

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



“Transmissão de *Acinetobacter baumannii* Resistente em uma Unidade de Terapia Intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico”

por

Kátia Gonçalves Costa

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Claudio José Struchiner

Rio de Janeiro, julho de 2010.

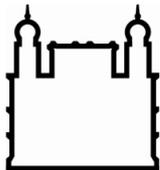
Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C823 **Costa, Kátia Gonçalves**
Transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente em uma unidade de terapia intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico. / Kátia Gonçalves Costa. - Rio de Janeiro: s.n., 2010.
68 f.; tab., graf.

Orientador: Struchiner, Claudio José
Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2010

1. Infecções por *Acinetobacter* / transmissão. 2. Infecções por *Acinetobacter* / epidemiologia. 3. Infecção Hospitalar / epidemiologia. 4. Lavagem de Mãos. 5. Higiene. 6. Controle de Infecções / métodos. 7. Unidades de Terapia Intensiva. 8. Computação Matemática.I. Título.

CDD - 22.ed. – 362.11



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Transmissão de Acinetobacter baumannii Resistente em uma Unidade de Terapia Intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico”

apresentada por

Kátia Gonçalves Costa

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Ianick Souto Martins

Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Prof. Dr. Claudio José Struchiner – Orientador

Dissertação defendida e aprovada em 21 de julho de 2010.

*À Florence Nightingale & Ignaz Philipp Semmelweis
(in memoriam)*

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais – Adamastor e Darci por me presentarem com aquilo que um ser humano pode receber de mais precioso na vida – *Educação*. A eles que dedicaram muitos anos de suas vidas trabalhando arduamente para que eu pudesse frequentar os bancos das Escolas e da Universidade, eu dedico esse trabalho com todo meu amor e admiração.

À minha irmã Valéria pelo seu exemplo de caráter, disciplina e dedicação aos estudos. Ela foi e sempre será um exemplo de que *‘estudar continuamente’* é o único caminho que nos possibilita vislumbrar novos horizontes. A ela que esteve presente em todos os momentos importantes da minha vida, dedico também este trabalho com todo meu amor e admiração.

À minha grande amiga Sayonara que com sua amizade incondicional desde a Universidade, seu exemplo de perseverança, de garra, de trabalho e dedicação aos estudos, me impulsionou a seguir adiante na minha qualificação profissional. Seguindo seu exemplo bem sucedido, hoje encerro mais uma etapa desse meu caminho. A ela dedico este trabalho e não tenho palavras para traduzir todo meu agradecimento e carinho por todos os momentos que compartilhamos nos últimos vinte e oito anos de amizade, pelas contribuições acadêmicas e por existir na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento especial é dirigido em primeiro lugar ao meu Orientador Prof. Claudio José Struchiner que, com muita humildade diante de todo seu conhecimento na área da epidemiologia de doenças transmissíveis, me fez acreditar que eu era capaz de executar esta proposta de trabalho. Meus agradecimentos por tudo que me ensinou na orientação, nas disciplinas ministradas, por todo incentivo acadêmico e por me mostrar o “*caminho das pedras*” no estudo das doenças infecciosas.

Aos Professores da banca na entrevista ‘eletrizante’ de seleção para o mestrado – Profa. Claudia Codeço, Prof. Reinaldo Souza e Prof. Claudio Struchiner, meu ‘obrigada’ por permitirem minha entrada nesta Escola. Sem esse aval eu não teria tido a oportunidade de adquirir tanta riqueza de conhecimentos. Estudar na ESNP foi uma experiência indescritível e inesquecível!!

A todos os Professores das disciplinas que cursei meu agradecimento por tantas novidades e atualizações nas áreas de Epidemiologia, Estatística e Doenças Transmissíveis – Profs Joaquim Valente, Luiz Camacho, Reinaldo Souza, Guilherme Werneck, Claudia Codeço, Claudio Struchiner, Evandro Coutinho, Francisco Bastos, Márcia Lázaro, Maria de Jesus Mendes, Cosme Furtado, Tayñana Simões, Mariana Hacker, Silvana Granado, Fernando Verani, Elvira Godinho e Fernando Telles.

Aos Coordenadores da disciplina “Ecologia de Doenças Transmissíveis” do Programa de Saúde Pública - Profa Elizabeth Glória Santos e Prof. Valmir Laurentino e todo corpo docente, por todo ensinamento enriquecedor e a forma acolhedora de conduzir esse curso.

Aos Profs convidados para a banca de Qualificação – Ianick Souto (Universidade Federal Fluminense), Cláudia Codeço e Guilherme Werneck pelas contribuições valiosas na época para o meu projeto de pesquisa. Momentos de grandes reflexões sobre tudo que me deixaram de sugestões!

Aos meus queridos e divertidos amigos de turma: Nanda (Fernanda), Baiana (Isaura), Carol (Carolina), Bertoni (Neilane), Aline, Dri (Adriano), Wanjinha (Wanja), Niquini (Roberta), Serginho, Rique (Henrique), Gê (Gerson), Lipe (Felipe), Nacif (Michele), Candy (Candida), Bel (Isabel), e aos amigos ‘acolhidos’ na turma - Muloliwa (Artur), Dennis e Carlos Linhares. Sentirei muitas saudades do convívio, das brincadeiras, das trocas de emails divertidos ao longo do curso, das horas alegres, das reuniões festivas fora da Escola e dos almoços no restaurante do térreo. Sentirei saudades também dos momentos de seriedade, dos estudos em grupo tanto na Escola quanto por várias madrugadas através dos *chats* virtuais e dos momentos de ‘desespero solidário’ diante das disciplinas, provas e trabalhos! Esses amigos com toda certeza estarão para sempre na minha história e agradeço *aos Deuses* por ter conhecido cada um deles!

A todo grupo de secretárias da Pós Graduação, Secretaria Acadêmica, aos funcionários da Xerox – Mário e Vinícius e aos funcionários das Bibliotecas ENSP e ICICT/Fiocruz por todo apoio, orientações e auxílio administrativo. Sem esse trabalho de infra-estrutura tão bem realizado por eles, certamente teria sido muito difícil organizar tantas atividades acadêmicas que aconteceram simultaneamente.

Agradeço ao amigo e Prof. Antonio Tadeu Fernandes por ter me introduzido no fascinante ‘mundo’ das infecções hospitalares. Através dos seus ensinamentos iniciados há dezesseis anos que me apaixonei pelo estudo das doenças infecciosas. Suas contribuições foram inestimáveis para minha formação inicial nessa área.

Por fim, agradeço todos os meus amigos de ‘toda uma vida’, pela paciência que tiveram comigo durante minha trajetória acadêmica e meu período de reclusão para elaborar este trabalho. Sei que a torcida carinhosa de todos foi um grande incentivo para que eu chegasse até aqui.

*A vida foi feita para se divertir. Felizes daqueles que descobrem
o que lhes dá prazer. Não se acanhe, vá fundo no tema!!*

[Últimos momentos da minha orientação - Abr/2010]

Bom trabalho! E não se fala mais nisso!!

[Última semana da minha orientação - Jun/2010]

Claudio J. Struchiner

RESUMO

Introdução: *Acinetobacter baumannii* emergiu nos últimos trinta anos como um patógeno relevante para ocorrência de infecções graves em pacientes gravemente comprometidos pela doença de base. Altas taxas de morbi-mortalidade são associadas às cepas resistentes de *A. baumannii*, as quais podem manter comportamento epidêmico causando surtos extensos simultaneamente em diversas instituições de saúde. Historicamente *A. baumannii* tem habilidade para persistir em ambientes secos e úmidos, o que torna o controle de disseminação de difícil execução Tanto a higienização das mãos quanto a limpeza rigorosa do ambiente são estratégias fundamentais a serem adotadas para essa finalidade. **Objetivo:** identificar através de simulações do modelo a relação entre o tempo de contaminação do ambiente e o risco de disseminação de *Acinetobacter baumannii* resistente e a relação entre inadequação da higienização das mãos pelos profissionais de saúde e o risco de disseminação de *Acinetobacter baumannii* resistente. **Materiais e Métodos:** um modelo matemático determinístico foi elaborado para avaliar a dinâmica de transmissão de *A. baumannii* dentro de uma unidade de terapia intensiva hipotética. O comportamento das variáveis de interesse foi simulado ao longo do tempo para diferentes valores dos parâmetros *inadequação da higienização das mãos* [ρ] e *descontaminação do ambiente* [κ]. As prevalências dos indivíduos suscetíveis, colonizados e infectados foram avaliadas. O software utilizado foi o XPP/WinPP. **Resultados:** após várias simulações do modelo onde as duas variáveis de interesse foram simultaneamente avaliadas, o modelo prediz que melhores resultados na prevalência de indivíduos colonizados e infectados (baixa prevalência de colonizados e infectados em comparação com o modelo original [$\rho=0,4$ e $\kappa=0,1$]), são encontrados quando profissionais de saúde aderem mais à prática de higienização das mãos ($\rho=0,1$) associada à rápida descontaminação do ambiente ($\kappa>0,1$). **Conclusão:** embora no modelo apresentado não tenha sido possível observar a interrupção da transmissão por *Acinetobacter baumannii* resistente ao longo do tempo, as duas variáveis utilizadas nas simulações mostraram impacto nas prevalências de indivíduos colonizados e infectados. Novos estudos em modelagem com *Acinetobacter baumannii* resistente devem ser desenvolvidos no sentido de compreender melhor a dinâmica de transmissão por este patógeno para indivíduos gravemente enfermos.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*, modelagem matemática, infecção hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: *Acinetobacter baumannii* has emerged over the last thirty years as an important pathogen for the occurrence of serious infections in patients severely compromised by underlying disease. High rates of morbidity and mortality are associated with resistant strains of *A.baumannii*, which can maintain epidemic behavior causing large outbreaks in various health institutions simultaneously. Historically, *A. baumannii* is able to survive under dry and humid environments, which makes difficult to control its spread. Both hand washing and rigorous environmental cleaning are key strategies to be adopted for this purpose. **Objective:** To identify through simulations model the environment contamination time which contributes to further spread of resistant *Acinetobacter baumannii* and hand hygiene adherence rate of health professionals that predicts the best spread control of resistant *Acinetobacter baumannii*. **Materials and methods:** A deterministic mathematical model was developed to assess the dynamic transmission of *A. baumannii* in a hypothetical critical care unit. The behavior of variable of interest was simulated over time for different parameters values *inadequate handwashing* [ρ] and *decontamination of the environment* [κ]. The prevalence of susceptible, colonized and infected individuals, was evaluated. It was utilized the software XPP/WinPP. **Results:** After several model simulations where the two variables of interest were simultaneously evaluated, the model predicts that better results in the prevalence of colonized and infected individuals (low prevalence of colonized and infected individuals compared to the original model [$\rho=0,4$ and $\kappa=0,1$]), are found when health professionals have higher adherence to hand hygiene practice ($\rho=0,1$) associated with the rapid decontamination of the environment ($\kappa>0,1$). **Conclusion:** Although has not been possible to observe the interruption of transmission by resistant *Acinetobacter baumannii* over time with the model presented, the two variables utilized in the simulations showed the impact in the prevalence of colonized and infected individuals. Further modeling studies with resistant *Acinetobacter baumannii* should be developed to better understand the transmission dynamics of this pathogen for severely ill individuals.

Key-words: *Acinetobacter baumannii*, mathematical model, infection control.

SUMÁRIO

Introdução	1
Justificativa	8
Revisão da Literatura	
<i>Evolução da Resistência Microbiana</i>	9
<i>Acinetobacter baumannii no Ambiente Hospitalar</i>	16
<i>Infecção Hospitalar e as Contribuições da Modelagem Matemática</i>	24
Objetivos	
Objetivo Geral	32
Objetivos Específicos	32
Materiais e Métodos	
<i>Quanto ao Modelo Proposto</i>	33
<i>Quanto a Definições de Termos</i>	36
<i>Quanto ao Software Utilizado</i>	38
Resultados e Discussão	39
<i>Limitações do Estudo</i>	51
Considerações Finais	54
Referências Bibliográficas	57

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas que dizimaram populações ao longo da história da humanidade, indiscutivelmente formam o grupo de enfermidades que mais causaram impacto demográfico devido às epidemias que provocaram durante vários séculos. Doenças como tuberculose, varíola, cólera, peste, febre tifóide entre outras, faziam com que a existência humana fosse passageira e determinavam ainda no século XIX, uma expectativa média de vida na Europa e América do Norte em torno de 50 anos. A probabilidade de morrer de doença infecciosa até então era em torno de quarenta por cento nos países industrializados.¹

Os primeiros quarenta anos do século XX demonstraram os reflexos dos avanços científicos obtidos a partir de meados do século anterior. A descoberta dos microrganismos como causadores de processos infecciosos e, especialmente dos mecanismos de transmissão de infecções através de água contaminada, vetores e contato íntimo entre as pessoas, levaram à adoção de inúmeras medidas de controle dentre as quais merecem destaque o saneamento, as vacinas e os antimicrobianos.²

A descoberta e o desenvolvimento dos antimicrobianos trouxeram grandes benefícios para a saúde dos indivíduos os quais já não morriam facilmente de infecções. Alexander Fleming ao descobrir a penicilina em 1928 não poderia imaginar que estava diante de uma das mais importantes descobertas do século XX e que mudaria a dinâmica de interação entre o homem e os microrganismos patogênicos. A partir de então, o mundo da medicina foi considerado capaz de combater os agentes infecciosos e acreditava-se que os problemas causados por tais agentes estavam definitivamente resolvidos.³

Infelizmente, essa vitória sobre as doenças infecciosas foi mais expressiva nos países desenvolvidos. Estimativas atuais e projeções futuras mostram que essas doenças ainda permanecem como a principal causa de morte em países em desenvolvimento, com uma taxa superior a 25% dos óbitos, comparada aos países desenvolvidos. Porém, mesmo nos países desenvolvidos, as doenças infecciosas também permanecem como uma ameaça às populações devido à emergência e re-emergência de algumas dessas enfermidades.⁴

Em meados do século XX com a produção em escala industrial da penicilina, e principalmente devido ao impacto positivo provocado por esse antibiótico alterando o curso das doenças infecciosas, seu uso indiscriminado levou em pouco mais de dez anos ao desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos.

A resistência microbiana, embora considerada em parte um fenômeno biológico natural intrínseco dos microrganismos, tem sido apontada como um dos mais graves problemas de Saúde Pública dos últimos tempos, devido à aquisição e transferência de outros mecanismos sofisticados de resistência entre os patógenos.⁵ O esgotamento do arsenal terapêutico que se desencadeou ao longo dos anos para o tratamento de diversas doenças infecciosas, demonstra o quanto a população está suscetível à invasão por esses patógenos resistentes. Apesar dos esforços, a indústria farmacêutica ainda se encontra sem resposta de alternativas terapêuticas efetivas em algumas situações.⁶ A descoberta de uma nova droga antimicrobiana leva muitos anos em contraposição à rápida capacidade com que as espécies microbianas, chamadas pela imprensa leiga de *superbugs*, desenvolvem mecanismos de resistência a essas drogas. É evidente que a surpresa de pesquisadores e profissionais fica por conta da notável rapidez com que as *superbugs* têm se disseminado entre as populações.⁷

Doenças provocadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos têm sido incluídas na relação de doenças infecciosas emergentes que ameaçam a saúde das populações. Tuberculose multi-droga resistente, malária cloroquina resistente e espécies bacterianas que provocam surtos hospitalares como *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente (MRSA), são alguns exemplos verificados em diversos países. A emergência desses patógenos entre tantos outros e sua subsequente disseminação têm causado um grande impacto na saúde e na economia global.⁵

A Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ tem considerado diversos fatores como responsáveis pelo crescente aumento da resistência microbiana destacando entre eles:

1. Propaganda de novas drogas – pressão das indústrias para comercialização,
2. Falha terapêutica, medicamentos falsificados e preferência pelos antibióticos de largo espectro,
3. Deficiência na formação de profissionais de saúde,
4. Meios de comunicação (TV, rádio, internet, jornal, etc) – pressão da população para que médicos prescrevam antimicrobianos,

5. Alimentos contaminados com microrganismos resistentes – antibióticos usados amplamente na pecuária, agricultura, avicultura e na conservação de alimentos,
6. Globalização,
7. Deficiência na vigilância epidemiológica intra e extra-hospitalar.

A pobreza é um fator apontado pela OMS como relevante para o desenvolvimento de resistência na medida em que a população fica à margem dos cuidados de saúde, conseqüentemente mais vulnerável às doenças infecciosas e ao uso indevido dos antimicrobianos, tanto pela qualidade duvidosa quanto pela subutilização dos mesmos.

Historicamente, os mecanismos de transmissão e disseminação dos patógenos têm relação com a forma como a sociedade se organizou política-social e economicamente ao longo do tempo. Com o crescimento da densidade populacional, indivíduos passaram a conviver em grupos cada vez maiores e, portanto, passaram a contribuir de forma mais expressiva para a transmissão de patógenos de pessoa-a-pessoa.⁷ Entre os indivíduos de diversas regiões, as viagens, comércio, turismo e migração contribuem rapidamente para a disseminação de mecanismos de resistência entre os países, de cepas como *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), *Enterococcus sp* resistente à vancomicina (VRE) e de *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina; e são constantes ameaças às populações.⁸

Pesquisadores das diversas áreas vêm estudando a capacidade dos patógenos desenvolverem resistência aos antimicrobianos sem, contudo, obterem grandes avanços no sentido de estabelecer formas de controlar a disseminação dessas espécies. Estudos realizados por *Paul Ewald*⁹ há mais de duas décadas já apontavam para a necessidade de integração entre a Saúde Pública, a Ecologia e a Biologia Evolucionária, naquilo que ele denominou de ‘Epidemiologia Evolucionária’. A proposta era compreender sob uma nova perspectiva de arcabouço teórico dessas diversas áreas, a diversidade e habilidade dos patógenos em causarem doenças graves no hospedeiro.

O problema da resistência microbiana não está restrito apenas às doenças infecciosas de notificação obrigatória. Patógenos resistentes têm sido responsáveis por infecções graves também no ambiente hospitalar há mais de quatro décadas, quando foi reportado o primeiro surto por *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) em hospitais americanos. Desde então, infecções graves causadas por patógenos resistentes têm contribuído para altas taxas de infecção hospitalar em diversos países do mundo.

Os índices de infecção hospitalar bem como os índices de resistência aos antimicrobianos representam indicadores de qualidade no cuidado à saúde, elevando a morbi-mortalidade e os custos hospitalares.^{10,11} No que se refere aos custos, trabalhos relatam o aumento considerável nos gastos para o tratamento dos pacientes internados que adquirem infecção por patógenos resistentes, comparado aos pacientes que têm infecção por cepas sensíveis. Estudo americano desenvolvido por *Cosgrove et al*¹² estimou que esses gastos foram de aproximadamente 6.000 a 30.000 dólares por paciente. Em situações de surtos dentro das unidades esse impacto financeiro pode ser bem maior do que em situações endêmicas, conforme demonstrado na revisão sistemática conduzida por *Gastmeier et al*¹³ onde avaliou as publicações referentes a surtos por infecções hospitalares. Um dos trabalhos avaliados foi conduzido por *Kanerva et al*¹⁴ no Hospital Universitário de Helsinque onde os autores demonstraram que no surto ocorrido por *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), os gastos diretos relacionados com os pacientes em medidas de precaução de contato, tratamento e rastreamento de novos casos, levaram ao somatório adicional total de 386.062 euros, além da perda financeira do hospital em torno de 1.183.808 euros com leitos bloqueados por 112 dias na enfermaria de cirurgia vascular.

Os custos têm estreita relação com o aumento do tempo de permanência desses pacientes que adquirem infecções por patógenos resistentes. Exemplos são observados nos trabalhos realizados com *Salmonella* resistente à fluoroquinolona os quais apontam uma possível associação entre o aumento do tempo de permanência no hospital devido à infecção por esse microrganismo, levando inclusive ao aumento na frequência de óbito em pacientes com salmonelose grave.¹⁵

Nesse sentido, é indiscutível a importância de se instituir um bom programa de prevenção e controle de infecção hospitalar, cujos objetivos incluam a vigilância da resistência bacteriana e o aconselhamento no uso de antimicrobianos. Esse programa deve ser instituído por profissionais de saúde bem treinados, em áreas estratégicas dentro das instituições de saúde tanto ao nível regional quanto no nível nacional, sendo parte indispensável da gestão hospitalar.^{11,16}

O uso indiscriminado de antimicrobianos no ambiente hospitalar tem sido apontado como um dos fatores mais relevantes para o desenvolvimento de resistência microbiana.¹⁷ Por outro lado trabalhos têm demonstrado ao longo dos anos que o uso de antibióticos na medicina veterinária, em conservação de alimentos e na engorda de animais destinados à alimentação, favorecem drasticamente o desenvolvimento de

mecanismos de resistência por parte dos patógenos.¹⁸ Isso demonstra que o problema vem alcançando dimensões que vão além das instituições de saúde. Exemplos desse fato são surtos descritos em países desenvolvidos relacionados a infecções graves em pessoas que consumiram carne de gado e galinha, ambos contaminados por *Salmonella* ou *Compylobacter* resistentes às fluoroquinolonas.^{19,20} O conhecimento, o manejo e as medidas de intervenção são fundamentais para o controle de resistência dos patógenos em todos os países e este problema tem um grande impacto na saúde pública mundial.

