Mirian de Freitas Dal Ben Corradi

**Desenvolvimento e aplicação de um modelo matemático para a avaliação da
eficácia de intervenções preventivas na redução de transmissão de
enterobactérias multirresistentes em unidade de terapia intensiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infeciosas e Parasitárias
Orientadora: Profa. Dra. Anna Sara Shafferman Levin

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Corradi, Mirian de Freitas Dal Ben
Desenvolvimento e aplicação de um modelo
matemático para a avaliação da eficácia de
intervenções preventivas na redução de transmissão de
enterobactérias multirresistentes em unidade de
terapia intensiva / Mirian de Freitas Dal Ben
Corradi. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Anna Sara Shafferman Levin.

Descritores: 1.Modelos teóricos 2.Infecção
hospitalar 3.Carbapenêmicos 4.Enterobacteriaceae
5.Higiene das mãos 6.Isolamento do paciente

USP/FM/DBD-052/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus três amores, Luísa, Eduardo e Gustavo, e aos meus pais.

Agradecimentos:

À minha orientadora querida, Anna Sara Levin, que, desde o início, quando ainda soava como um devaneio, acreditou e apoiou a idéia deste trabalho.

Ao Dr. Eduardo Massad, que ajudou a tornarmos nossa idéia possível.

À Sueli, que sempre tornou tudo mais fácil.

À Dra. Elisa Teixeira Mendes, Dra. Maria Luísa Moura, Dra. Dania Rahman, Dra. Driele Peixoto e Sania Alves Santos, parceiras essenciais neste trabalho.

Resumo

Corradi MFDB. *Desenvolvimento e aplicação de um modelo matemático para a avaliação da eficácia de intervenções preventivas na redução de transmissão de enterobactérias multirresistentes em unidade de terapia intensiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: Reduzir a transmissão de Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) em uma unidade de terapia intensiva com intervenções baseadas em simulações por um modelo matemático desenvolvido. **Desenho:** Ensaio antes e depois com um período basal de 44 semanas e um período de intervenção de 24 semanas. **Métodos:** O estudo foi conduzido em uma Unidade de Terapia Intensiva Médica (UTI) de um hospital de ensino terciário. Desenvolvemos um modelo de transmissão de ERC em uma UTI e medimos todos os parâmetros necessários para a entrada do modelo. Foram estabelecidas metas de adesão à higienização das mãos e às precauções de contato com base nas simulações e conduziu-se uma intervenção focada em atingir essas métricas como metas, com auditoria semanal da unidade e reuniões com a equipe para dar *feedback* sobre o desempenho. **Resultados:** As metas para a adesão à higienização das mãos e às precauções de contato foram alcançadas na terceira semana do período de intervenção. Durante o período basal, o R_0 calculado foi de 11, a prevalência mediana de pacientes colonizados por ERC na unidade foi de 33% e ultrapassou 50% por três vezes. No período de intervenção, a prevalência média de pacientes colonizados por ERC passou para 21%, com uma mediana semanal do R_n de 0,42 (intervalo: 0 a 2,1). **Conclusões:** As simulações ajudaram a estabelecer e atingir metas específicas para controlar as altas taxas de prevalência de ERC e reduzir a transmissão de ERC dentro da unidade. O modelo foi capaz de prever os resultados observados. Este é o primeiro estudo em controle de infecção que mede a maioria das variáveis de um modelo matemático na vida real e o aplica como uma ferramenta de apoio à decisão para a intervenção.

Descritores: modelos teóricos; infecção hospitalar; carbapenêmicos; Enterobacteriaceae; higiene das mãos; isolamento do paciente

Summary

Corradi MFDB. *Development and application of a mathematical model to evaluate the efficacy of interventions to reduce cross transmission of carbapenem resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Objective: To reduce the transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in an intensive care unit with interventions based on simulations by a mathematical model. **Design:** Before-after trial with a 44-week baseline period and a 24 week intervention period. **Setting:** Medical Intensive Care unit (ICU) of a tertiary care teaching hospital. **Participants:** All patients admitted to the unit. **Methods:** We developed a model of transmission of CRE in an ICU and measured all necessary parameters for the model input. Goals of compliance with hand hygiene and with isolation precautions were established based on simulations. An intervention focused on achieving these goals was conducted with weekly auditing and feedback. **Results:** The goals for compliance with hand hygiene and contact precautions were reached on the third week of the intervention period. During baseline period, the calculated R_0 was 11, median prevalence of patients colonized by CRE in the unit was 33% and exceeded 50% on three occasions. In the intervention period, median prevalence of colonized CRE patients was 21%, with a median weekly R_n of 0.42 (range: 0 to 2.1). **Conclusions:** The simulations helped to establish and to achieve specific goals in order to control the high prevalence rates of CRE and reduce CRE transmission within the unit. The model was able to predict the observed outcomes. This is the first study in infection control to measure most variables of a model in real life and to apply the model as a decision support tool for intervention.

Descriptors: models, theoretical; cross infection; carbapenems; Enterobacteriaceae; hand hygiene; contact precautions; patient isolation.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
1.1 Modelos matemáticos.....	2
1.2 Contexto.....	14
2. Objetivos.....	16
3. Métodos.....	17
3.1 Desenvolvendo o modelo matemático.....	17
3.1.1 Deduzindo o número básico de reprodução, R_0	25
3.1.2 Análise de sensibilidade do modelo.....	26
3.2 Período basal – determinando os parâmetros do modelo.....	27
3.2.1 Culturas de vigilância	28
3.2.1.1 Método microbiológico.....	29
3.2.2 Observação na unidade.....	29
3.2.3 Relação de funcionários.....	30
3.2.4 Cultura das mãos.....	31
3.3 Período de intervenção – usando o modelo como base para a intervenção e avaliando o impacto da intervenção	34
3.4 Consentimento.....	36

4. Resultados.....	37
4.1 Parâmetros do modelo – Período basal.....	37
4.2 Cultura das mãos.....	39
4.3 O modelo como base para a intervenção.....	40
4.4 Avaliação da intervenção.....	44
5. Discussão.....	48
6. Conclusões.....	54
7. Anexo.....	55
8. Referências.....	57
9. