina. 2010. 70 f. Dissertação (Mestrado). Mestrado em ciências na área de epidemiologia em saúde pública. Fio Cruz.
- DOAN, T.N.; KONG, D.C.M.; KIRKPATRICK, C.M.J.; MCBRYDE, E.S. Optimizing hospital infection control: the role of mathematical modeling. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 35, n. 12, p. 1521-1530, 2014.
- EISENBERG, J.N.S.; GOLDSTICK, J.; CEVALLOS, W.; TRUEBA, G.; LEVY, K.; SCOTT, J.; PERCHA, B.; SEGOVIA, R.; PONCE, K.; HUBBARD, A.; MARRS, C.; FOXMAN, B.; SMITH, D.L.; TROSTLE, J. In roads to the spread of antibiotic resistance: Regional patterns of microbial transmission in northern Ecuador. *Journal of the royal society Interface*, v. 2012, n.9, p. 1029-1039, 2011.
- EISENREICH, W.; DANDEKAR, T.; HEESEMANN, J.; GOEBEL, W. Carbon metabolism of intracellular bacterial pathogens and possible links to virulence. *Nature Reviews Microbiology*, v.8, p. 401-412, 2010.
- FAINTUCH, J. org. Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia. Editora Manole, Ed 1, São Paulo, 2017.
- FAUCI, A.S.; MORENS, D.M. The perpetual challenge of infectious diseases, *The New England Journal of Medicine*, v. 366, p. 454-461, 2012.
- FUMANELLI, L.; AJELLI, M.; MANFREDI, P.; VESPIGNANI, A.; MERLER, S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *Plos computational biology*, v. 8, n. 9, p. 1-10, 2012.
- FUNK, S.; SALATHÉ, M.; JANSEN, V.A.A. Modelling the influence of human behavior on the spread of infectious diseases: a review. *Journal of the royal society Interface*. v. 2010, n.7, p. 1247-1256, 2010.
- GRASSLY, N.C.; FRASER, C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proceedings of the Royal Society B*, v.272, p. 2541-2550, 2006a.
- GRASSLY, N.C.; FRASER, C. Mathematical models of infectious diseases transmission, *Nature Reviews Microbiology*, v.6, p. 477-487, 2008b.
- GUSHULAK, B.D.; MACPHERSON, D.W. Globalization of infectious diseases: the impact of migration. *Travel Medicine*, v. 32, p. 1742-1748, 2004.
- GUSTAVO, B. L.Análise de portadores assintomáticos de staphylococcus aureus no hospital universitário de Brasília. 2008. 102f. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília.
- HOGEA, C.; VAN EFFELTERRE, T.; ACOSTA, C. J. A basic dynamic transmission model of Staphylococcus aureus in the US population. *Epidemiology and Infection*, v. 142, n. 3, p. 468-478, 2014.
- JERNBERG, C.; LÖFMARK, S.; EDLUND, C.; JANSSON, J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, v. 156, p. 3216-3223, 2010.
- KEELING, M.J.; DANON, L. Mathematical modelling of infectious diseases. *British medical bulletin*, v. 92, p. 33-42, 2009.
- LEVY, S. B.; BONNIE, M. Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses, *Nature Medicine*, v. 10, n. 12, p. 122-129, 2004.
- LINDAHL, J.F.; GRACE, D. The consequences of human actions on risk factors for infectious diseases: a review. *Infection Ecology and Epidemiology*, v. 5, p. 1-11, 2015.
- MA, Y.; HORSBURGH, C.G.; WHITE, L.F.; JENKINS, H.E. Quantifying TB transmission: a systematic review of reproduction number and serial interval for tuberculosis. *Epidemiology and Infection*, p. 1-7, 2018.
- MCGIRR, A.A.; TUIE, A.R.; FISMAN, D.N. Estimation of the underlying burden of pertussis in adolescent and adults in southern Ontario, Canada. *Plos one*, v. 8, n. 12, p. 1-8, 2013.
- MOREIRA, L.R.C. Bancadas hospitalares: Superfícies e porosidade como fontes potenciais de infecção. 2002, 115 f. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação em Bioengenharia, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos-São Paulo.
- OPATOWSKI, L.; GUILLEMOT, D.; BOËLLE, P.Y. TEMIME, L. Contributions of mathematical modeling to the fight against bacterial resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 24, p. 279-287, 2011.
- PARRATT, S. R.; NUMMINEN, E.; LAINE, A.-L. Infectious Disease Dynamics in Heterogeneous Landscapes. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, v. 47, n. 1, p. 283-306, 2016.
- SIETTOS, C.I.; RUSSO, L. Mathematical modelling of infectious diseases. *Virulence*, v. 4, n. 4, p. 295-306, 2013.
- SPICKNALL, I.H.; FOXMAN, B.; MARRS, C.F.; EISENBERG, J.N. A modeling framework for the evolution and spread of antibiotic resistance: Literature review and model categorization. *American Journal of Epidemiology*, v. 178, n. 4, p. 508-520, 2013.
- STACY, A.; MCNALLY, L.; DARCH, S.E.; BROWN, S.P.; WHITELEY, M. The biogeography of polymicrobial infection. *Nature Reviews Microbiology*, v.16, p. 93-105, 2016.
- VAN KLEEF, E.; ROBOTHAM, J.V.; JIT, M.; DEENY, S.R.; EDMUNDS, W.J. Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BCM Infectious Diseases*, v.13, n. 294, p. 1-13, 2013.
- VANHEMS, P.; BARRAT, A.; CATTUTO, C.; PINTON, J.F.; KHANAFER, N.; RÉGIS, C.; KIM, B.; COMTE, B.; VOIRIN, N. Estimating potential infection transmission routes in

- hospital wards using wearable proximity sensors. *Plos One*, v.8, n. 9, p. 1-12, 2013.
- WOOLHOUSE, M. How to make predictions about future infectious disease risks. *Philosophical transactions of Royal Society B*. v. 366, p. 2045-2054, 2011.
- ZAMAN, G.; JUNG, I.H.; TORRES, D.F.M.; ZEB, A. Mathematical modelling and control of infectious diseases, *Computational and mathematical methods in medicine*, article ID 7149154, p.1, 2017.
- 

**Submissão:** 29/01/2020

**Aprovado para publicação:** 26/02/2020