No que se refere à vigilância de espécies bacterianas resistentes, patógenos gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp* e Enterobactérias, têm representando um importante papel na ocorrência de surtos hospitalares bem como infecções graves na comunidade.²¹ Espécies de *Acinetobacter* resistentes, por exemplo, já são bem descritas como responsáveis por pneumonias comunitárias graves, tanto quanto cepas de *Escherichia coli* produtoras da enzima beta-lactamase de espectro estendido causam infecções comunitárias do trato urinário.²² Essas infecções conduzem a tratamentos antimicrobianos de maior espectro de ação e, por conseguinte mais onerosos.^{23,24}

Dados nacionais apresentados pelo **SENTRY** - *Antimicrobial Surveillance Program* - mostraram que *Pseudomonas aeruginosa* foi o patógeno mais frequentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, a segunda causa mais freqüente de infecção urinária e infecção de ferida cirúrgica, e o sétimo patógeno mais comum em infecções da corrente sanguínea. Foi, também, o segundo patógeno mais freqüente em queimados. Durante as últimas quatro décadas *Pseudomonas aeruginosa* foi responsável por 10% de todas as infecções nosocomiais.^{25,26}

Dados recentes da China também apontam as bactérias gram negativas como responsáveis pela ocorrência das infecções hospitalares, principalmente do trato respiratório inferior e para aquelas que já apresentam susceptibilidade diminuída aos antimicrobianos, como é o caso de *Pseudomonas aeruginosa* (25%), de *Klebsiella pneumoniae* (18%), de *Acinetobacter baumannii* (11%), dentre outros.²⁷

Alguns estudos revelam que o controle de bactérias gram negativas resistentes no ambiente hospitalar é de difícil manejo. Surtos provocados por *A. baumannii* mostram que o controle e a erradicação são possíveis através da adoção de múltiplas intervenções que envolvem tanto os profissionais de saúde quanto o ambiente ao redor do paciente.^{28,29} Entretanto, os esforços para controlar essas cepas têm se mostrado ainda

insuficientes, ainda que diversas estratégias educacionais e medidas preventivas sejam exaustivamente adotadas.

Nas áreas onde se encontram os pacientes mais gravemente enfermos como a unidade de terapia intensiva, os patógenos mais resistentes aos antimicrobianos são uma verdadeira ameaça aos indivíduos cuja saúde já se encontra debilitada pela doença de base. Esses patógenos são capazes de se disseminarem rapidamente entre os indivíduos nessas unidades, causando grandes surtos. Um grupo de bactérias que vem ganhando destaque nesse cenário é a do gênero *Acinetobacter*.³⁰

Nas últimas duas décadas as espécies de *Acinetobacter sp* vêm representando patógenos emergentes na ocorrência de infecções nosocomiais, com destaque nesse sentido para a espécie *A. baumannii*. Esses patógenos provocam infecções graves como pneumonias, infecções de corrente sanguínea, infecções de feridas cirúrgicas, entre outras, estão associados a altas taxas de morbi-mortalidade podendo variar de 17% a 52% e estão implicados em surtos inter-hospitalares de grandes proporções podendo inclusive atingir regiões diferentes dentro do próprio país.^{30,31}

Diversos surtos hospitalares relacionados à *Acinetobacter baumannii* principalmente em unidades de terapia intensiva, têm sido descritos na literatura, demonstrando a importância que esse patógeno vem adquirindo ao longo do tempo dentro das instituições de saúde. O comportamento de disseminação rápida atribuída a clones epidêmicos de *A. baumannii* parece ter estreita relação com a resistência antimicrobiana desenvolvida por esse patógeno, conforme demonstrado por *Koeleman et al.* No estudo multicêntrico conduzido em diversas instituições da Europa com objetivo de avaliar os marcadores bacterianos para potencial comportamento epidêmico de cepas envolvidas em surtos hospitalares e cepas com perfil esporádico de *Acinetobacter sp*, os autores verificaram que a resistência aos antimicrobianos foi o fator de risco independente para o comportamento epidêmico de *Acinetobacter baumannii* $OR=6,7$ ($IC_{95\%}[1,9-27,2]$ $p < 0,01$), sendo que esta espécie representou 91% de todas as espécies encontradas nos isolados clínicos.³²

A prevenção e controle de tais surtos são estratégias complexas devido à diversidade de medidas a serem adotadas diariamente envolvendo não só os profissionais de saúde diretamente como também o grupo de trabalhadores que realizam a higiene hospitalar. Uma vez que *Acinetobacter baumannii* historicamente tem a capacidade de sobreviver por longo tempo em superfícies inertes secas e úmidas, além de facilmente

colonizarem as mãos dos profissionais de saúde, encontrar a fonte de infecção torna-se fundamental para erradicação completa do surto.

Essa complexidade de ações adotadas pode ser verificada no trabalho realizado por *La Forgia et al.*,³³ onde foi avaliado um surto ocorrido na unidade de terapia intensiva médica/cirúrgica de um Hospital de Chicago. Os autores descreveram que a erradicação do surto por *Acinetobacter baumannii* resistente só foi possível depois de instituir, com o auxílio do engenheiro hospitalar, um novo protocolo de desinfecção de todo sistema de abastecimento de água que servia àquela unidade, com um produto à base de hipoclorito de sódio que era diariamente bombeado no sistema. Foi detectado através de testagem molecular que o clone epidêmico responsável pelas infecções era exatamente o mesmo que se encontrava na pia de um dos quartos de paciente da unidade e apenas a troca da pia não eliminou o patógeno do reservatório ambiental. Antes da medida de intervenção 18 pacientes em 10 meses foram colonizados ou infectados com *A. baumannii* resistente e depois do protocolo instituído houve uma diminuição para 19 pacientes colonizados ou infectados com o patógeno em 28 meses, com diferença estatisticamente significativa nas taxas ($p < 0,01$).

Por outro lado, a literatura tem enfatizado que, pacientes portadores de patógenos resistentes também representam um reservatório em potencial para disseminação nessas áreas críticas. Nesse sentido, a recomendação de banho diário do paciente colonizado com *Acinetobacter baumannii* resistente com um antisséptico a base de gluconato de clorexidina 4%, parece ser uma estratégia adicional em pacientes com infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso profundo em unidades críticas onde *A. baumannii* é altamente endêmico, com resultados satisfatórios na diminuição da prevalência deste patógeno.³⁴

A alta morbimortalidade, o aumento no tempo de permanência dos pacientes infectados com *Acinetobacter baumannii* resistente e as várias estratégias de prevenção e controle de disseminação a serem adotadas, justificam que mais estudos sejam realizados para a compreensão da dinâmica de transmissão de *A.baumannii* no sentido de traçar e implementar o mais precocemente possível as estratégias mais adequadas, prevenindo dessa forma a ocorrência de surtos hospitalares.

JUSTIFICATIVA

As infecções hospitalares constituem um grande problema em instituições de saúde de diversos países e elevam consideravelmente a morbimortalidade do paciente já debilitado pela patologia base; além de prolongar o tempo de internação.

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma questão de Saúde Pública mundial e com poucas perspectivas de disponibilidade de novas drogas para tratamento das doenças infecciosas.

Pacientes graves que adquirem infecção nosocomial por patógenos resistentes aos antimicrobianos têm chances reduzidas de recuperação, comparados aos pacientes que adquirem tais infecções pelas mesmas espécies cuja diferença é a sensibilidade a estas drogas. Isso se deve às limitadas opções terapêuticas.

A crescente participação de *Acinetobacter baumannii* resistente na ocorrência de surtos em unidades críticas em vários países, incluindo o Brasil, revela que mais estudos são necessários sobre a dinâmica de transmissão deste patógeno.

Nesse sentido, a modelagem matemática pode contribuir de forma considerável para apontar medidas de impacto na prevenção e controle de surtos por *Acinetobacter baumannii* resistente, orientando a direção das ações com vistas à interrupção da transmissão.

Este estudo se justifica na medida em que poderá compreender melhor através de simulações matemáticas, duas questões relevantes na disseminação de *Acinetobacter baumannii* dentro da unidade de terapia intensiva: a *contaminação do ambiente* que serve de potencial reservatório para este patógeno, e a *inadequada higienização das mãos* pelos profissionais de saúde que contribui para transmissão cruzada.

1. *Evolução da Resistência Microbiana:*

Mais de um bilhão de bactérias de diversos tipos vivem e se reproduzem nos seres humanos, animais e meio ambiente. Embora qualquer uma delas possa se replicar rapidamente, apenas uma pequena parcela consegue se replicar com sucesso e gerar descendentes. A competição entre elas ocorre dentro de um complexo habitat no qual predominará apenas aquelas cepas mais adaptadas. Uma cepa de bactéria resistente aos antibióticos é um caso especial porque a exposição a essas drogas afeta todos os habitats.³⁵

Na perspectiva evolutiva, o conhecimento atual sobre os custos envolvidos na interação entre o patógeno e o hospedeiro aponta na direção de um estado de equilíbrio que seja bom tanto para manter a sobrevivência do patógeno quanto para manter a sobrevivência do hospedeiro e dessa forma propagarem as espécies.^{36,37}

A idéia de que a vantagem adaptativa do patógeno também se dá através dos danos que ele possa provocar no seu hospedeiro veio em contrapartida à proposta do início do século XX de que o patógeno que não danificasse seu hospedeiro teria melhores chances de sobreviver ao longo do tempo e sendo assim, a gravidade da doença seria atribuída à falta de co-adaptação entre o patógeno e o hospedeiro.³⁶ Contudo, os estudos sobre a evolução de virulência, conceito que representa esse dano ao hospedeiro, ao longo dos últimos anos têm apontado muitas questões relacionadas à dinâmica de co-adaptação entre o patógeno e seu hospedeiro, que não necessariamente teriam como desfecho a morte do hospedeiro infectado ou a evolução necessária da baixa virulência (benignidade).

A virulência é um traço fundamental do ciclo de vida do patógeno, mas não representa uma propriedade fixa do mesmo. Sua definição é vaga, difícil de ser precisada. O grau de virulência evolui em resposta ao balanço entre forças opostas; por um lado a persistência (isto é, a sobrevivência do hospedeiro) e fecundidade, dado que maior exploração do hospedeiro conduz à provável aumento nas taxas de transmissão; porém há redução da sobrevivência do hospedeiro e, portanto, também do tempo de duração da infecção. Simultaneamente, o hospedeiro enfrenta um equilíbrio de forças opostas entre os custos de resistência e o risco de infecção.³⁸ De certa forma, a virulência

está relacionada à idéia de ‘danos’ causados no hospedeiro através dos altos níveis de exploração do patógeno, os quais são mensurados basicamente pela taxa de mortalidade do hospedeiro induzida pelo patógeno.^{39,40}

Por outro lado uma questão que parece motivar os estudos relacionados à evolução de virulência é compreender porque os patógenos causariam tantos danos em seus hospedeiros se a vida e a saúde do hospedeiro são benéficas para manterem sua transmissão. Ao que tudo indica nessa associação entre transmissão e sobrevivência do hospedeiro, uma solução bem sucedida para o patógeno é encontrar um equilíbrio entre sua reprodução dentro do hospedeiro e a sua transmissão máxima enquanto o hospedeiro estiver vivo e/ou doente.⁴¹ No sentido mais amplo, parece que a negociação entre as partes envolvidas (patógeno-hospedeiro) representa uma direção evolutiva para o patógeno uma vez que baixos níveis de reprodução têm pouco impacto na longevidade do hospedeiro, porém resulta em baixos níveis de transmissão, enquanto que altos níveis de reprodução produzem altos níveis de transmissão, porém durante um curto período de duração da infecção.⁴¹ Desse modo, a idéia subjacente é que não é possível para um patógeno aumentar a duração da infecção sem pagar um custo por isso.³⁹

O modelo ‘perdas e ganhos’ (**trade-off**: transmissão-virulência) desenvolvido por *Anderson e May*⁴² há mais de duas décadas além trazer contribuições importantes para compreensão da dinâmica de interação entre o patógeno e o hospedeiro, colocou um ‘ponto-final’ na idéia inicial de que o comensalismo seria o final da evolução na co-adaptação entre hospedeiro-patógeno.⁴³ Esse modelo se fundamenta na concepção de que um patógeno altamente virulento é uma consequência inevitável da sua alta taxa de reprodução dentro do hospedeiro e que essa característica estaria positivamente associada com altas taxas de transmissão hospedeiro-hospedeiro.⁴⁴ O alto grau de exploração que o patógeno desencadeia dentro do hospedeiro conduz necessariamente ao aumento na taxa de mortalidade do hospedeiro a qual reduz a duração da infecção. Uma medida de aptidão do patógeno é através do número total de novos casos de hospedeiros infectados produzidos por uma única infecção. Como isso é determinado pela taxa de transmissão hospedeiro-hospedeiro multiplicada pela esperada duração da infecção, a aptidão do patógeno é basicamente maximizada quando o grau de exploração do hospedeiro, e a virulência, alcançam somente um valor intermediário.⁴⁵

A aptidão do patógeno pode ser expressa pelo R_0 . *número reprodutivo básico* (*número médio de novas infecções geradas por um único indivíduo infectado numa*

população total de suscetíveis durante à infecção), o qual pode ser escrito pela equação abaixo:^{39,44}

$$R_0 = \frac{\beta S}{\mu + \alpha + \gamma} \quad (1)$$

onde S é a densidade de hospedeiros suscetíveis na população, β é a taxa de transmissão do parasita, μ é taxa de mortalidade natural do hospedeiro (não relacionada à infecção), α é a taxa de mortalidade do hospedeiro devido a infecção (definido como virulência) e γ é a taxa de recuperação. A equação 1 pode ser vista como o produto entre o número de infecções causadas por um único hospedeiro infectado por unidade de tempo (βS) multiplicado pela duração da infecção $[(\mu + \alpha + \gamma)^{-1}]$.³⁹

A curva transmissão-virulência:

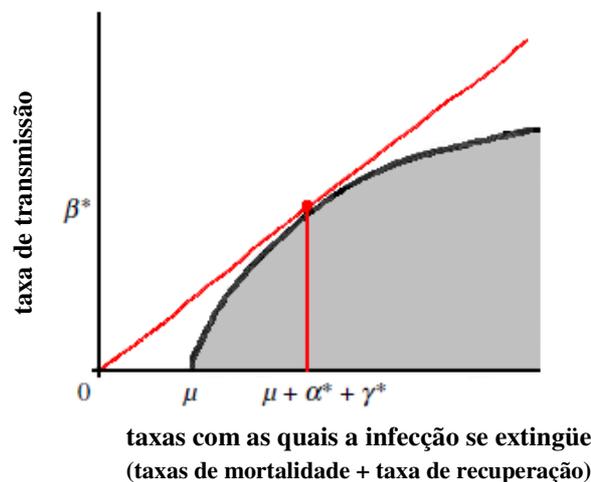


figura 1

Fig. 1 - A curva transmissão-virulência: a típica função transmissão-virulência é na realidade a fronteira do conjunto de combinações possíveis de transmissão e o inverso da duração da infecção (área sombreada). Se, a população começa a evoluir no interior desse conjunto, a evolução favorecerá cepas com maior transmissão (β) e infecções com duração mais longas (isto é baixa virulência - α e baixa recuperação - γ) até a população “atingir” a fronteira (curva preta grossa) e taxas de transmissão crescentes somente podem ser “alcançadas” a custos de taxas de mortalidade e/ou de recuperação crescentes. A dinâmica adaptativa pode nos dizer em que ponto ao longo da evolução da função de transmissão-virulência a trajetória evolutiva irá se situar (caso venha a se estabilizar). Se a curva satura (ou seja, é côncava), a ‘estratégia evolutivamente estável’ (ESS) é dada pela tangente da curva que passa pela origem (linha diagonal vermelha). Essa ‘estratégia evolutivamente estável’ (ESS) determina o nível ótimo de virulência (indicado α^*), que coincide com as taxas de transmissão e recuperação (β^* e γ^*) ótimas. Note-se que aqui a mortalidade natural do hospedeiro (não relacionada à infecção) (μ) é assumida ser constante.

Fonte: Alizon, S. et al. *J Evol Biol.* 2009; 22(2): 245-59.

Basicamente o modelo ‘perdas e ganhos’ assume que três parâmetros epidemiológicos (α , β e γ) estão associados de tal forma que a mudança de um dos

parâmetros conduzirá a mudança dos outros.³⁹ Para patógenos transmitidos horizontalmente, e assumindo que somente uma espécie de patógeno infecta um determinado hospedeiro (ausência de co- ou super-infecção), a espécie com maior R_0 teria a melhor ‘*estratégia evolutivamente estável*’ (ESS).^{44,45}

Estudos mais recentes têm desafiado o modelo ‘perdas e ganhos’ por considerarem que na co-adaptação entre o patógeno e hospedeiro e conseqüentemente na evolução da virulência, há necessidade de se avaliar outros aspectos relacionados ao próprio hospedeiro como: a resposta do sistema imune, a invasão de tecidos específicos pelo patógeno que poderiam não favorecer a sua reprodução e conseqüente transmissão, efeitos ambientais como dose-dependência, nutrição do hospedeiro, idade em que ocorreu a primeira exposição, a dose-dependência do antimicrobiano, os custos metabólicos envolvidos, as vias de transmissão e interações com outras doenças infecciosas. Todos esses fatores estariam contribuindo para a grande variação na virulência apresentada pelo patógeno que pode ser observada nos indivíduos infectados.^{41,46}

Outra questão que tem interessado aos pesquisadores se refere à relação entre as formas de transmissão e a evolução de virulência do patógeno. Nesse sentido, estudos têm sugerido que patógenos transmitidos por vetores evoluem em direção a maiores níveis de virulência do que aqueles transmitidos diretamente (de forma horizontal – entre hospedeiros), uma vez que o vetor facilitaria a transmissão do patógeno mesmo que os hospedeiros estivessem gravemente afetados e/ou imobilizados pela infecção.³⁶ Portanto, essa hipótese assume que o aumento na virulência está associado com a redução do comportamento normal e da mobilidade do hospedeiro. Os maiores níveis de virulência de patógenos transmitidos por vetores são proporcionados pela transmissão que é menos dependente da mobilidade do hospedeiro e esse fato ocorre devido à maior exposição do hospedeiro ao vetor. Ao contrário, a transmissão direta normalmente requer comportamentos ativos do hospedeiro (suscetível), para sua exposição ao patógeno.⁴⁷ No sentido oposto, a evolução para baixa virulência deve ser esperada quando mudanças ocorrem no comportamento das pessoas ou no ambiente que levem a mudanças na dinâmica de transmissão do patógeno.³⁶

Trabalhos têm sugerido que a participação efetiva dos profissionais de saúde na transmissão horizontal entre hospedeiros infectados e suscetíveis seria um importante fator de contribuição na evolução de virulência de cepas bacterianas. Ao que tudo indica os profissionais de saúde funcionariam como possíveis “vetores” na cadeia de

transmissão e a virulência estaria positivamente associada a essa forma de transmissão e à capacidade do patógeno em explorar altos recursos do hospedeiro imobilizado.⁴⁸

A capacidade do patógeno em sobreviver no ambiente, ou seja, fora do hospedeiro parece também estar associada ao conceito de virulência-transmissão e a persistência no ambiente parece constituir uma das primeiras variáveis relevantes a ser mensurada nos estudos de novos patógenos. Trabalhos referem que patógenos que são capazes de sobreviver por longo tempo no ambiente são menos dependentes da transmissão direta por contato entre hospedeiros infectados-suscetíveis, com isso são capazes de evoluir para maiores níveis de virulência e dessa forma deveriam ser considerados patógenos especialmente perigosos.^{47,49,50}

Sendo assim, pelas considerações acima, pode-se supor que altos níveis de virulência dos patógenos poderiam ser encontrados em hospitais que não desenvolvam os princípios de higiene do ambiente e práticas educativas com as equipes de saúde. Na verdade, sob a concepção evolutiva, esses hospedeiros imunocomprometidos funcionam como “trampolim” para a evolução dos patógenos no que se refere ao efeito potencial em provocar infecções graves em hospedeiros saudáveis, patógenos esses que antes não seriam capazes de provocar adoecimento nesses indivíduos. O simples fato de estarem no ambiente aguardando a possibilidade de se transmitir de hospedeiros imobilizados/acamados para hospedeiros mais saudáveis, faz com que patógenos resistentes e persistentes no ambiente se desenvolvam em direção a altos níveis de exploração desse novo hospedeiro, ou seja, altos níveis de virulência e com isso resultando em infecções mais graves.⁵⁰

Nos hospitais brasileiros, esse ambiente sob o aspecto estrutural pode desempenhar indiretamente um papel importante na transmissão de patógenos e, por conseguinte, na evolução de virulência, uma vez que não cumprem as exigências legais mínimas de dois metros de distanciamento entre leitos em unidades de terapia intensiva.⁵¹ Associado a esse fato, em muitos hospitais encontra-se ainda precariedade de recursos adequados de higienização de mãos. Embora seja difícil estabelecer associação entre estrutura física das áreas hospitalares com prevenção de infecções devido à condição de multicausalidade dessas infecções, na revisão sistemática conduzida por *Dettenkofer et al*⁵², os autores identificaram alguns trabalhos que retratam aspectos da área física de diversos setores dos hospitais que estariam relacionados a dificuldades dos profissionais de saúde em executarem medidas básicas de prevenção e controle de infecções nosocomiais como por exemplo: número de pias por leito, que em quantidade

reduzida leva médicos e enfermeiros a praticarem inadequada higienização das mãos e conseqüentemente no aumento dos índices das infecções; além de outros aspectos como número excessivo de leitos em unidades de terapia intensiva devido a construções inadequadas. Esses fatores estariam contribuindo para altos níveis de transmissão dentro das instituições e possivelmente para evolução de maiores níveis de virulência dos patógenos.

A capacidade de patógenos aderirem ao ambiente também tem sido demonstrada especificamente a partir de bactérias que aderem em diversos materiais inertes como os dispositivos implantados em hospedeiros infectados.⁵³ Normalmente essas bactérias desenvolvem uma matriz complexa de polissacarídeos e outras substâncias sintetizadas por elas mesmas, a qual é denominada de biofilme, que faz com que seja mais difícil sua remoção dessas superfícies.⁵⁴ Bactérias em biofilmes geralmente resistem ao uso de produtos químicos e de antibióticos na concentração de 1000 a 1500 vezes maior do que nas concentrações que seriam usadas para eliminar bactérias de vida livre da mesma espécie.⁵⁵ Pode-se considerar, então, que no ambiente a densidade de bactérias resistentes aos antibióticos ou não, estaria de certa forma contribuindo para a manutenção não somente de tais patógenos, como também da transmissão entre hospedeiros infectados e suscetíveis e conseqüentemente nos índices de infecção hospitalar.

Embora a alta virulência de espécies bacterianas esteja associada às infecções hospitalares, os danos causados por esses patógenos em situações de surtos geralmente têm sido atribuídos mais às condições de hospitalização do paciente propriamente dito, as quais podem estar comprometidas pela doença de base, pelo uso de drogas imunossupressoras e pelos procedimentos invasivos.⁴⁹

Outro aspecto que parece importante sobre a abordagem dos patógenos hospitalares evoluírem para maiores níveis de virulência é quanto ao uso de antibióticos nesse meio.

Já está bem estabelecido na literatura que o uso excessivo de antibióticos leva a maiores níveis de resistência dos patógenos.⁵⁶ Por outro lado, a terapia com antibióticos reduz a reprodução do patógeno dentro do hospedeiro, conduzindo conseqüentemente à diminuição da transmissão para um novo indivíduo suscetível. Patógenos perdem seus hospedeiros de qualquer forma, então sua única chance de transmissão é entre o momento do início da infecção até o início da antibioticoterapia.⁵⁷

*Paul Ewald*⁴⁸ através dos seus estudos traz uma reflexão sobre essa questão e aponta no sentido de que não parece haver razões para se considerar que cepas bacterianas hospitalares resistentes aos antibióticos sejam inerentemente mais virulentas que cepas sensíveis. Sob a óptica evolutiva é provável que essa associação entre os altos níveis de resistência aos antibióticos desencadeados pelo uso generalizado desses fármacos dentro dos hospitais e maiores níveis de virulência do patógeno, ocorra de forma indireta através do tratamento instituído com esses fármacos. Infecções mais graves atraem maiores cuidados por parte dos profissionais de saúde e esses têm participação efetiva na transmissão horizontal de patógenos e nessa condição para evolução de altos níveis de virulência. Estudos que tentam estabelecer essa provável associação entre resistência aos antibióticos e virulência do patógeno se referem aos patógenos que experimentaram vários ciclos de transmissão por profissionais de saúde, após a evolução de resistência ampla aos antibióticos de uso local. A transmissão e disseminação desses patógenos resistentes são afetadas não apenas por fatores ambientais e do hospedeiro, mas também pela capacidade de adaptação desses patógenos aos antibióticos, mesmo na ausência de pressão seletiva imposta pelo uso dessas drogas.²⁰

Especificamente com relação às bactérias, vários são os mecanismos de resistência aos antibióticos desenvolvidos, os quais são codificados geneticamente e relacionados como: (1) modificação no alvo de ação do antimicrobiano, (2) produção de enzima que degrada ou inativa o antimicrobiano, (3) mecanismo de bomba de efluxo do antimicrobiano para fora do microrganismo e (4) ativação de uma via metabólica alternativa à via bloqueada pelo antimicrobiano.²⁴ Todos esses mecanismos complexos são relacionados às formas de ação desenvolvidas pelas bactérias contra os antibióticos. A importância desses mecanismos de resistência foi evidenciada já na década de 50 com o primeiro relato mundial de infecções provocadas por cepas de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), ocorridos em diversos hospitais americanos, ou seja, dez anos após a introdução do uso intensivo dos antimicrobianos no tratamento das doenças infecciosas.

Estudos já demonstraram ainda que bactérias são capazes de transferir genes de resistência através de DNA extra-cromossômico – plasmídeo e através de estruturas móveis que residem dentro do genoma do patógeno como transposons, integrons, fagos e transposons conjugativos. Genes associados à patogenicidade normalmente residem nessas estruturas genéticas móveis, todas as quais são transferidas entre genomas,

gerando uma grande variação.^{35,47} Porém, ao que tudo indica, mutações genéticas são eventos mais raros quando comparados à transferência de genes de resistência por plasmídeo. Na perspectiva genética, a resistência transferida por plasmídeo tem sido descrita em isolados clínicos em hospitais desde a década de 60 e na agricultura e meio ambiente as evidências de relatos de transferência de resistência remontam à década de 70.⁵⁸

A manutenção de hospedeiros colonizados e/ou infectados, principalmente em unidades críticas onde a rotatividade de paciente é reduzida, portanto, com a permanência de longo prazo de um grupo de pacientes com elevada prevalência de fundo, é um dos grandes desafios enfrentados atualmente pelos profissionais de saúde e pesquisadores.⁵⁰

2. *Acinetobacter baumannii* no Ambiente Hospitalar:

Há algumas décadas estudos vêm sendo realizados no sentido de estabelecer a relação entre o ambiente hospitalar e a ocorrência de infecções, principalmente nas áreas onde se concentram os pacientes mais graves. Embora atualmente essa relação seja considerada relevante no contexto hospitalar devido à crescente resistência microbiana, não há estudos que determinem a contribuição do ambiente densamente contaminado na ocorrência de casos de infecção e que estabeleça claramente as possíveis fontes de infecção.⁵⁹

Por outro lado, trabalhos conduzidos há algumas décadas sobre a ocorrência de infecções nosocomiais com bactérias Gram positivas,^{60,61} concluem que as superfícies inanimadas contaminadas servem como importantes reservatórios na dinâmica da transmissão, porém sem a completa compreensão do quanto essas superfícies próximas ao paciente participam efetivamente no aumento da incidência de colonização e infecção. A associação direta entre ambiente hospitalar contaminado e taxas de infecção não é fácil de ser estabelecida.⁶²

Superfícies inanimadas também têm sido descritas como importantes reservatórios de bactérias Gram negativas durante a ocorrência de surtos em unidades críticas como unidades de terapia intensiva, unidades neurocirúrgicas⁶³ e unidades de queimados.^{64,65} A origem dos surtos nessas unidades não está relacionada exclusivamente com essas superfícies contaminadas, porém, há evidências de que as

mesmas contribuam de forma importante na manutenção da disseminação, na medida em que é difícil eliminar do ambiente os patógenos envolvidos nesses surtos.⁶⁶

Em uma revisão sistemática sobre a capacidade de patógenos persistirem nas superfícies inanimadas, *Kramer et al*⁶⁷ encontraram que entre as bactérias envolvidas nos surtos dentro das unidades hospitalares; muitas são capazes de sobreviver por longos períodos fora do hospedeiro, como alguns exemplos mostrados no quadro abaixo:

Tipo de Bactéria	Duração da Persistência (média)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 dias – 5 meses
<i>Escherichia coli</i>	1.5 horas – 16 meses
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 horas – 16 meses; em superfície seca – 5 semanas
<i>Klebsiella sp</i>	2 horas até > 30 meses
<i>Serratia marcescens</i>	3 dias - 2 meses; em superfície seca – 5 semanas
<i>Salmonella typhimurium</i>	10 dias – 4.2 anos
<i>Enterococcus sp (incluindo VRE e VSE)</i>	5 dias – 4 meses
<i>Staphylococcus aureus (incluindo MRSA)</i>	7 dias – 7 meses

Fonte: Adaptada de Kramer, Axel et al. *BMC Inf Dis.* 2006; 6(130): 1-8

Abreviações: VRE – *Enterococcus sp* vancomicina resistente; VSE - *Enterococcus sp* vancomicina sensível; MRSA – *Staphylococcus aureus* metilicina resistente

Nesse quadro estão relacionados alguns dos principais patógenos responsáveis por surtos que ocorrem frequentemente em unidades de terapia intensiva. Diante dessa persistência prolongada no ambiente, torna-se difícil não considerar as superfícies inanimadas na dinâmica da transmissão e dependendo do patógeno envolvido, especial atenção deverá ser dispensada para áreas específicas. Exemplos disso são vistos em estudos que retratam surtos por fungos como *Aspergillus sp*, cujos reservatórios importantes são o sistema de ar e áreas de construção no hospital; bem como *Legionella sp* envolvida em surtos onde o sistema de abastecimento e sistema de refrigeração de água foram descritos como importantes fontes de infecção.^{68,69,70}

Nesse sentido, entre os patógenos Gram negativos importantes no ambiente hospitalar atenção especial vem sendo dispensada há algumas décadas para ocorrência de surtos provocados pelo gênero *Acinetobacter*.

Acinetobacter sp vêm surgindo como um significante patógeno nosocomial desde os anos 1970, tendo como uma das principais causas o aumento no uso de antibióticos de amplo espectro em pacientes internados e gravemente debilitados. É um bacilo Gram negativo não fermentador, aeróbio estrito, não móvel, com características bioquímicas de ser oxidase-negativo e catalase positiva. De difícil taxonomia desde sua identificação em 1911 pelo microbiologista holandês Martinus Beijerinck, atualmente através de métodos

moleculares de identificação considera-se 33 espécies catalogadas do gênero, sendo que apenas 18 formalmente nomeadas.⁷¹

Quatro espécies do gênero: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. gen sp3* e *A. gen sp13TU*, estão intimamente relacionadas, são de difícil distinção entre elas e por isso foram nomeadas por alguns pesquisadores como *Acinetobacter complexo baumannii-calcoaceticus*. Dentre esse complexo, as espécies *A. baumannii*, *A. gen sp3* e *A. gen sp13TU* têm grande relevância clínica, devido às implicações na ocorrência de infecções graves e em surtos ocorridos tanto em unidades onde se encontram os pacientes gravemente debilitados, quanto em infecções comunitárias graves.^{30,72} A espécie *A. calcoaceticus* é mais restrita ao ambiente e encontrada normalmente no solo e na água, com pouca relevância clínica para a saúde dos indivíduos.⁷²

O gênero *Acinetobacter* reconhecidamente está presente e disseminado em diversos habitats como a microbiota da pele e orofaringe de indivíduos saudáveis, vegetais, água, solo, animais; porém a espécie *A. baumannii*, ao contrário do que se advoga, não tem um habitat natural reconhecido fora do ambiente hospitalar.⁷² Trabalhos têm demonstrado que os isolados resistentes de *Acinetobacter baumannii* têm relação direta com ocorrência de surtos nos hospitais, se disseminando rapidamente entre os pacientes e no ambiente ao seu redor, além de serem capazes de colonizar e infectar indivíduos internados.⁷²

Infecções graves do trato urinário, de feridas cirúrgicas, de feridas de pele, sepse, meningite pós-neurocirurgia e principalmente pneumonia associada ao uso de ventilação mecânica em pacientes de unidades críticas,⁷³ são algumas das infecções nosocomiais provocadas pela espécie *A. baumannii* porém, parece não haver consenso nos estudos entre aumento da morbimortalidade associada às infecções provocadas por esse patógeno.

Alguns trabalhos ressaltam maiores índices de mortalidade em pacientes que adquirem infecção por *Acinetobacter baumannii*, principalmente em unidades de tratamento intensivo, durante surtos por cepas resistentes.^{74,75} No estudo realizado por *Monterrubio-Villar et al*,⁷⁶ os autores encontraram um aumento na mortalidade entre 17% a 27% nos pacientes infectados por *A. baumannii* resistente que apresentavam índice APACHE II na unidade de terapia intensiva. Entretanto, os autores ressaltam que questões metodológicas possam explicar as diferenças nos resultados encontrados entre os diversos estudos. *Falagas et al*⁷⁷ também chamam atenção para as questões metodológicas dos estudos que tentam avaliar a associação entre mortalidade e às

infecções causadas por *A. baumannii*. Na revisão sistemática conduzida pelos autores com estudos caso-controle pareados e estudos de coorte, verificaram que, embora com todas as limitações dos estudos selecionados, parece haver um considerável aumento na mortalidade em média de 10% a 43% nos pacientes de terapia intensiva, infectados ou colonizados por *A. baumannii* comparados aqueles não infectados ou colonizados por esse patógeno na mesma unidade.

A alta incidência de infecções da corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii* resistente também foi verificada nos combatentes do exército americano feridos em operações militares no Afeganistão e no Iraque e Kuwait e reportada pelo *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC).⁷⁸ Trabalhos sugerem associação entre isolados de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenems e os pacientes internados em unidade de terapia intensiva de serviços médicos militares, quando é necessário o uso de ventilação mecânica e principalmente quando a permanência na unidade é prolongada.^{79,80} Surtos por esse patógeno nas áreas críticas parecem ter como principal fonte a transferência de pacientes colonizados ou infectados entre essas instituições de saúde militares, além de alguns pesquisadores considerarem a possibilidade do patógeno ser encontrado em terrenos dos campos de batalha. Alguns trabalhos também têm retratado o aumento da incidência de *Acinetobacter baumannii* resistentes nas unidades de terapia intensiva em vítimas de catástrofes naturais como, por exemplo, os terremotos.⁸¹

Vários fatores de risco associados às infecções hospitalares por *Acinetobacter baumannii* têm sido descritos na literatura e estão relacionados principalmente ao uso de terapia antimicrobiana prévia e de amplo espectro de ação, utilização de procedimentos invasivos como ventilação mecânica, dispositivos vasculares e urinários; doença de base grave e tempo prolongado de permanência em unidades de cuidados intensivos.²⁸ Embora a transmissão direta paciente-paciente seja uma via provável de disseminação, por outro lado tem sido uma forma muito difícil de ser comprovada por estudos epidemiológicos.⁸²

A definição de resistência microbiana não é bem estabelecida na literatura para o gênero *Acinetobacter* devido à diversidade metodológica dos estudos epidemiológicos de avaliação de suscetibilidade e resistência aos antibióticos em diversos países. Contudo, admite-se como multidroga resistência aquela apresentada a duas ou mais drogas das cinco classes de antibióticos utilizadas para tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* e são representadas pelas cefalosporinas anti-pseudomonas (ceftazidima ou

cefepime), carbapenens anti-pseudomonas (imipenem ou meropenem), ampicilina-sulbactam, fluoroquinolonas (ciprofloxacina ou levofloxacina) e pelos aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina ou tobramicina).⁷²

A combinação de sua notável habilidade em superar as adversidades ambientais e sua ampla variedade de determinantes de resistência torna *Acinetobacter baumannii* um patógeno nosocomial bem sucedido e uma vez sendo resistente aos antibióticos, trabalhos demonstram que sua capacidade de disseminação pode alcançar diferentes regiões, cidades e países, causando surtos em diversas áreas simultaneamente.⁸³

A rápida emergência global de cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a todos os β -lactâmicos, inclusive aos carbapenens, ilustra o potencial deste patógeno para responder rapidamente a mudanças na pressão seletiva do ambiente. Este gênero exibe uma notável habilidade de rapidamente desenvolver resistência, a qual conduziu cepas suscetíveis a cepas altamente resistentes em apenas três décadas. Os mecanismos de resistência são diversos e incluem a produção de enzimas como as carbapenemases (principalmente as oxacilinases como a OXA₂₃ e metallo- β -lactamases - MBLs) e AmpⁱC cefalosporinases, as quais são codificadas por seu cromossoma, além de transferência por plasmídeos e íntegrans associados a elementos de inserção (IE). Resistência ainda aos antibióticos β -lactâmicos (incluindo os carbapenens) tem sido descrita também por mecanismos não-enzimáticos como: mudança na parede celular por alteração de proteínas na sua estrutura (exemplos: perda da proteína 29-kDa também conhecida como CarO – associada à resistência aos carbapenens, proteína Omp25, proteína HMP-AB entre outras), bomba de efluxo para diversas classes de antibióticos e alteração no sítio de ligação das penicilinas.^{72,83,84}

Outra característica importante apresentada por *Acinetobacter baumannii* é sua capacidade de persistir por longo tempo no ambiente hospitalar e ao que parece independente de se tratar de cepas envolvidas em surtos daquelas cepas não envolvidas nessas circunstâncias. *Jawad et al*⁸⁵ em seu estudo sobre a sobrevivência de *Acinetobacter baumannii* no ambiente, não encontraram diferença estatisticamente significativa no tempo de sobrevivência em ambiente seco das cepas isoladas em situações endêmicas comparadas aquelas isoladas em surtos ocorridos em oito hospitais na Alemanha (27,2 versus 26,5 dias respectivamente; $p \leq 0,44$), demonstrando que ambas cepas têm capacidade de sobreviver por longo tempo em condições ambientais adversas.

Uma questão que parece estar relacionada a essa persistência ambiental tem sido descrita em alguns poucos estudos que retratam a habilidade de *Acinetobacter baumannii* na formação de biofilme em ambientes inertes e a conseqüente resistência aos antibióticos e aos desinfetantes e antissépticos hospitalares. No trabalho realizado por *Rajamohan et al*⁸⁶ onde cepas de *A. baumannii* resistentes isoladas de diversos materiais clínicos foram analisadas quanto à formação de biofilme e à resistência aos desinfetantes e antissépticos hospitalares, os autores encontram em 40% das cepas a ocorrência do elemento de transferência de genes de resistência - integron classe 1. Verificaram ainda que tanto a capacidade de formação de biofilme em superfícies inertes quanto o nível de resistência aos desinfetantes/antissépticos testados foram significativamente maiores nas cepas que abrigavam o integron classe 1, comparado as cepas que não abrigavam esse elemento. Similarmente, o aumento do nível de resistência aos desinfetantes e antissépticos testados foi maior nas cepas que tinham grande habilidade em formar biofilme. Estudos têm ressaltado as implicações decorrentes de cepas de *Acinetobacter baumannii* com suscetibilidade diminuída aos desinfetantes/antissépticos, sendo a principal delas a rapidez com que essas cepas se disseminam no ambiente provocando grandes surtos.⁸⁷ Portanto, ao que tudo indica, a formação de biofilme pode ser um importante fator de persistência de *Acinetobacter baumannii* no ambiente hospitalar, contribuindo para a ocorrência e manutenção de surtos em áreas de tratamento intensivo.

Em ambientes inertes *Acinetobacter baumannii* é bem adaptado às áreas secas como:^{29,31,59,64,88-92} cortinas, grades da cama, monitores, aparelhos de raio X, superfícies de fórmica/aço inoxidável, telefones, prateleiras, máquinas de hemodiálise, teclados de computador, roupas de cama, roupas dos profissionais de saúde, travesseiros, prontos-aidados, entre outros; porém podem ser isolados também em ambientes úmidos como:^{31,64,65,74} sabões/detergentes, fórmulas de dieta enteral, água destilada, água para umidificadores de sistemas ventilatórios, sala de hidroterapia, entre outros. Portanto, em situações de surtos provocados por *Acinetobacter baumannii* resistente principalmente em unidades de terapia intensiva, o ambiente invariavelmente é reportado como importante reservatório para manutenção deste patógeno através de materiais e equipamentos contaminados como também pelas mãos dos profissionais de saúde que se colonizam durante a assistência.

Como o papel da contaminação do ambiente na transmissão cruzada é bem documentado em diversos trabalhos⁶⁶, uma prática fortemente recomendada tem sido a rigorosa limpeza e desinfecção das superfícies inanimadas para completa eliminação do

Acinetobacter baumannii resistente e conseqüentemente, do reservatório em potencial. Alguns desinfetantes hospitalares utilizados nesses casos são as soluções à base de cloro, variando na concentração de 1000 ppm a 4%,^{19,28,88} solução à base de peróxido de hidrogênio na concentração de 0,3%⁶⁴ e compostos a base de quaternário de amônio.⁹³

Na ocorrência de surtos por este patógeno, as atividades desempenhadas rotineiramente pelos profissionais de saúde nas unidades críticas parece ser uma questão relevante. As mãos desses profissionais representam um importante item no mecanismo intermediário de transmissão entre pacientes, bem como na disseminação no ambiente,^{64,73} uma vez que tocam as superfícies, materiais e equipamentos densamente contaminados e em seguida cuidam dos pacientes. Por esse motivo, profissionais de saúde estão diretamente envolvidos em duas importantes medidas de controle de surtos: através do reforço na higienização das mãos com produtos antissépticos à base de gluconato de clorexidina ou de álcool etílico 70%,⁹⁴ e através da utilização da precaução de contato com uso de luvas e capotes durante a assistência aos pacientes colonizados e infectados por *A. baumannii*.⁸⁹

Em um estudo realizado no Hospital Universitário de Besançon (França) foi avaliado o impacto na incidência de colonização e infecção por *Acinetobacter baumannii* após a nova recomendação do Departamento de Controle de Infecção Hospitalar em suspender a precaução de contato, a qual incluía um pacote de medidas como: uso de capotes, luvas, óculos de proteção e máscara ao cuidar do paciente, materiais individualizados no quarto do paciente, além da obrigatoriedade da higienização das mãos após contato com o paciente e ambiente. Os autores observaram nos dois anos seguintes em que os profissionais de saúde não utilizaram essas medidas na assistência ao paciente positivo para *A. baumannii*, que a incidência que seria esperada de 0,22 casos por 1000 paciente-dias, passou para 0,34 casos por 1000 paciente-dias (CI_{95%}[0,28-0,42]) no primeiro ano pós-recomendação e 0,53 casos por 1000 pacientes-dia (CI_{95%}[0,45-0,63]) no ano seguinte. Além disso, por métodos de tipagem molecular, foi possível verificar que houve disseminação de diversos clones do *A. baumannii* em seis das dezoito unidades do hospital traduzindo em evidente transmissão cruzada. Essa nova recomendação foi baseada no fato da estabilidade da incidência de casos positivos para *A. baumannii* nos quatro anos anteriores à normativa, porém as medidas de precaução de contato foram retomadas após as evidências de transmissão cruzada e no aumento da incidência dos casos de colonização e infecção por esse patógeno.⁹⁵

O pacote de intervenções adotado no sentido de controlar epidemias provocadas por outros patógenos Gram negativos resistentes, também se aplica para *Acinetobacter baumannii*. Esse pacote contempla diversas estratégias como treinamentos das equipes de saúde e de higiene hospitalar, reforço na higienização das mãos, reforço na higienização do ambiente, instalação da precaução de contato com uso de luvas e capote por todos que cuidam do paciente e adoção de coorte de pacientes colonizados ou infectados.⁹³ A prática de instituir coorte de pacientes, que implica na utilização de uma área reservada para admissão e tratamento de pacientes colonizados ou infectados pelo mesmo patógeno resistente, além da separação de materiais, equipamentos e profissionais de saúde exclusivos para assistência nessa unidade,^{93,96} tem se mostrado uma estratégia bastante efetiva no controle de surtos por *Acinetobacter baumannii* resistente. Em alguns casos, estudos ressaltam a importância de incluir nas medidas de controle o fechamento das unidades acometidas pelo surto, com transferência dos pacientes temporariamente para outros setores do hospital, com o objetivo de realizar rigorosa limpeza e desinfecção de todo ambiente. Essa medida tem contribuído para interromper o surto quando o patógeno resistente envolvido é *A.baumannii*.^{63,65}

Esse fato foi observado por *Simor et al*⁶⁴ no estudo caso-controle que conduziram em uma unidade de queimados com o objetivo de avaliarem os fatores de risco relacionados ao surto por *A. baumannii*. Os autores verificaram que a sala de hidroterapia mostrou-se um reservatório em potencial com um $OR=4,1$ ($IC_{95\%}[1,3-13,1]$), e que somente houve interrupção da transmissão, quando o fechamento da unidade por uma semana para limpeza geral, foi uma medida acrescentada ao pacote de intervenções de controle que já havia sido instituído anteriormente sem muito êxito.

Como se pode observar, a implementação de uma grande variedade de medidas associadas, necessárias para controlar surtos causados por *Acinetobacter baumannii* resistente, somado ao tratamento dos pacientes com antimicrobianos de última geração; representam um impacto direto nos custos hospitalares, os quais podem chegar a U\$220.000,00 dólares por paciente internado em unidade crítica.⁹³

Com a crescente demanda de pacientes cronicamente enfermos pelas doenças de base, que requerem cuidados cada vez mais intensivos e complexos; tornam-se necessários mais estudos preditivos sobre o comportamento apresentado por *Acinetobacter baumannii* resistente e sua capacidade de disseminação no ambiente hospitalar para que estratégias sejam elaboradas o mais precocemente possível diante de surtos provocados por este patógeno.

3. Infecção Hospitalar e as Contribuições da Modelagem Matemática:

Embora o uso da matemática nos estudos epidemiológicos das doenças infecciosas tenha se estabelecido há mais de duzentos anos, somente no último século passou a atrair mais a atenção da comunidade científica.

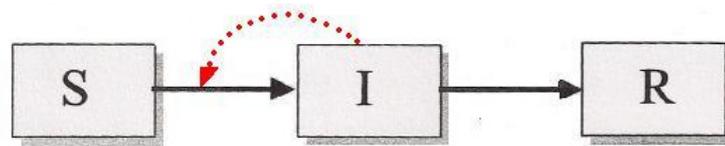
Os primeiros modelos matemáticos desenvolvidos no início do século XX por William Hamer sobre as recorrentes epidemias de sarampo que ocorriam em Londres e por Ronald Ross e George McDonald sobre a transmissão de malária, não deixam dúvidas quanto à incessante busca por compreender os padrões de comportamento das doenças infecciosas no tempo, espaço e populações.⁹⁷ Desde então, através da utilização da modelagem matemática é possível prever e explicar as formas como as doenças infecciosas se disseminam dentro de uma população de indivíduos suscetíveis e dessa forma, sistematicamente comparar estratégias alternativas de controle, determinar as questões-chave para tomada de decisão e identificar as lacunas no conhecimento atual.⁹⁸

As epidemias que ocorrem em populações humanas resultam da transmissão do patógeno seja de forma direta ou indireta do ambiente ou de outros hospedeiros intermediários. A eficiência da transmissão depende da infectividade do indivíduo infectado bem como da suscetibilidade do indivíduo exposto à infecção. A infectividade compreende diversos fatores que se relacionam entre si como o comportamento do patógeno dentro do indivíduo infectado, a dose infectante adquirida, as características imunológicas do indivíduo, a virulência do patógeno, as formas e frequência de contato do indivíduo infectado com outros indivíduos suscetíveis e as questões ambientais, geográficas e climáticas relacionadas tanto aos indivíduos quanto aos patógenos. Fatores biológicos, ambientais e comportamentais também estão relacionados aos indivíduos suscetíveis para se tornarem infectados ou não após contato com indivíduo infectado. A complexidade com que se relacionam esses fatores na dinâmica das doenças infecciosas, impõe desafios para que programas de prevenção e controle sejam elaborados e aplicados com sucesso na população em geral.⁹⁹

Os modelos matemáticos podem ser usados para analisar o desfecho de um processo epidêmico (ou o impacto das medidas de controle) e ainda de forma mais teórica, podem ser usados como ferramenta exploratória para elucidar os principais fatores que regem o comportamento epidêmico.¹⁰⁰ Um dos mais simples e fundamentais modelos que serve de base para todos os demais modelos matemáticos aplicados à

Epidemiologia é o chamado *Modelo SIR*, o qual foi elaborado por Kermack & McKendrick em 1927.

No *modelo SIR* que teve como objetivo investigar os vários fatores que determinam a disseminação das doenças infecciosas, a população estudada é dividida em compartimentos denominados *S* – indivíduos suscetíveis, *I* – indivíduos infectados pelo patógeno e *R* – indivíduos recuperados da infecção/imunes.¹⁰¹ É baseado no cálculo da proporção da população em cada uma dessas três classes (suscetíveis, infectados e recuperados) e na determinação das taxas de transição entre essas classes, as quais representam a movimentação dos indivíduos entre as classes em dois momentos – de suscetíveis para infectados e de infectados para recuperados.



O fluxo do diagrama do *modelo SIR* é representado pelas setas pretas que mostram o movimento dos indivíduos da classe S-I e da classe I-R.

Fonte: Keeling & Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. 2008. pag:16

O efeito da prevalência na taxa na qual os indivíduos suscetíveis se deslocam para classe dos infectados, está representado pela seta pontilhada vermelha. A taxa de deslocamento da classe S-I está diretamente relacionada à prevalência de indivíduos na classe I (infectados).^{102,103}

O modelo Kermack & McKendrick se baseia nos seguintes pressupostos:¹⁰⁴

1. O tamanho total da população é uma constante – N .
2. Um número de indivíduos da população faz contato suficiente para transmitir infecção – βSI , para outros indivíduos, onde N representa o tamanho total da população ($S+I+R$) e β representa a taxa de transmissão, que por sua vez é o produto entre a taxa de contato entre um indivíduo suscetível e um indivíduo infectado (σ) e a probabilidade de infecção (ρ).
3. Indivíduos infectados deixam a classe dos infectados numa taxa α por unidade de tempo (a média de tempo de recuperação da doença é $1/\alpha$).
4. Não existem entradas ou saídas da população, exceto, possivelmente, através da morte pela doença (população ‘fechada’).

A transição que ocorre entre os compartimentos com relação ao *status* dos indivíduos, é representada pelas seguintes taxas:¹⁰⁵

dS/dt = taxa de variação da população de suscetíveis

dI/dt = taxa de variação da população de infectados

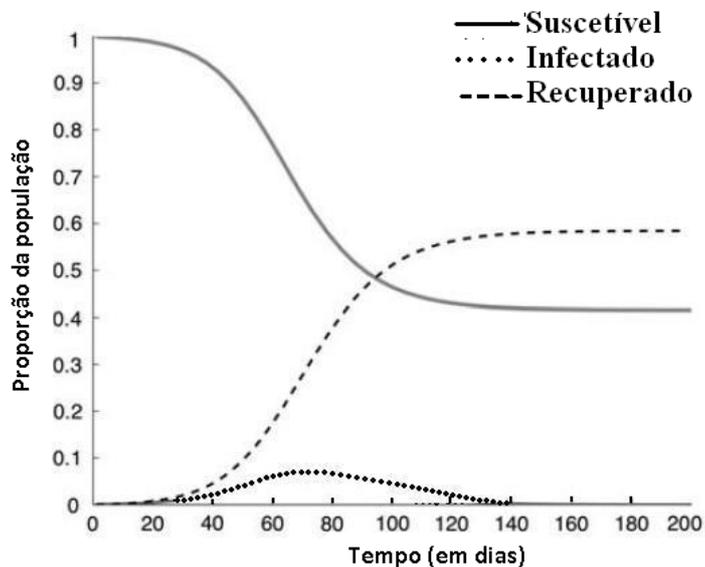
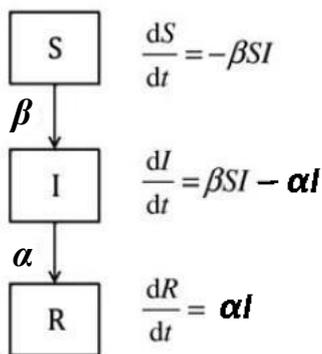
dR/dt = taxa de variação da população de recuperados

Considerando uma taxa de transmissão entre suscetíveis e infectados - βSI , o modelo é representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias: [100,104,105](#)

$$dS/dt = -\beta SI \quad (1)$$

$$dI/dt = \beta SI - \alpha I \quad (2)$$

$$dR/dt = \alpha I \quad (3)$$



Da esquerda para a direita: uma representação gráfica do fluxo de indivíduos entre as classes no modelo SIR. As equações diferenciais de base para o modelo SIR demonstram a taxa de variação da proporção de cada classe (os valores negativos refletem fluxos para fora de uma classe, enquanto os valores positivos refletem os fluxos para dentro da classe). O resultado resolve numericamente o modelo SIR, mostrando como a proporção de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados na população, está previsto para mudança ao longo do tempo.

Fonte: Keeling, Matt J. et al. *British Medical Bulletin*. 2009; 92(1): 33-42.

Uma questão de grande interesse por parte dos pesquisadores é verificar se o término da epidemia ocorre somente quando indivíduos suscetíveis se esgotam dentro da população ou se há uma interação dos vários fatores de infectividade, recuperação ou mortalidade pela doença, que podem levar à sua extinção, enquanto alguns indivíduos suscetíveis ainda estão presentes na população.¹⁰¹ O modelo SIR sugere que o término de uma epidemia pode resultar de uma relação particular entre densidade da população e

os fatores relacionados à infectividade, recuperação ou morte pela doença. Para cada conjunto particular de infectividade, recuperação e taxa de mortalidade, existe uma densidade crítica ou limite da população. Se a densidade da população é muito próxima à densidade limite, a epidemia não irá ocorrer mesmo que seja introduzido um indivíduo infectado (ou mais) na população. Por outro lado, se houver um ligeiro aumento nessa densidade da população ou mesmo na taxa de infectados, então a epidemia será desencadeada.^{101,102} Essa Teoria denominada *Threshold Phenomenon* pode ser representada a partir da equação:

$$dI/dt = \beta SI - \alpha I \quad (2)$$

onde: α = taxa de recuperação

β = taxa de contato x probabilidade de infecção (taxa de transmissão)

S – proporção de indivíduos suscetíveis

I – proporção de indivíduos infectados

Se no início da epidemia a fração de suscetíveis $S(0)$ é menor que α/β , então $dI/dt < 0$ e a infecção não ocorre. Inicialmente a proporção de suscetíveis numa população tem que obrigatoriamente exceder essa densidade limite para a infecção ocorrer.^{101,102,104}

Um indicador derivado a partir do *modelo SIR* e que tem importantes implicações para a Saúde Pública é o chamado *número reprodutivo básico*. Universalmente representado pelo símbolo R_0 , ele é uma medida adimensional e, portanto não deve ser traduzido na Epidemiologia como uma ‘taxa’.¹⁰⁶

O R_0 , definido como “*número esperado de novas infecções produzidas por indivíduo infectado, quando a doença é introduzida dentro de uma população de hospedeiros suscetíveis*”,¹⁰⁷ é uma medida bastante utilizada para mensurar o potencial de disseminação de infecção em uma população. Um patógeno pode invadir, se estabelecer e se disseminar dentro de uma população de indivíduos suscetíveis somente se o R_0 for obrigatoriamente maior que um ($R_0 > 1$), pois do contrário a epidemia não acontece ($R_0 < 1$).¹⁰⁸ Isso faz sentido porque qualquer infecção que, em média, não pode com sucesso se transmitir para mais de um indivíduo, fatalmente não vai se disseminar. De outra forma, para uma doença infecciosa com uma média de período de infecção dada por $1/\alpha$ e uma taxa de transmissão β o *número reprodutivo básico* - R_0 é determinado por β/α . Em uma população ‘fechada’, uma doença infecciosa com

específico R_0 somente poderá invadir se existir uma fração limiar de suscetíveis maior que $1/R_0$.¹⁰²

*Dietz*¹⁰⁶ chama atenção para o fato de que, para a avaliação de um programa de controle de epidemia, não é suficiente descobrir se o R_0 é maior que 1, mas é importante saber se o R_0 está muito ou pouco acima do valor limiar 1, pois isso irá determinar a quantidade necessária de medidas de controle para reduzir suficientemente os parâmetros correspondentes no sentido de alcançar um objetivo específico.

Modelos matemáticos têm sido cada vez mais empregados na tentativa de compreender as relações entre os múltiplos fatores que estão envolvidos na ocorrência das infecções hospitalares. O conhecimento produzido através da Epidemiologia, da Microbiologia e da Biologia, não deixa dúvidas quanto à multicausalidade dessas infecções, principalmente no que se refere aos pacientes criticamente enfermos.

Embora com todo aparato tecnológico/científico na identificação das causas das infecções nosocomiais, ainda permanece pouco elucidativa a questão da participação de cada elemento que conduz a esse desfecho; principalmente em situações de surtos ocasionados por patógenos resistentes aos antimicrobianos em áreas críticas do hospital; onde a tentativa de estabelecer a participação de cada elemento na dinâmica da transmissão se torna uma tarefa difícil e complexa.

Pacotes de medidas de intervenção na assistência à saúde no cenário hospitalar são adotados diariamente no sentido de prevenir e controlar a ocorrência de surtos por patógenos resistentes e incluem dentre outros itens: a educação dos profissionais, o estabelecimento de protocolos operacionais voltados tanto para o paciente quanto para o ambiente, campanhas de higienização de mãos e políticas de aconselhamento no uso de antimicrobianos. Um problema que parece ser crucial em implementar esse conjunto de medidas é que, pouco se sabe do impacto positivo ou não, de cada medida isoladamente na prevenção e controle de disseminação dos patógenos resistentes envolvidos no surto e mesmo em situações endêmicas.¹⁰⁹ É provável que medidas de intervenção tenham graus de importância diferentes na interrupção da transmissão entre patógenos distintos, sendo assim, se faz necessário compreender a importância das diferentes rotas de transmissão dos patógenos para se estabelecer medidas diferenciadas. Através de um modelo matemático baseado em cadeia de Markov desenvolvido por *Pelupessy et al*¹¹⁰, os autores avaliaram dentro de uma unidade de terapia intensiva a importância da via de transmissão de dois patógenos – um Gram positivo e um Gram negativo, e concluíram que a transmissão cruzada entre profissional de saúde-paciente (via exógena de

colonização) foi a mais relevante na disseminação de *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE) quando comparado com *Pseudomonas aeruginosa* (85% e 13% respectivamente). Para esse último patógeno, a pressão de seleção causada pelo uso de antimicrobianos (via endógena de colonização), se mostrou a mais importante.

A modelagem matemática auxilia os pesquisadores a compreender melhor o papel que representa cada intervenção na assistência, tendo em vista que oferece a possibilidade de preencher essa lacuna da mensuração dos processos de transmissão e os efeitos das intervenções de controle implementadas.

A possibilidade de modificar os parâmetros livremente nos modelos, calcular a magnitude dos efeitos e os resultados alcançados e mensurar a sensibilidade do sistema para certas mudanças dos parâmetros são algumas das vantagens de se utilizar modelos matemáticos para investigações teóricas. Algumas restrições que se impõem aos estudos conduzidos na Epidemiologia clássica como: logística, questões éticas e recursos financeiros não são encontrados nos estudos que empregam a modelagem matemática, pois os mesmos têm a liberdade de considerar intervenções que por outro lado não seriam possíveis.¹⁰⁹

Estudos utilizando modelagem matemática são realizados não apenas para descrever a dinâmica da transmissão de patógenos em unidades de terapia intensiva, com o objetivo de identificar os fatores relacionados à interrupção de surtos; como também compreender o impacto da resistência bacteriana no hospital. A possibilidade de se utilizar a simulação matemática para estas análises diferencia esses tipos de estudos daqueles conduzidos na Epidemiologia clássica. Na dinâmica de transmissão de patógenos no ambiente hospitalar, essa ferramenta se mostra muito útil, pois é capaz de apontar de forma rápida os fatores que de fato contribuem para a manutenção da transmissão ou importantes para interrupção da mesma.

Alguns trabalhos realizados com modelos estocásticos avaliando ocorrência de surtos provocados por *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE) apontaram alguns fatores que contribuem para a ocorrência da transmissão dentro de enfermarias e unidades de terapia intensiva: a baixa adequação da higienização das mãos pelos profissionais de saúde, a admissão de pacientes colonizados com patógeno resistente (com isso mantendo o nível endêmico no setor), a transmissão cruzada entre profissional de saúde e paciente a cada contato, ausência de coorte de pacientes colonizados e o tempo prolongado de internação de pacientes colonizados. Outro fator relevante é o início e o

tempo de uso de antimicrobianos, o qual leva a um maior nível de resistência dos patógenos em pacientes colonizados ou não previamente.¹¹¹⁻¹¹⁸ Todos esses fatores com maior ou menor efeito provocaram impacto no R_0 , ou seja, na ocorrência de casos secundários a partir do caso índice existente no setor, de paciente colonizado por patógeno resistente.

Os modelos matemáticos publicados sobre dinâmica de transmissão de patógenos resistentes em unidades hospitalares, na sua grande maioria não têm incorporado a contaminação ambiental como um fator que desempenha um papel relevante na persistência da transmissão.

*Mcbryde et al*¹¹⁹ desenvolveram um modelo matemático acrescentando o ambiente contaminado com *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE), ao modelo original de *D'Ágata et al*¹²⁰ e verificaram que a presença de um reservatório ambiental de VRE reduz a eficácia de algumas medidas de intervenção como: adequação da higienização de mãos, adequação na relação profissional de saúde-paciente e redução no tempo de internação de pacientes colonizados; ainda que melhore a eficácia de se instituir coorte de pacientes colonizados. O modelo ainda demonstra que o reservatório ambiental de VRE conduziria a um nível endêmico de transmissão (taxa de 5,3%), mesmo que novas admissões de pacientes colonizados cessassem. Foi demonstrado por fim que erradicar esse patógeno do ambiente seria muito difícil.

Por outro lado, estudos em modelagem têm sido realizados com patógenos resistentes envolvendo na sua maioria *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE) por serem tradicionalmente capazes de constituir importantes reservatórios ambientais em unidades críticas hospitalares. A ênfase dada a esses patógenos Gram positivos nas simulações matemáticas para compreensão da dinâmica da transmissão deve-se ainda ao fato dos mesmos disseminarem rapidamente entre pacientes causando grandes surtos de difícil controle e erradicação.

Ao longo do tempo, com a crescente participação de patógenos Gram negativos resistentes na ocorrência de infecções nosocomiais graves, principalmente em pacientes criticamente enfermos e para os quais os reservatórios ambientais constituem importantes fontes de infecção, houve a necessidade de se conhecer o impacto que esses Gram negativos provocam também na ecologia hospitalar e sua participação no nível de resistência aos antimicrobianos. Nesse sentido, *Lipsitch et al*¹²¹ trouxeram a participação dos Gram negativos dentro da construção de um modelo matemático onde utilizaram

cinco gêneros de bactérias tanto resistentes quanto sensíveis, dentre elas três gram negativas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter sp.* Embora sem a proposta de mensurar a participação do ambiente contaminado por esses patógenos, os autores avaliaram os efeitos de diferentes estratégias de uso de antibióticos para controle da disseminação de resistência bacteriana.

A carência de estudos com modelos matemáticos envolvendo patógenos Gram negativos resistentes como *Acinetobacter baumannii*; revela uma lacuna na análise dos efeitos causados pelas intervenções propostas para o controle de surtos provocados por este patógeno.

OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da contaminação ambiental e da inadequação da higienização das mãos pelos profissionais de saúde na transmissão do *Acinetobacter baumannii* resistente em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) hipotética, utilizando um modelo matemático determinístico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar através de simulações do modelo o tempo de contaminação do ambiente que contribui para transmissão do *Acinetobacter baumannii* resistente.
2. Identificar através de simulações do modelo a proporção da inadequação da higienização das mãos pelos profissionais de saúde que contribui para a transmissão do *Acinetobacter baumannii* resistente.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo avaliou a dinâmica de transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente nos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) hipotética, levando em consideração dois itens: a *contaminação do ambiente* o qual serve de potencial reservatório para manutenção deste patógeno e a *inadequação da higienização das mãos* pelos profissionais de saúde contribuindo para transmissão cruzada.

1. Quanto ao modelo proposto:

Para esse propósito foi desenvolvido um modelo matemático determinístico – **SCI** (**S** - suscetíveis, **C** – colonizados e **I** – infectados), tomando como base o Modelo **SIR** proposto por Kermack & McKendrick em 1927.¹⁰¹

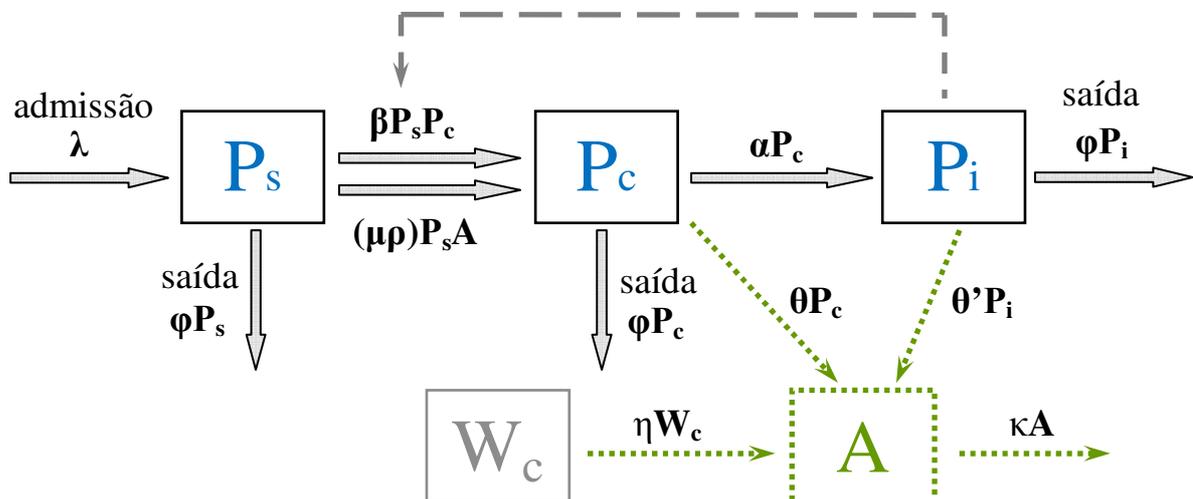
Os pacientes foram alocados em classes distribuídas dentro de três compartimentos:

- ✓ *pacientes suscetíveis* [P_s]
- ✓ *pacientes colonizados* [P_c]
- ✓ *pacientes infectados* [P_i]

A população total de estudo [N_p] representa o somatório de [P_s] + [P_c] + [P_i].

O ambiente incorpora o quarto compartimento – [A], o qual é modelado levando em conta valores entre zero e um.

O modelo com seu respectivo fluxo estão representados pelo diagrama abaixo.



A taxa de deslocamento da classe **Ps-Pc** (suscetíveis-colonizados) está diretamente relacionada à prevalência dos indivíduos na classe **Pc** (colonizados) e também à prevalência dos indivíduos na classe **Pi** (infectados). Indivíduos na classe **Pi** ao ficarem curados da infecção continuam contribuindo para a contaminação dos suscetíveis, na medida em que mantêm o *status* de colonizados pelo *Acinetobacter baumannii* resistente durante permanência na UTI (*dinâmica representada apenas teoricamente pela seta tracejada cinza e não demonstrada no modelo atual. Trabalho futuro deverá ser realizado para essa avaliação*).

Para captar a dinâmica de transmissão, foi elaborada uma seqüência de equações diferenciais ordinárias (ODEs), as quais vão governar o modelo, como descritas abaixo:

$$dP_s/dt = \lambda - \phi P_s - [(\mu\rho)P_sA] - \beta P_s P_c \quad (1)$$

$$dP_c/dt = [(\mu\rho)P_sA] + \beta P_s P_c - \phi P_c - \alpha P_c \quad (2)$$

$$dP_i/dt = \alpha P_c - \phi P_i \quad (3)$$

$$dA/dt = [\eta W_c + \theta P_c + \theta' P_i](1-A) - \kappa A \quad (4)$$

Na definição das equações acima todas as perdas e ganhos devem ser considerados da seguinte forma.

Equação (1) - $[dP_s/dt]$ – a variação no número de pacientes suscetíveis (não contaminados) por dia é resultado do ganho de novos pacientes suscetíveis por admissão $[\lambda]$ e a perda devido às saídas (alta da UTI, óbito ou transferência) de pacientes suscetíveis $[\phi P_s]$, menos a perda de pacientes suscetíveis por se tornarem colonizados devido ao contato com as mãos contaminadas dos profissionais de saúde ou o ambiente contaminado $[(\mu\rho)P_sA]$, menos a colonização dos pacientes suscetíveis diretamente pelo contato com pacientes suscetíveis e colonizados $[\beta P_s P_c]$.

Equação (2) - $[dP_c/dt]$ - a variação no número de pacientes colonizados por dia é resultado do ganho de pacientes suscetíveis por se tornarem colonizados devido ao contato com as mãos contaminadas dos profissionais de saúde ou o ambiente contaminado $[(\mu\rho)P_sA]$, mais a colonização dos pacientes suscetíveis diretamente pelo contato com pacientes suscetíveis e colonizados $[\beta P_s P_c]$, menos a perda devido às saídas (alta da UTI, óbito ou transferência) de pacientes colonizados $[\phi P_c]$, menos a perda devido a pacientes colonizados se tornarem infectados $[\alpha P_c]$.

Equação (3) - $[dP_i/dt]$ - a variação no número de pacientes infectados por dia é resultado do ganho devido aos pacientes colonizados se tornarem infectados $[\alpha P_c]$, menos a perda devido às saídas (alta da UTI, óbito ou transferência) de pacientes infectados $[\phi P_i]$.

Equação (4) - $[dA/dt]$ - a variação no nível de contaminação ambiente por dia é resultado da contribuição dos profissionais de saúde com as mãos contaminadas, pacientes colonizados e infectados que entram em contato com o ambiente contaminado $[(\eta W_c + \theta P_c + \theta' P_i)(1-A)]$, menos a descontaminação do ambiente $[\kappa A]$.

Alguns parâmetros utilizados tiveram como base uma aproximação daqueles encontrados nos estudos de modelagem que avaliam a disseminação de patógenos resistentes em UTI e enfermarias.

Nos quadros que se seguem estão descritas as variáveis, os eventos e as respectivas taxas usadas no modelo:

<i>Variáveis</i>	<i>Símbolo</i>	<i>Valor</i>
População total do estudo	N_p	1.0
Pacientes suscetíveis no início do estudo (%) ¹¹⁵	P_s	0.73
Pacientes colonizados no início do estudo (%)	P_c	0.23
Paciente infectado no início do estudo (%)	P_i	0.4
Contaminação do ambiente (%) ¹¹⁹	A	0.25
Profissionais de saúde com as mãos contaminadas ^{114, 115}	W_c	3
Período de contaminação do paciente ^{116, 119}	C	22 dias
Período de permanência do paciente na UTI ^{111, 121}	L	30 dias
Período de descontaminação do ambiente ¹¹⁹	T	10 dias

<i>Eventos</i>	<i>Parâmetro</i>	<i>Taxa</i>
Admissão de pacientes suscetíveis	λ	0.03
Saída de pacientes	φ	0.03
Transmissão de <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ^{114, 115}	β	0.05
Contaminação dos pacientes (em dias) ⁻¹	α	0.04
Profissional de saúde com as mãos contaminadas	μ	0.6
Inadequação de higiene das mãos ^{111, 114, 119}	ρ	0.4
Transmissão do profissional de saúde com as mãos contaminadas para o ambiente ¹¹⁹	η	0.3
Descontaminação do ambiente (em dias) ^{-1 119}	κ	0.1
Transmissão do paciente colonizado para o ambiente (em dias) ⁻¹	θ	0.04
Transmissão do paciente infectado para o ambiente (em dias) ⁻¹	θ'	0.1

- Pressupostos do Modelo:

1. No presente estudo foi assumido que admissões e altas na UTI se dão na mesma proporção – população constante.
2. No ato da admissão na UTI, o paciente é classificado corretamente no *status* de “não contaminado” por *A. baumannii* e esta condição resume tanto o *status* de ‘não colonizado’ quanto de ‘não infectado’.
3. Não é assumida a transmissão direta por *Acinetobacter baumannii* resistente de paciente para paciente, bem como profissional de saúde para profissional de saúde.
4. A população de pacientes neste estudo é considerada homogênea e cada paciente tem a mesma frequência de contato com o profissional de saúde em qualquer intervalo de tempo e a mesma possibilidade de se tornar contaminado através desses contatos.
5. É assumido ainda que a carga de contaminação por *Acinetobacter baumannii* resistente é homogênea por todo ambiente da UTI e suficientemente alta para possibilitar a transmissão.

2. Quanto a definições de termos:

Neste estudo as seguintes definições de termos foram consideradas:

- ***Infeccão***: classicamente definida como invasão, multiplicação e/ou desenvolvimento de um patógeno em um determinado hospedeiro. Pode ocorrer de forma ‘subclínica’, inaparente ou assintomática. Em outras situações, no entanto, a invasão do patógeno

acarreta danos nos tecidos do hospedeiro provocados por reações inflamatórias, de hipersensibilidade ou de toxinas produzidas pelo patógeno. Nesse caso surgem manifestações clínicas caracterizando a doença infecciosa.¹²²

▪ **Colonização:** caracterizada pela replicação do patógeno que pode induzir danos ao hospedeiro e provocar uma resposta imune específica, que por sua vez conduz à erradicação ou contenção do patógeno. O patógeno pode estar presente no hospedeiro por um período de tempo variável. É sinônimo do *status* de ‘carreador’.¹²³

▪ **Acinetobacter sp resistente:** patógeno resistente a todas as drogas testadas em pelo menos três classes distintas de antimicrobianos: β -lactâmicos, carbapenens, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.¹²⁴

✓ *β -lactâmicos:* ampicilina-sulbactan, piperaciclina/tazobactan, cefepime, ceftazidime.

✓ *Carbapenens:* imipenem e meropenem

✓ *Aminoglicosídeos:* amicacina, gentamicina e tobramicina

✓ *Fluoroquinolonas:* ciprofloxacina e levofloxacina

▪ **Infeção associada a cuidados de saúde (health care-associated infection – HAI):** o *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)*¹²⁵ define HAI como a condição localizada ou sistêmica resultante de uma reação adversa à presença de um agente infeccioso (s) ou sua toxina (s). Não deve haver nenhuma evidência de que a infecção estava presente ou em incubação no momento da admissão do paciente no ambiente de cuidados à saúde. HAI pode ser causada por agente infeccioso de origem endógena ou exógena.

✓ *Fontes endógenas:* locais do corpo, tais como a pele, nariz, boca, gastrointestinal (TGI), ou vagina, que normalmente são habitados por patógenos.

✓ *Fontes exógenas:* são aquelas externas ao paciente, tais como profissionais de saúde, visitantes, equipamentos de assistência ao paciente, dispositivos médicos ou o ambiente de assistência à saúde.

3. Quanto ao software utilizado:

Simulações determinísticas foram realizadas no software XPP/WinPP.¹²⁶

O WinPP é um programa desenhado para resolver sistemas dinâmicos de problemas que assumem diferentes formas, dentre elas as equações diferenciais ordinárias (ODEs).

A idéia básica do programa é criar uma entrada de arquivo como qualquer editor de texto, podendo para isso utilizar o *Bloco de Notas*. Esse arquivo diz ao Winpp as equações, parâmetros, funções, etc.; que serão utilizados nas simulações numéricas.

Intervenções foram avaliadas pelas mudanças conduzidas no valor dos parâmetros – *descontaminação do ambiente da UTI* [κ] e *inadequação de higiene de mãos pelos profissionais de saúde* [ρ], que representam as variáveis de interesse, enquanto os demais parâmetros foram mantidos com o respectivo valor inicial (valor padrão).

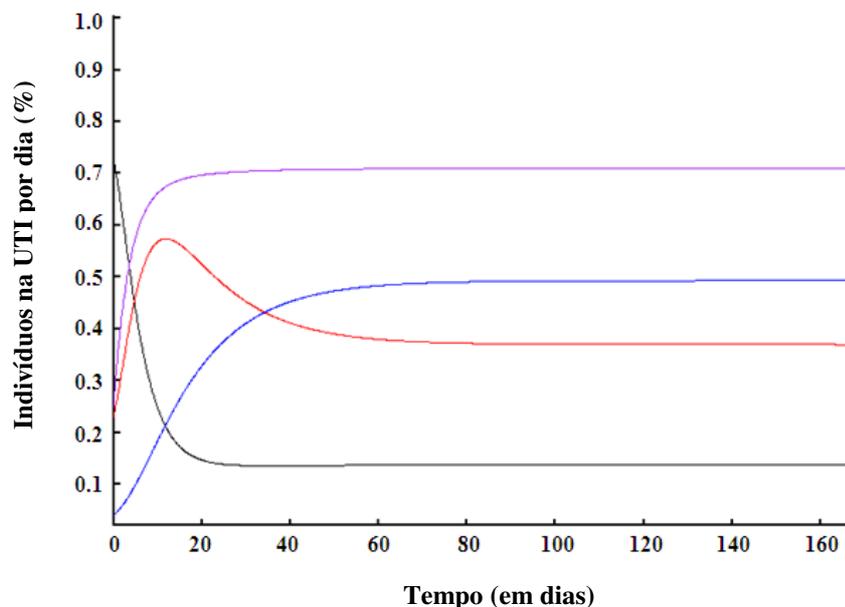
RESULTADOS E DISCUSSÃO

As possíveis dinâmicas de transmissão por *Acinetobacter baumannii* resistente na UTI foram analisadas através de uma série de simulações do modelo e de acordo com as modificações realizadas nos valores dos parâmetros – *descontaminação do ambiente* [κ] e *inadequação da higiene de mãos pelos profissionais de saúde* [ρ].

O gráfico abaixo mostra o modelo original desenvolvido, com os parâmetros iniciais estabelecidos para expressar a transmissão do patógeno.

Gráfico 1:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,4$ e $\kappa=0,1$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Valor Padrão: inadequação da higienização das mãos [ρ]=0,4 e descontaminação do ambiente [κ]=0,1

Observa-se que com uma taxa diária de descontaminação do ambiente de $\kappa=0,1$ e com uma taxa de inadequação da higienização das mãos em torno de $\rho=0,4$, a prevalência inicial de indivíduos suscetíveis que era de 73%, diminui rapidamente no tempo chegando a 16% no 20º dia aproximadamente. Com isso indivíduos colonizados que representavam no início 23%, por volta do 18º dia passam representar quase 58% de todos os indivíduos internados na UTI.

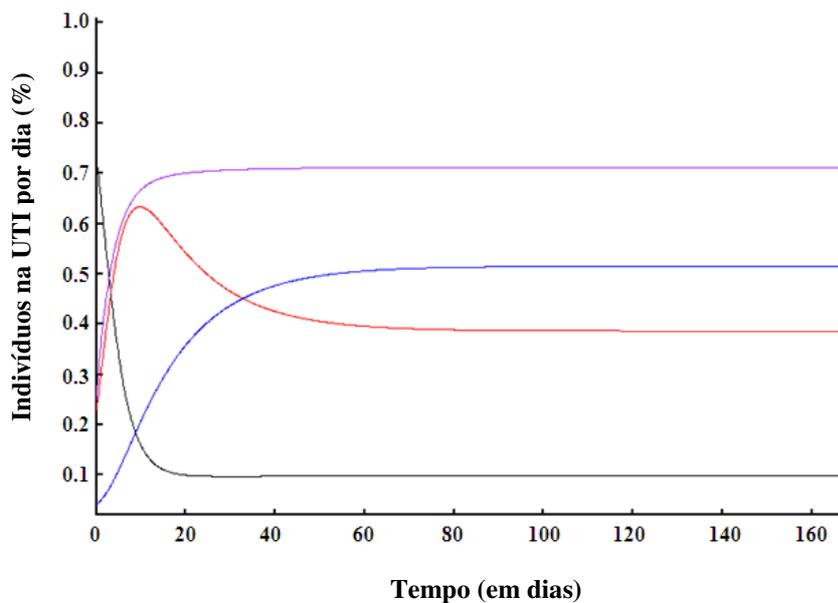
O ambiente que inicialmente era 25% contaminado, também sofre aumento no índice e nota-se que no 18º dia aproximadamente chega a atingir 68% de contaminação, provavelmente de forma indireta pelo aumento na prevalência de indivíduos colonizados e infectados nesse mesmo período. Além disso, profissionais de saúde com baixa adesão à higienização das mãos contaminam mais facilmente o ambiente e os pacientes suscetíveis.

Estudos têm apontado que falhas nas medidas de prevenção e controle de infecções dentro das unidades de saúde resultam na transmissão cruzada entre pacientes. No trabalho realizado por D'Agata *et al*,¹²⁷ os autores chamam a atenção para o fato de que em se tratando de *Acinetobacter baumannii resistente*, o aumento na transmissão cruzada por falhas dos profissionais de saúde nas medidas de prevenção e controle de disseminação desse patógeno são particularmente importantes devido à persistência do *A. baumannii* no ambiente, às altas taxas de colonização entre pacientes internados e conseqüentemente à contaminação das mãos dos profissionais de saúde.

Esse fato pode ser observado nos gráficos a seguir, onde o parâmetro *inadequação da higienização das mãos* [ρ] foi avaliado isoladamente.

Gráfico 2:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,6$ e mantendo $\kappa=0,1$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Gráfico 3:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,8$ e mantendo $\kappa=0,1$

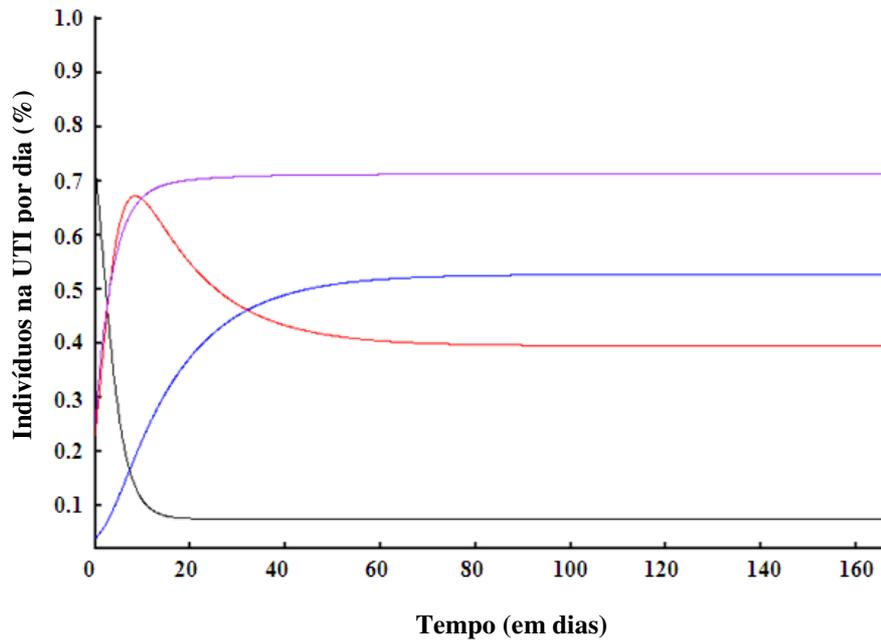
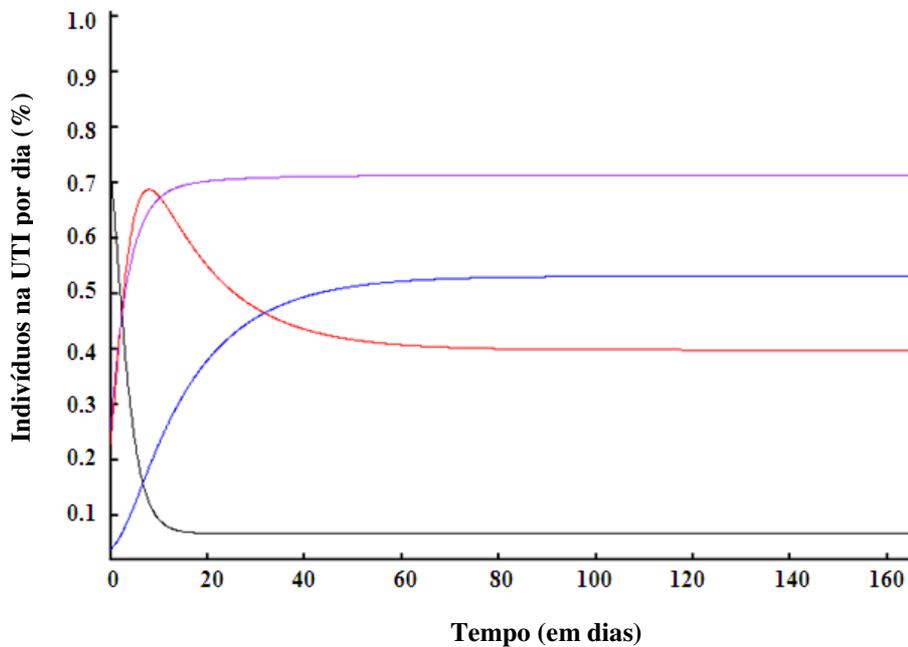


Gráfico 4:

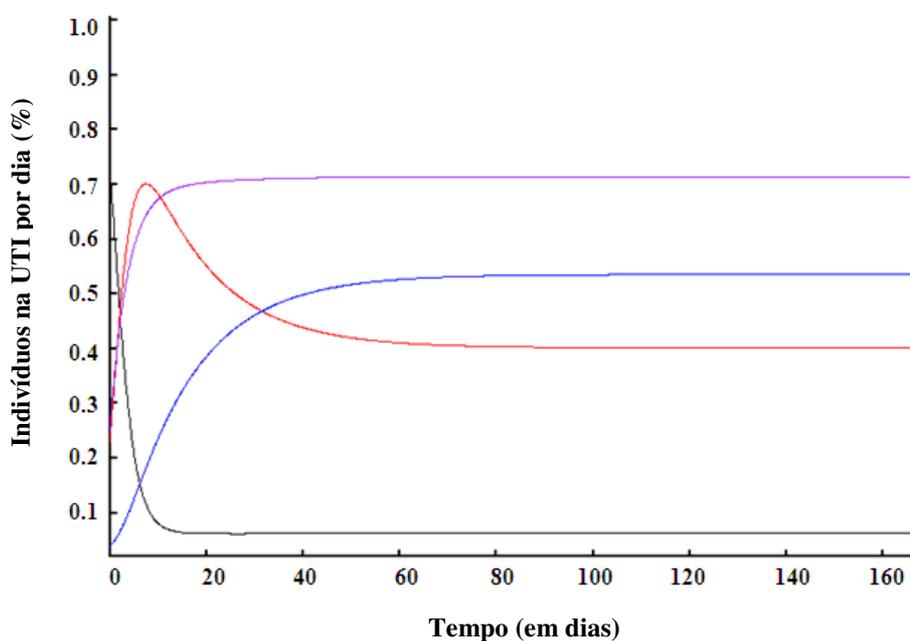
Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,9$ e mantendo $\kappa=0,1$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Gráfico 5:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=1,0$ e mantendo $\kappa=0,1$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Os resultados encontrados nos gráficos 2, 3, 4 e 5 mostram uma variação importante dos indivíduos ao longo do tempo, na transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente, quando a taxa de descontaminação do ambiente permanece em $\kappa=0,1$ (valor padrão). Nota-se que a curva dos indivíduos suscetíveis (linha preta) diminui acentuadamente na medida em que a taxa de inadequação de higienização das mãos dos profissionais de saúde aumenta, demonstrando que mais indivíduos passam a ficar colonizados pelo patógeno (linha vermelha). Os achados mostram que, mas rapidamente ao longo do tempo (em torno do 10º dia), os indivíduos colonizados passam a representar em torno de 70% daqueles internados na UTI.

O modelo desenvolvido demonstra que a inadequação da higienização das mãos tem um grande impacto na transmissão cruzada, ainda que a transmissão não se encerre ao longo do tempo como verificado nos gráficos. Indivíduos contaminados (colonizados e infectados – linha azul) mantêm-se em um equilíbrio constante a partir do 50º dia, o que demonstra o perfil de endemicidade do *Acinetobacter baumannii* resistente na UTI.

Esses resultados são similares àqueles encontrados por *Bonten et al*¹²⁸ onde no estudo realizado sobre a epidemiologia da colonização de pacientes contaminados com *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE) e contaminação ambiental em unidade de terapia intensiva, os autores encontraram que a manutenção de pacientes colonizados na unidade era um fator relevante para a transmissão cruzada do patógeno e que a contaminação do ambiente poderia contribuir para o nível endêmico de casos.

A admissão de novos pacientes colonizados por patógenos resistentes na unidade de terapia intensiva e a permanência deles por tempo prolongado (“pressão de colonização”) parecem contribuir fortemente para a colonização/infecção cruzada. “Pressão de colonização” já foi bem descrita como fator de risco para transmissão cruzada em unidades críticas, por trabalhos realizados com patógenos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e *Enterococcus sp* resistente a vancomicina (VRE). Ao que tudo indica o risco de transmissão cruzada é mais alta quando 80% dos pacientes estão colonizados no setor.^{129,130} Estudos sobre “pressão de colonização” por *Acinetobacter baumannii* são necessários para certificação dessa hipótese.

Tem sido demonstrado que a colonização por *Acinetobacter baumannii* precede o desenvolvimento da infecção em 17 a 26% dos casos e esse fato pode reforçar a adoção do rastreamento de pacientes na admissão em unidades críticas, através de exames de culturas da orofaringe, reto, aspirado traqueal e pele logo nas primeiras horas após a chegada no setor. Contudo essa medida tem melhor custo-benéfico quando aplicada naqueles pacientes mais gravemente enfermos.¹³¹

Indivíduos podem ficar colonizados por patógenos resistentes por meses ou até anos na condição de ‘carreadores’ e essa condição parece contribuir consideravelmente para níveis de prevalência de patógenos resistentes dentro das instituições de saúde, ainda que a incidência seja controlada pelas medidas de prevenção e controle de infecção.¹³² Pacientes colonizados por patógenos resistentes dentro das unidades de saúde tornam-se reservatório em potencial, como acontece no caso de *A. baumannii* e nesse cenário, a taxa de colonizados-infectados pode ser bem alta atingindo a proporção de 10:1 a 12:1. Isso significa que pacientes que manifestam infecção por esses patógenos representam apenas a ‘ponta do iceberg’ do problema.^{133,141}

A disseminação rápida de patógenos resistentes nas unidades é favorecida pela baixa adesão da higienização das mãos por parte dos profissionais de saúde, embora

estudos tenham demonstrado que essa medida isoladamente não é suficiente para controlar a transmissão endêmica.¹³⁴

A frequência de colonização das mãos dos profissionais de saúde com bactérias gram negativas durante a assistência tem sido descrita por estudos que apontam uma variação média entre 21 a 86%, com as mais altas taxas encontradas nas unidades de terapia intensiva. A variação nas taxas que está relacionada a fatores como relação profissional-paciente (contato), uso de unhas postiças, assim como ao tipo de bactéria gram negativa envolvida. Para *Acinetobacter baumannii* a taxa de colonização das mãos de profissionais da UTI pode variar entre 3 a 15%.¹³⁵

Para controle de patógenos resistentes como *Acinetobacter baumannii*, um pacote de medidas deve ser instituído para que se alcance o efeito esperado de redução de casos novos. As medidas de precaução de contato, de precaução padrão, onde a higienização das mãos é uma das principais estratégias, coorte de pacientes colonizados entre outras, têm demonstrado bons resultados em controlar surtos dentro de instituições de saúde.^{133,136}

A abordagem multifacetada para controle de surtos provocados por *Acinetobacter baumannii* resistente, ficou evidenciado no recente estudo realizado por *Rodriguez-Baño et al*¹³⁷ em um Hospital Universitário de Sevilha. Os autores demonstraram uma redução considerável na densidade de incidência de colonização/infecção e bacteremia associadas à *A. baumannii* resistente, após introdução de um ‘bundle’ de intervenções que consistia em medidas como: higienização das mãos seguida do uso de álcool-gel (métodos educativos para as equipes de saúde), reforço na utilização da precaução de contato e coorte de pacientes colonizados/infectados, vigilância sistemática dos pacientes admitidos no serviço e semanalmente através de exames de culturas de rastreamento, cultura das mãos dos profissionais de saúde e do ambiente, reforço na higienização do ambiente e equipamentos e reuniões periódicas com os profissionais de saúde. A taxa de bacteremia que era de 0,82 casos/1000 paciente-dias antes dessas medidas reduziu para 0,21 casos/1000 admissões ao longo de sete anos de manutenção do ‘bundle’ e *A. baumannii* foi isolado em 20% das mãos dos profissionais de saúde.

Para o parâmetro *descontaminação do ambiente* [κ], os resultados verificados no modelo desenvolvido encontram suporte na literatura através dos estudos epidemiológicos que demonstram a participação do ambiente contaminado por *Acinetobacter baumannii* como uma possível fonte de colonização e infecção de pacientes, principalmente em unidades críticas como terapia intensiva.

Os gráficos a seguir mostram ao longo do tempo o efeito da variação do *ambiente contaminado* na UTI [A] na dinâmica de transmissão.

Gráfico 6:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\kappa=0,05$ e mantendo $\rho=0,4$

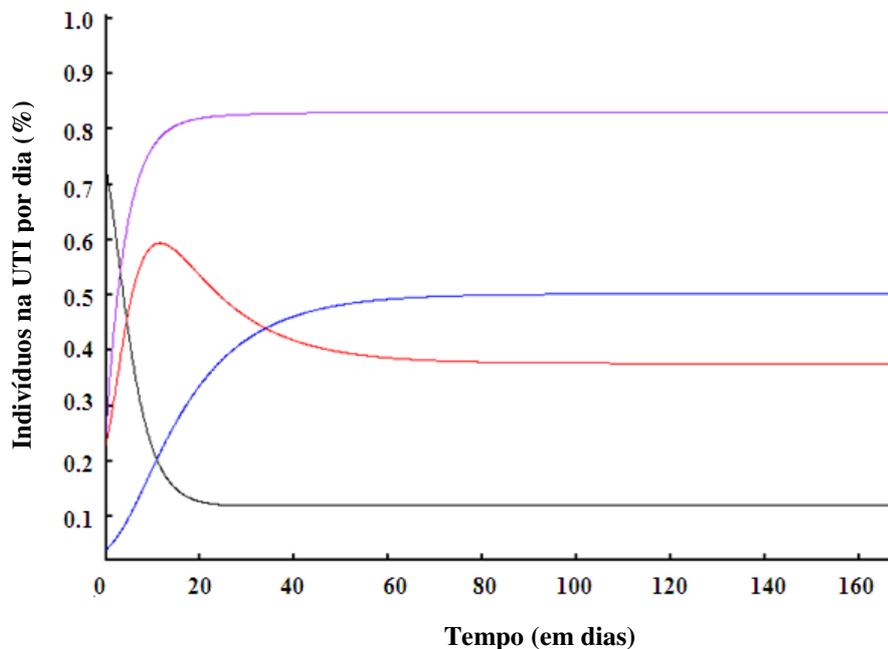
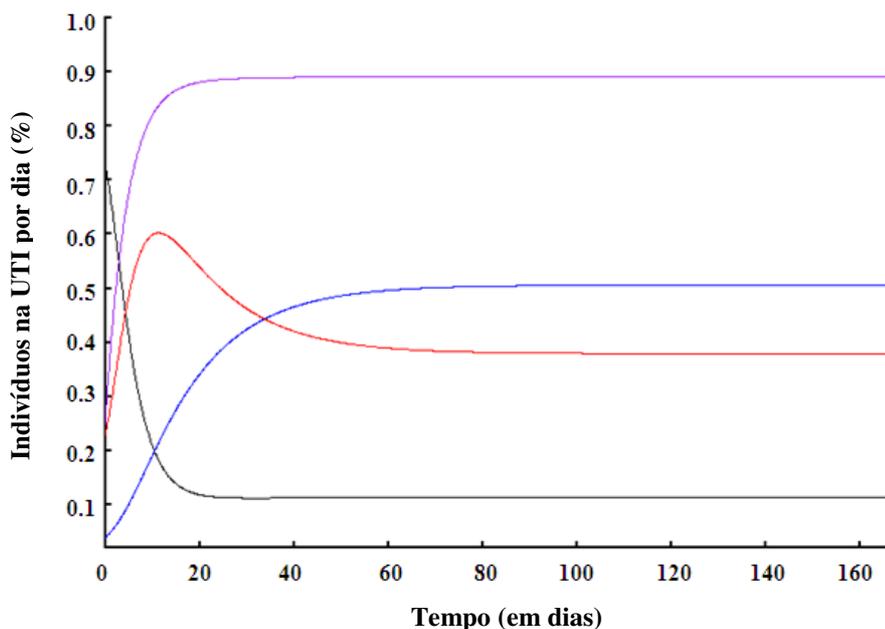


Gráfico 7:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\kappa=0,03$ e mantendo $\rho=0,4$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Mantida a taxa de inadequação de higienização das mãos em $\rho=0,4$ (valor padrão), observa-se aumento nas curvas de contaminação do ambiente (linha lilás) quando variações na taxa de descontaminação do ambiente são efetuadas, comparadas ao gráfico do modelo original (*gráfico 1* – no 18º dia a curva atinge aproximadamente 68% de contaminação na UTI). No *gráfico 6*, onde a taxa de descontaminação do ambiente foi de $\kappa=0,05$, a contaminação atinge aproximadamente 80% e valor superior a este foi verificado na simulação com a taxa de $\kappa=0,03$ (*gráfico 7*), para o mesmo período de tempo (18º dia). O tempo prolongado de contaminação ambiental demonstrado nas simulações do modelo pode contribuir para a manutenção do nível endêmico de pacientes colonizados e infectados na UTI, embora, nos resultados encontrados, a prevalência de pacientes nestas categorias não apresentou alterações (*gráficos 6 e 7* – colonizados em torno de 60% e infectados em torno de 18% no 15º dia).

Diversos estudos têm demonstrado o reservatório ambiental como importante fonte de colonização e infecção por *Acinetobacter baumannii* resistentes ou sensíveis aos antibióticos.^{85,88-92,94,138} Está bem estabelecido na literatura a habilidade do patógeno na persistência em superfícies secas e úmidas e ao que tudo indica, trabalhos vêm apontando que *A. baumannii* é fortemente influenciado pela variação de umidade no ambiente, com descrição no aumento nas taxas de infecção mediante períodos de aumento de umidade do ar no ano. Surtos relacionados ao sistema de refrigeração de ar são descritos e revelam que determinar o foco ambiental e as rotas de transmissão são de extrema importância para o controle e erradicação desses surtos, principalmente em unidades de terapia intensiva. A recomendação para descontaminação do ambiente o mais precocemente possível tem como objetivo evitar com que *A. baumannii* se torne altamente endêmico dentro da instituição, o que poderia elevar a incidência de infecções por esse patógeno.¹³⁹

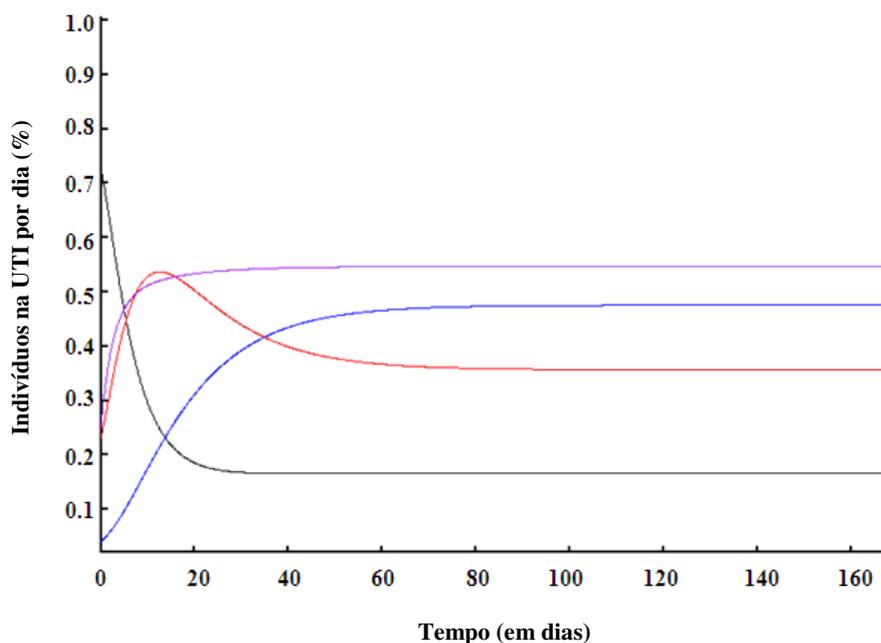
Sendo assim, medidas educativas para o grupo de higienizadores do hospital são importantes quando se trata de erradicar surtos por *Acinetobacter baumannii* resistente. Reforço nas técnicas de limpeza rigorosa de superfícies ao redor do paciente, de equipamentos bem como no uso correto de desinfetantes hospitalares são abordagens necessárias no dia-a-dia das instituições. No que se refere aos desinfetantes usados para eliminação da carga microbiana do ambiente no controle de surtos por esse patógeno, fatores como a diluição dos produtos e o tempo de uso desses desinfetantes sobre as superfícies conforme recomendado pelos fabricantes, parecem cruciais para que de fato,

A. baumannii seja eliminado do reservatório ambiental.⁸⁷ Portanto, o correto entendimento por parte dos higienizadores sobre esses produtos é um item relevante a ser considerado nas estratégias educativas adotadas.

O comportamento do modelo apresentado no gráfico 8 (a seguir) mostra o ambiente da UTI ao longo do tempo mediante a descontaminação rápida. Quando se consegue remover mais rapidamente a carga microbiana do ambiente – taxa de descontaminação $\kappa=0,2$, o modelo mostra que a prevalência de pacientes colonizados (linha vermelha) atinge 52% por volta do 16º dia, quando comparado as menores taxas de descontaminação do ambiente. A carga de contaminação do ambiente como seria esperado fica em torno de 50% nesse mesmo período de tempo, ou seja, abaixo do nível encontrado nos gráficos 6 e 7 e do modelo original.

Gráfico 8:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,4$ e $\kappa=0,2$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Os dois eventos de interesse - *descontaminação do ambiente* [κ] e *inadequação da higiene de mãos dos profissionais de saúde* [ρ] - foram simulados simultaneamente e estão demonstrados nos gráficos a seguir:

Gráfico 9:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,9$ e $\kappa=0,03$

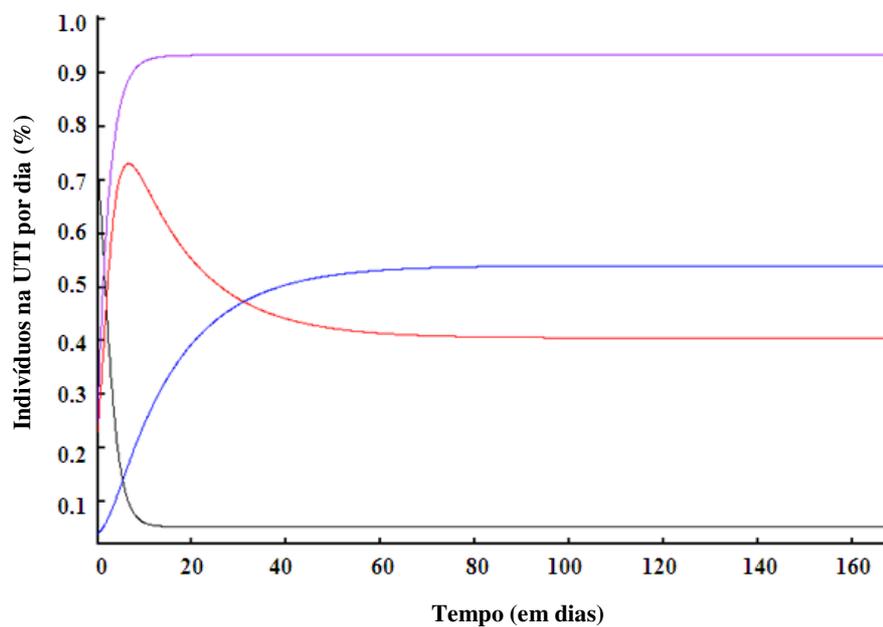
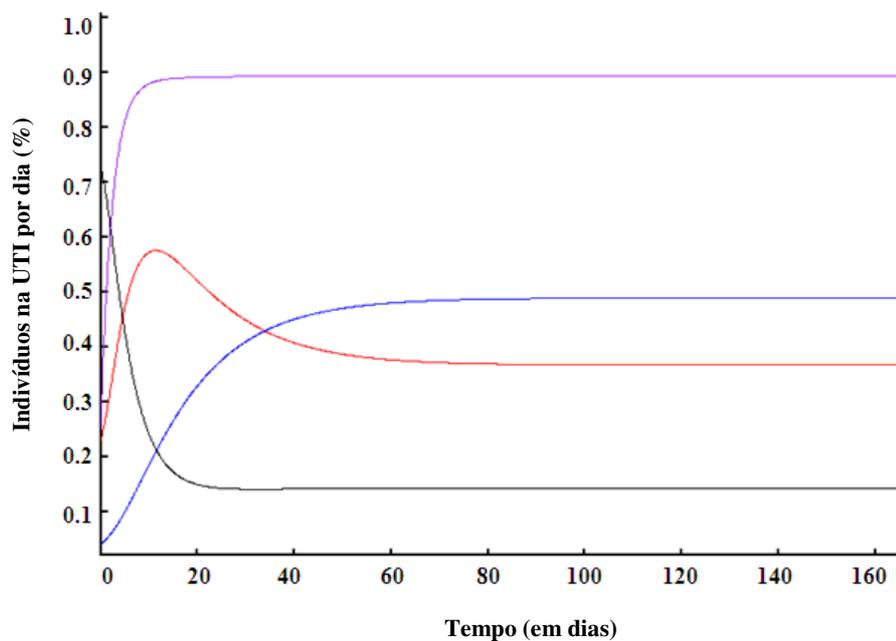


Gráfico 10:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,3$ e $\kappa=0,05$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Gráfico 11:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,1$ e $\kappa=0,2$

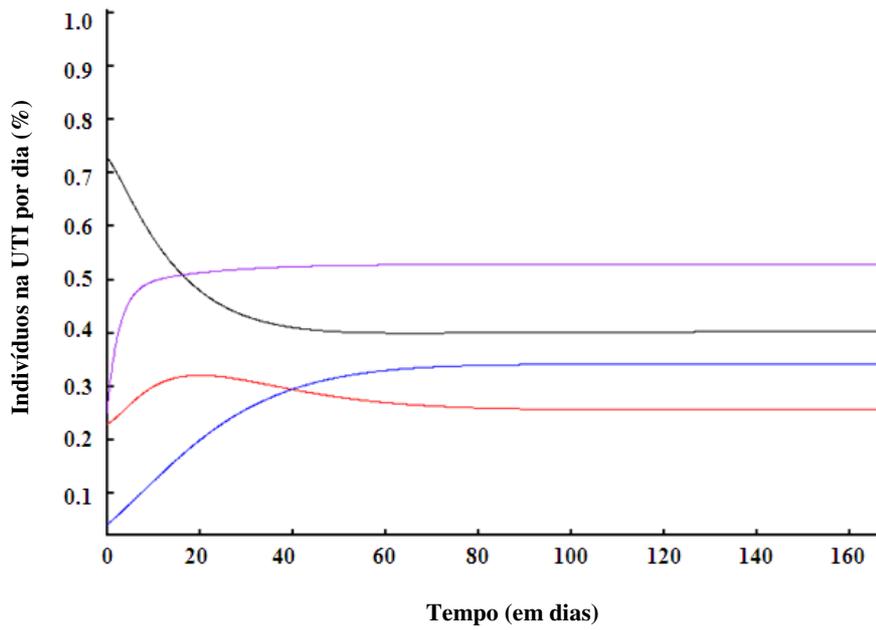
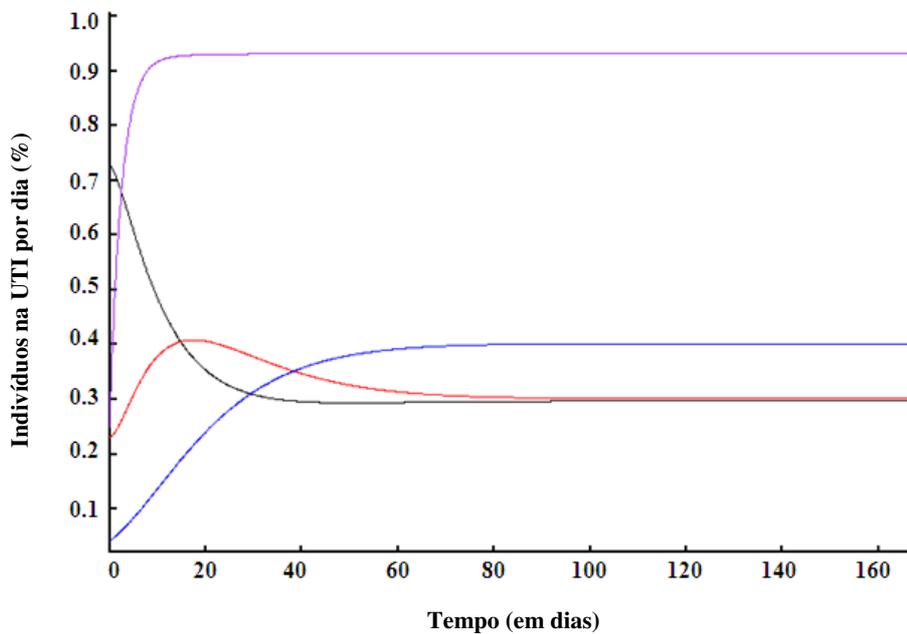


Gráfico 12:

Proporção de indivíduos suscetíveis, infectados, colonizados e intensidade de contaminação do ambiente ao longo do tempo na UTI com $\rho=0,1$ e $\kappa=0,03$



Legenda: linha preta - indivíduos suscetíveis, linha vermelha - indivíduos colonizados, linha azul - indivíduos infectados. Linha lilás - contaminação do ambiente.

Comparado aos modelos anteriormente apresentados, dada condições de descontaminação do ambiente mais reduzida - $\kappa=0,03$ e inadequação da higiene de mãos elevada $\rho=0,9$ (*gráfico 9*), nota-se que o ambiente da UTI fica altamente contaminado atingido 92% (ambiente saturado com carga microbiana) por volta do 15º dia aproximadamente. Como era de se esperar diante destas condições para o mesmo período de tempo, a prevalência de suscetíveis se mantém em torno de 15% dos pacientes da UTI (linha preta) e os colonizados (linha vermelha) rapidamente atingem o ponto máximo de 72%.

Ao se observar o *gráfico 10* a prevalência dos indivíduos colonizados (linha vermelha) diminui ao ponto máximo de 58% por volta do 18º dia, quando a inadequação da higienização das mãos reduz para $\rho=0,3$ e uma taxa de descolonização do ambiente é mais acelerada - $\kappa=0,05$ em comparação à simulação anterior (*gráfico 9*). Se a performance na higienização das mãos melhora e a descontaminação do ambiente ocorre de forma mais rápida (contaminação do ambiente reduziu para 87% no mesmo período), menos indivíduos se colonizam/infectam na UTI.

A dinâmica de transmissão também pode ser observada nos *gráficos 11 e 12* nos valores dos parâmetros em outro extremo.

Como verificado no *gráfico 11*, dadas as condições de descontaminação do ambiente $\kappa=0,2$ e inadequação da higiene de mãos apenas de $\rho=0,1$, o modelo demonstra que indivíduos se colonizam (linha vermelha) menos comparados nas simulações até então mostradas (prevalência de colonizados de 30% por volta do 18º dia). A prevalência dos suscetíveis (linha preta) atinge 50% no mesmo período de tempo e a contaminação do ambiente também sofre redução para 50%.

Quando se reduz a descontaminação do ambiente para $\kappa=0,03$ (*gráfico 12*), mantendo-se a inadequação de higiene das mãos em $\rho=0,1$ (como na simulação do *gráfico 11*), é possível observar para o mesmo período de tempo – 18º dia, piores resultados na prevalência de suscetíveis (38%) e de colonizados (40%), bem como na contaminação do ambiente que volta atingir valor mais elevado (aproximadamente 90%).

Como se pode notar diante de baixa inadequação de higiene das mãos, ao se alterar a descontaminação do ambiente de forma negativa (por exemplo: reduzindo o tempo de remoção da carga microbiana), o modelo demonstra que o ambiente por si só é capaz de provocar elevação nas prevalências de indivíduos colonizados/infectados e conseqüentemente redução nos suscetíveis (*gráficos 11 e 12*).

Esses achados encontram suporte na literatura através de outros trabalhos publicados.

No estudo conduzido por *Barbolla et al.*¹⁴⁰ os autores chamam atenção para a ausência de altos padrões de descontaminação do ambiente conduzir a fonte indireta de disseminação de clones com comportamento epidêmico de *Acinetobacter baumannii* resistente dentro de unidade de terapia intensiva. Nesse estudo realizado pelos autores sobre o comportamento epidêmico de diversos clones de *A. baumannii* resistente dentro de UTIs de vários hospitais de Buenos Aires, duas medidas de controle de surtos nesse cenário se mostraram mais relevantes: a rigorosa descontaminação do ambiente das UTIs com hipoclorito de sódio e a alta aderência à higienização das mãos pelos profissionais de saúde. A taxa de adequação de higienização das mãos chegou a 52% mediante auditoria dos pesquisadores envolvidos no estudo.

No estudo realizado *Apisarnthanarak et al.*¹⁴¹ dentro de três unidades de terapia intensiva de um hospital universitário da Tailândia, os autores também enfatizaram a descontaminação do ambiente com hipoclorito de sódio, como parte fundamental do pacote de medidas implementado nos surtos provocados por *A. baumannii* pan-droga resistente (sensível somente às polimixinas). Os resultados encontrados foram bastante satisfatórios ao longo de três anos de adoção desse pacote de intervenções.

Limitações do estudo:

Um modelo matemático foi desenvolvido com objetivo de avaliar a dinâmica de transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente dentro de uma unidade de terapia intensiva hipotética, levando em consideração duas variáveis importantes para controle, eliminação e investigação de surtos provocados por este patógeno em unidades críticas: a *inadequação da higienização das mãos* pelos profissionais de saúde e a *contaminação do ambiente* como fonte de colonização/infecção.

Diversos trabalhos têm sido realizados ao longo dos últimos 30 anos para compreensão da epidemiologia e patogênese do gênero *Acinetobacter sp.* Destaque importante vem sendo dispensado com a espécie *A. baumannii* devido a sua relevância tanto em provocar infecções graves em indivíduos imunocomprometidos, quanto pela sua alta capacidade de persistência no ambiente e aderência à pele (mãos dos profissionais de saúde). Considera-se através dos estudos que dentro do gênero

Acinetobacter sp a espécie *A. baumannii* seja a mais expressiva em provocar surtos de grandes extensões nas instituições de saúde, principalmente em unidades de terapia intensiva.^{142,143}

O modelo elaborado demonstra que de fato, dadas algumas condições iniciais especificadas, tanto a *inadequação da higienização das mãos* quanto à *contaminação do ambiente* por *A. baumannii* resistente, foram medidas que provocaram impacto na colonização/infecção de indivíduos suscetíveis.

Entretanto, algumas limitações desse modelo e respectivos resultados merecem destaque:

- 1) Como observado nas simulações através dos gráficos apresentados neste estudo, a transmissão continuou presente durante todo período de simulação (160 dias). As duas variáveis estudadas – *inadequação da higiene das mãos* e *contaminação do ambiente* de fato, contribuíram para a dinâmica de transmissão e isto tem sido demonstrado por estudos que avaliam surtos provocados por *Acinetobacter baumannii* em unidades críticas. Entretanto, a inclusão no modelo de outras variáveis talvez tivesse conduzido o mesmo a outro padrão de comportamento como, por exemplo, a extinção da transmissão ao longo do tempo. Variáveis como: uso prévio de antibiótico, uso da precaução de contato, adoção de coorte de pacientes colonizados/infectados, “pressão de colonização” por *A. baumannii* (admissão e manutenção de pacientes colonizados); poderiam desempenhar um papel relevante no comportamento e nos resultados encontrados nas simulações do modelo apresentado.
- 2) Alguns parâmetros utilizados tiveram como base uma aproximação daqueles encontrados nos trabalhos de modelagem matemática que avaliaram a dinâmica das infecções hospitalares, e onde bactérias Gram positivas resistentes foram estudadas (referências utilizadas neste trabalho). É possível que outros resultados pudessem ter sido encontrados caso tivessem sido utilizados dados de estudos em modelagem com bactérias Gram negativas e/ou *Acinetobacter baumannii* especificamente. Contudo, até a finalização do presente estudo, não havia registro de publicações utilizando modelagem matemática, para descrever o comportamento de *A. baumannii* e apenas dois trabalhos de modelagem foram encontrados utilizando outras bactérias Gram

negativas (referências utilizadas neste trabalho). Portanto, as prevalências utilizadas inicialmente para as simulações do modelo elaborado, foram extraídas de simulações com patógenos Gram positivos e isso pode não representar o que de fato ocorreria para um patógeno Gram negativo com características de *A. baumannii*. Por outro lado, os principais patógenos Gram positivos mais analisados em modelos matemáticos para avaliar dinâmica de transmissão diante de surtos são *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e *Enterococcus sp* vancomicina resistente (VRE). Ambos se assemelham com *Acinetobacter baumannii* no comportamento epidêmico em unidades críticas para as duas variáveis estudadas, ou seja, na ocorrência de surtos por MRSA é muito associado à *inadequação de higiene das mãos* pelos profissionais de saúde com disseminação rápida entre pacientes críticos e VRE é associado à alta persistência no ambiente levando a *carga de contaminação do ambiente* a constituir um reservatório em potencial para esse patógeno. Devido à importância epidemiológica que o *A. baumannii* resistente alcançou nos últimos anos, alguns trabalhos descrevem esse patógeno como sendo “*MRSA dos Gram negativos*”.^{133,139} Sendo assim, para uma abordagem inicial com *Acinetobacter baumannii*, é possível que o comportamento do modelo descrito neste trabalho esteja próximo daquele encontrado nos trabalhos publicados com os patógenos gram positivos em questão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acinetobacter baumannii tem surgido como um patógeno emergente nos últimos 30 anos dentro das instituições de saúde de diversos países do mundo. Cepas altamente resistentes aos antibióticos têm demonstrado a grande capacidade deste patógeno em desenvolver mecanismos de resistência em curto período de tempo e, desse modo, conduzindo a infecções graves principalmente em indivíduos imunocomprometidos em unidades de terapia intensiva. A alta taxa de morbi-mortalidade e conseqüentemente os altos custos na assistência de pacientes colonizados e infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente são realidades em diversas instituições de saúde no mundo.

Até os anos 70 o ambiente era incorporado nas investigações de surtos ocorridos nos hospitais através de culturas de ar, piso, paredes e diversas superfícies. Mais tarde essa prática foi abandonada por se mostrar ineficaz, de alto custo e constatou-se que o ambiente não estava relacionado às taxas de infecção hospitalar. Recentemente o papel do ambiente foi re-avaliado devido à participação de patógenos resistentes em graves surtos e sua capacidade de persistirem no ambiente servindo como fonte de infecção.¹⁴⁴ No que se refere à *A. baumannii*, já é bem estabelecida na literatura sua habilidade em persistir por longo tempo em ambientes secos e úmidos, em condições totalmente desfavoráveis. Essa característica lhe confere a possibilidade de formar reservatório ambiental importante em unidades críticas, onde os princípios de higiene do ambiente e dos equipamentos usados nos pacientes colonizados e infectados, não sejam adequadamente realizados.

Em 1847 Ignaz P. Semmelweis introduziu a lavagem das mãos para os médicos e seus estudantes de medicina, com o objetivo de conter a ‘febre puerperal’ e a alta mortalidade atribuída. Desde então, essa prática nunca deixou de representar uma medida de alto impacto na redução das infecções hospitalares. Assim como Semmelweis sofreu resistência por parte dos colegas e alunos na adesão a essa medida, ainda nos dias atuais o problema continua entre profissionais de saúde,¹⁴⁵ através da participação ativa desses profissionais na disseminação de *Acinetobacter baumannii* resistente. Ao não aderirem à prática de higienização das mãos para controle de surtos provocados por *Acinetobacter baumannii*, profissionais de saúde estão contribuindo para a alta incidência de colonização e/ou infecção. *Acinetobacter baumannii* pode ser facilmente encontrado nas mãos dos profissionais de saúde que se contaminam durante

a assistência ao paciente colonizado ou infectado e, por conseguinte, contaminam o ambiente e outros pacientes suscetíveis. Dessa forma, reforço educativo periódico sobre higienização das mãos é uma prática amplamente utilizada nos hospitais há mais de dois séculos sem, no entanto, muitas vezes surtir o efeito esperado na adesão pelos profissionais.

Pacote de medidas de intervenção (“bundle”) deve ser sempre implementado com o objetivo de erradicar e controlar surtos dentro dos hospitais para patógenos resistentes de uma maneira geral. Quando se trata de *Acinetobacter baumannii*, alguns itens são de extrema relevância como: higienização das mãos, higienização do ambiente, coorte de pacientes colonizados e/ou infectados, uso da precaução de contato, programa de aconselhamento no uso de antimicrobianos e culturas de vigilância na admissão de novos pacientes críticos e periodicamente dos internados quando *A. baumannii* é endêmico no local.

O problema que se verifica nas conclusões dos estudos realizados e também na prática é que dentre as medidas adotadas no “bundle”, não se pode avaliar o impacto que cada uma delas representa no controle ou erradicação do surto. O conhecimento dessa informação é de extrema importância para que recursos financeiros sejam alocados de forma adequada para a realidade do local e para o momento de tomada de decisão. Neste sentido, a modelagem matemática é uma ferramenta importante, pois pode auxiliar pesquisadores e profissionais no entendimento dessa questão. Uma vez que, em se tratando de simulações matemáticas que são uma aproximação da vida real, as medidas a serem adotadas para a interrupção de surtos podem ser analisadas isoladamente ou em conjunto. Desta forma, as mudanças nos parâmetros possibilitam compreender como cada medida se comporta dentro do modelo. A partir dos resultados apresentados no modelo, condutas mais adequadas podem ser adotadas para a interrupção da transmissão.

Neste trabalho foi possível verificar que indivíduos suscetíveis sofrem influências na transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente quando duas das principais medidas de controle de surtos por esse patógeno em áreas críticas não são adequadamente executadas.

O modelo mostra que quanto maior a *inadequação da higienização das mãos* pelos profissionais de saúde como variável avaliada isoladamente, maior a prevalência de indivíduos colonizados e infectados na UTI. Por outro lado, na avaliação isolada da variável *contaminação do ambiente* o modelo mostrou que as prevalências de

indivíduos colonizados e infectados não se alteram com o tempo de descontaminação do ambiente acima de 10 dias (para valores de $\kappa < 0,1$). Então ao que parece, o impacto na remoção da contaminação de carga microbiana do ambiente somente surtirá efeito na redução da prevalência de colonizados e infectados quando ela ocorrer no tempo menor que o citado acima.

O comportamento do modelo muda quando as duas variáveis são simultaneamente avaliadas. Nesse caso os melhores resultados na prevalência de colonizados e infectados (baixa prevalência de colonizados e infectados em comparação com o modelo original), são encontrados quando profissionais de saúde aderem mais à prática de higienização das mãos ($\rho = 0,1$) associada à rápida descontaminação do ambiente ($\kappa > 0,1$).

Novos estudos em modelagem com *Acinetobacter baumannii* resistente devem ser desenvolvidos no sentido de compreender melhor a dinâmica de transmissão por esse patógeno para indivíduos gravemente enfermos. Novos modelos incluindo outras variáveis de interesse para erradicação de surtos, onde novos compartimentos possam ser acrescentados ao modelo, vão possibilitar uma melhor aproximação com a realidade encontrada diante de surtos provocados por este patógeno.

Por se tratar de um patógeno epidemiologicamente relevante, com grande capacidade de provocar surtos extensos dentro de hospitais e até em diferentes instituições da mesma região através de diversos clones com comportamento epidêmico, todos os esforços são necessários dentro das instituições de saúde junto aos profissionais envolvidos na assistência, assim como na elaboração de mais estudos para compreender profundamente o perfil epidemiológico e a patogênese de *A. baumannii*. Tanto os estudos epidemiológicos clássicos quanto a modelagem matemática servem perfeitamente para esse propósito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde. Overcoming Antimicrobial Resistance. Genebra: WHO; 2000. [acesso em 10/02/2009]. Disponível em: <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/>.
2. Centers for Diseases Control and Prevention (US). Achievements in Public Health, 1900-1999: control of infectious diseases. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(29): 621-9.
3. Verhoef J, Fluit A. Infectious diseases: market of the future? In: Tibayrenc M. *Encyclopedia of infectious diseases*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2007. p.655-67.
4. Sanders JW, Fuhrer GS, Johnson MD, et al. The epidemiology transition: the current status of infectious diseases in the developed world *versus* the developing world. *Science Progress*. 2008;91(1): 1-38.
5. Jones KE, Nikkita GP, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(21): 990-4.
6. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*. 2003;53(1): 18-24.
7. Morris AD, Kellner J, Low DE. The superbugs: evolution, dissemination and fitness. *Curr Opin in Microbiol*. 1998;1(5): 524-9.
8. Memish ZA, Venkatesh S, Shibi AM. Impact of travel on international spread of antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(2): 135-42.
9. Restif O. Evolutionary epidemiology 20 years on: challenger and prospects. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9(1): 108-23.
10. Masterton RG, Mifsud AJ, Rao GG. Review of hospital isolation and infection control precautions. *J Hosp Infect*. 2003;54(3): 171-3.
11. Gordts B. Models for the organization of hospital infection control and prevention programmes. *Clin Microbiol Infect*. 2005,11 Suppl 1: S19-23.
12. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2: S82-9.

13. Gastmeier P, Vonberg R. Outbreaks of nosocomial infections: lessons learned and perspectives. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(4): 357-61.
14. Kanerva M, Blom M, Tuominen U, et al. Costs of an outbreak of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2007;66(1): 22-8.
15. Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J. Vet. Med. B.* 2004;51(8-9): 374-9.
16. Astagneau P, Brücker G. Organization of hospital-acquired infection control in France. *J Hosp Infect.* 2001;47(2): 84-7.
17. Mendonça JS. Mecanismos de resistência bacteriana e suas implicações. In: Rodrigues EA, Mendonça JS, Amarante JM, Alves Filho MB, Grinbaum RS, Richtmann R. *Infecções hospitalares: prevenção e controle.* 3ª. Ed. São Paulo: Sarvier; 1997. p.561-70.
18. Tavares W. Bactérias multirresistentes: problema mundial. *Rev. Pan Americana de Infectologia.* 2005;7(4). [Editorial].
19. MØlbak, K. Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans – the public health consequences. *J. Vet. Med. B.* 2004;51(8-9): 364-9.
20. Zhang Q, Orhan S, McDermott PF, et al. Fitness of antimicrobial-resistant *Compylobacter* and *Samonella*. *Microbes and Infection.* 2006;8(7): 1972-6.
21. Danchaivijitr S, Diraphutra C, Ronqrunquang Y, et al. Antimicrobial susceptibility of community and hospital acquired bacteria. *J Med Assoc Thail.* 2005; 88 Suppl 10: S14-25.
22. Mohammed A, Mohammed S, Asad UK. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6(4): 1-7.
23. McGowan, Jr JE. Resistance in nonfermenting gram negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med.* 2006; 119 Suppl 1: S29-36; discussion S62-70. [Review].
24. Carneiro JC. Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com resistência bacteriana. Brasília; 2008. Mestrado [dissertação em Patologia Molecular] - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

25. Andrade D, Leopoldo VC, Haas VJ. Ocorrência de bactérias multirresistentes em um centro de terapia intensiva de hospital brasileiro de emergências. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1): 31-7.
26. Figueiredo-Mendes CM, Sinto S, Mello-Sampaio JL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* clonal dissemination in Brazilian intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(7): 402-5.
27. Chen MJ, Wan H. China nosocomial pathogens resistance surveillance study group. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(5): 375-81.
28. Longo B, Pantosti A, Luzzi I, et al. Molecular findings and antibiotic-resistance in an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Ann Ist Super Sanità*. 2007;43(1): 83-8.
29. Wilks M, Wilson A, Warwick S, et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(7): 654-8.
30. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews*. 2007;5(12): 939-51.
31. Brock PJ, van den AJ, Bernards AT, et al. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in The Netherlands during the period 1999-2001. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9): 837-43.
32. Koeleman JG, Bijl MW, van der S, et al. Antibiotic resistance is a major risk factor for epidemic behavior of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(5): 284-8.
33. La Forgia C, Franke J, Hacek DM, et al. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report. *Am. J. Infect Control*. 2010;38(4): 259-63.
34. Borer A, Gilad J, Porat N, et al. Impact of 4% chlorhexidine whole-body washing on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* skin colonization among patients in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007;67(2): 149-55.
35. O'Brien TF. Emergence, spread and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Inf Dis*. 2002;34 Suppl 3: S78-84.

36. Ewald PW. Host-parasite relations, vectors and the evolution of disease severity. *Ann Rev Ecol Syst.* 1983;14: 465-85.
37. Giorgio S. A moderna visão da evolução da virulência. *Rev Saúde Pública.* 1995;29(5): 398-402.
38. Galvani AP. Epidemiology meets evolutionary ecology. *Trends Ecol Evol.* 2003;18(3): 137-9.
39. Alizon S, Hurford A, Mideo N, et al. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *J Evol Biol.* 2009;22(2): 245-59.
40. Day T. On the evolution of virulence and the relationship between various measures of mortality. *Proc R Soc Lond B.* 2002;269(1498): 1317-23.
41. Ebert D, Bull JJ. Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible? *Trends Microbiol.* 2003;11(1): 15-20.
42. Anderson RM, May RM. Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology.* 1982;85(2): 411-26.
43. Massad E. Transmission rates and the evolution of pathogenicity. *Evolution.* 1987;41(5): 1127-30.
44. Day T. Parasite transmission modes and the evolution of virulence. *Evolution.* 2001;55(12): 2389-400.
45. Day T. Virulence evolution and the timing of disease life-history events. *Trends Ecol Evol.* 2003;18(3): 113-8.
46. Struchiner CJ, Luz PM, Codeço, CT, et al. As muitas faces da epidemiologia: epidemiologia evolucionária. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2008;13(6): 1743-50.
47. Brown NF, Wickham ME, Coombes BK, et al. Crossing the line: selection and evolution of virulence traits. *PLoS Pathogens.* 2006;2(5): e42.
48. Ewald PW. *Evolution of Infectious Disease.* New York: Oxford University Press; 1994. Cap.6: Attendant-borne transmission and antibiotics (or how are doctors and nurses like mosquitoes, machetes, and moving water?); p.87-108.
49. Ewald PW. Guarding against the most dangerous emerging pathogens: insights from evolutionary biology. *Emerging Infect Dis.* 1996;4(2): 245-57.
50. Walther BA, Ewald PW. Pathogen survival in the external environment and the evolution of virulence. *Biological Reviews.* 2004;79(4): 849-69.
51. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 307-14/Nov/2002. Regulamento Técnico para planejamento, programação,

- elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília. Ministério da Saúde, 2002. [acesso em 05/08/2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/307_02rdc.htm
52. Dettenkofer M, Seegers S, Antes G, et al. Does the architecture of hospital facilities influence nosocomial infection rates? a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(1): 21-5.
 53. Reid G. Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3-4): 223-6.
 54. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3-4): 217-21.
 55. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418): 1318-22.
 56. Rubin MA, Samore MH. Antibiotic use and resistance. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4(6): 491-7.
 57. Van Baalen M, Sabelis MW. The scope for virulence management: a comment on Ewald's view on the evolution of virulence. *Trends Microbiol.* 1995;11(3): 414-6.
 58. Summers AO. Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clin Inf Dis.* 2002;34 Supp3: S85-92.
 59. Corbella X, Pujol M, Argerich MJ, et al. Environmental sampling of *Acinetobacter baumannii* moistened swabs versus moistened sterile gauze pads. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(7): 458-60.
 60. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, et al. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci* in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med.* 2003;163(16): 1905-12.
 61. Lemmen SW, Häfner H, Zolldann D, et al. Distribution of multi-resistant gram-negative versus gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment. *J Hosp Infect.* 2004;56(3): 191-7.
 62. Vesley D, Streifel AJ. Environmental services. In: Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1327-34.
 63. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;56(2): 106-10.

64. Simor AE, Lee M, Vearncom M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(5): 261-7.
65. Zanett G, Blanc DS, Federli I, et al. Importation of *Acinetobacter baumannii* into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6): 723-5.
66. Ayün G, Demirkiran O, Utku T, et al. Environmental contamination during a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2002;52 (4): 259-62.
67. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long the nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infec Dis.* 2006;6(130): 1-8.
68. Pini G, Donato R, Faggi E, et al. Two years of a fungal aerobiocontamination survey in a Florentine haematology ward. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(7): 693-8.
69. Olalla PG; Gracia J, Rius C, et al. Community outbreak of pneumonia due to *Legionella pneumophila*: importance of monitoring hospital cooling towers. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(1): 15-22.
70. Mouchtouri VA, Goutziana G, Kremastinou J, et al. *Legionella* species colonization in cooling towers: risk factors and assessment of control measures. *Am. J. Infect Control.* 2010;38(1): 50-5.
71. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73(4): 355-63.
72. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3): 538-82.
73. Markogiannakis A, Fildisis G, Tsiplakou S, et al. Cross-transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal strains causing episodes of sepsis in a trauma intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(5): 410-7.
74. Flaherty JP, Stosor V. Nonfermentative gram-negative bacilli. In: Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* 3rd ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.575-602.
75. Tomas MM, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(7): 540-6.
76. Monterrubio-Villar J, González-Velasco C, Valdezate-Ramos S, et al. Outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a polyvalent intensive care unit: clinical,

- epidemiological analysis and PFGE-printing evolution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(10):1281-4.
77. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006;10(2): R48.
 78. Centers for Diseases Control and Prevention (US). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002–2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(45): 1063-6.
 79. Perez F, Hujer AM, Hulten EA, et al. Antibiotic resistance determinants in *Acinetobacter spp* and clinical outcomes in patients from a major military treatment facility. *Am. J. Infect Control.* 2010;38(1): 63-5.
 80. Aldous WK, Co EM. Factors associated with recovery of multidrug-resistant bacteria in a Combat Support Hospital in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4): 425-7.
 81. Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11): 868-73.
 82. Cohen MJ, Anshelevich O, Ravel D, et al. Acquisition of multi-resistant organisms among hospital patients hospitalized in beds adjacent to critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(7): 675-81.
 83. Perez F, Hujer AM.; Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10): 3471-84.
 84. Oliver A. Resistencia a carbapenemas y *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(5): 259-61. (espanhol)
 85. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7): 1938-41.
 86. Rajamohan G, Srinivasan VB, Gebreyes WA. Biocide-tolerant multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains are associated with higher biofilm formation. *J Hosp Infect.* 2009;73(3): 287-9.
 87. Wisplinghoff H, Schmitt R, Wöhrmann A, et al. Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect.* 2007;66(2): 174-81.
 88. Das I, Lambert P, Hill D, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. *J Hosp Infect* 2002;50(2): 110-4.

89. Webster C, Towner KJ, Humphreys H. Survival of *Acinetobacter* on three clinically related inanimate surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(4): 246.
90. Wendt C, Dietze B, Dietz E, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6): 1394-7.
91. Neely AN, Maley MP, Warden GD. Computer keyboards as reservoirs for *Acinetobacter baumannii* in a burn hospital. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5): 1358-9.
92. Levin PD, Shatz O, Svirni S, et al. Contamination of portable radiograph equipment with resistant bacteria in the ICU. *Chest.* 2009;136(2): 426-32.
93. Montefour K, Frieden J, Hurst S, et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse.* 2008;28(1): 15-25.
94. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Mulhim AS. Contamination of patients' files in intensive care units: an indication of strict handwashing after entering case notes. *Am J. Infect Control.* 2005;33(7): 398-401.
95. Gbaguidi-Haore H, Bertrand X, Muller A, et al. L'isolement septique des patients colonisés-infectés par *Acinetobacter baumannii* est-il totalement superflu, utile ou indispensable ? *Médecine Maladies Infectieuses.* 2006;36(4): 201-5. (français)
96. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am. J. Infect Control.* 2007;35(10) Suppl 2: S65-4.
97. Fine PE. John Brownlee and the measurement of infectiousness: an historical study in epidemic theory. *J. R. Statist. Soc. A.* 1979;142(3): 347-62.
98. McKenzie FE, Samba EM. The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control. *Am. J. Med. Trop. Hyg.* 2004;71 Suppl 2: S94-6.
99. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews.* 2008;6(6): 477-87.
100. Keeling MJ, Darson L. Mathematical modeling of infectious diseases. *British Medical Bulletin.* 2009;92(1): 33-42.
101. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. A.* 1927;115(772): 700-21.
102. Keeling MJ, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. New Jersey: Princeton University Press; 2008. Cap.2: Introduction to simple epidemic models; p.15-53.

103. Begon M, Bennett M, Bowers RG, et al. A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. *Epidemiol Infect.* 2002;129(1): 147-53.
104. Brauer F. The Kermack-McKendrick epidemic model revisited. *Mathematical Biosciences.* 2005;198(2): 119-31.
105. Ramon AM. Modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados à epidemiologia. *Rev. Ciências Exatas e Tecnologia.* 2007;2(2): 62-7.
106. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research.* 1993;2(1): 23-41.
107. Otto SP, Day T. A biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution. New Jersey: Princeton University Press; 2007. Cap.5: Equilibria and stability analyses – nonlinear models with multiple variables; p.151-90.
108. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. New York: Oxford: Oxford University Press; 1991. Cap.2: A framework for discussing the population biology of infectious diseases; p.13-23.
109. Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modeling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect. Dis.* 2006;6(1): 39-45.
110. Pelupessy I, Bonten MJ, Diekmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA;* 2002;99(8): 5601-5.
111. McBryde ES, Pettitt AN, McElwain DL. A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit. Predicting the impact of intervention. *J. Theor. Biol.* 2007;245(3): 470-81.
112. Cooper BS, Medley GF, Stone SP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(27): 10223-8.
113. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Inf Dis,* 2001;33(10): 1739-46.
114. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect.* 1999;43(2): 131-47.

115. Beggs CB, Shepherd SJ, Kerr KG. Increasing the frequency of hand washing by healthcare workers does not lead to commensurate reductions in *Staphylococcal* infection in a hospital ward. *BMC Infec Dis*. 2008;8(114): 1-11.
116. D'Agata EM, Magal P, Olivier D, et al. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J. Theor. Biol.* 2007;249(3): 487-99.
117. Coen PG. How mathematical models have helped to improve understanding the epidemiology of infection. *Early Human Development*. 2007;83(3): 141-8.
118. Raboud J, Saskin R, Simor A, et al. Modeling transmission of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(7): 607-15.
119. McBryde ES, McElwain DL. A mathematical model investigating the impact of environmental reservoir on the prevalence and control of vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Infect Dis*. 2006;193(10): 1473-4.
120. D'Ágata EM, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Infect Dis*. 2005;192(11): 2004-11.
121. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(4): 1938-43.
122. Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. Cap.1: Infecção e doença infecciosa; p.3-6.
123. Casadevall A, Pirofski L. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. *Infect Immun*. 2000;68(12): 6511-8.
124. Centers for Diseases Control and Prevention (US). Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile*-Associated Disease (MDRO/CDAD) Module. 2010. [acesso em 26/03/2010]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nhsn/mdro_cdad.html
125. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN: surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect Control*. 2008;36(5): 309-24.
126. University of Pittsburg (US). Department of Mathematics. Guideline README for WinPP. [acesso em 06/05/2009]. Disponível em: <http://www.math.pitt.edu/~bard/classes/wppdoc/readme.htm>

127. D'Ágata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(9): 588-91.
128. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant *Enterococci*. *Lancet*. 1996;348(9042): 1615-9.
129. Bonten MJ, Slaughter S, Amberg AW, et al. The role of "pressure colonization" in the spread of vancomycin-resistant *Enterococci*: an important infection control variable. *Arch Intern Med*. 1998;158(10): 1127-32.
130. Merrer J, Santoli F, Vecchi CA, ET al. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21(11): 718-23.
131. Thom KA, Harris AD, Johnson JA, et al. Low prevalence of *Acinetobacter baumannii* colonization on hospital admission. *Am. J. Infect Control*. 2010;38(4): 329-31.
132. Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, et al. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(10): 3709-14.
133. Rello J. *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU: customization is the key. *Chest*. 1999;115(5): 1223-31.
134. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Phil Trans R Soc London B*. 1999;354(1384): 721-38.
135. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4): 863-93.
136. Gbaguidi-Haore H, Legast S, Thouverez M, et al. Ecological study of the effectiveness of isolation precautions in the management of hospitalized patients colonized or infected with *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12): 1118-23.
137. Rodriguez-Baño J; Garcia L; Ramirez E, et al. Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. *Am. J. Infect Control*. 2009;37(9): 715-22.

138. Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, et al. Persistent *Acinetobacter baumannii*? look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(11): 1002-4.
139. Beggs CB, Kerr KG, Snelling AM, et al. A. *Acinetobacter spp* and the clinical environment. *Indoor Built Environ*. 2006;15(1): 19-24.
140. Barbolla RE, Centrón D, Maimone S, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* spread in an adult intensive care unit under an endemic setting. *Am. J. Infect Control*. 2008;36(6): 444-52.
141. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6): 760-7.
142. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2): 148-65.
143. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(2): 117–19.
144. Levin AS, Gobara S, Mendes CM, et al. Environmental contamination by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(11): 717-20.
145. Jarvis WR. Handwashing - the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet*. 1994;344(8933): 1311-2.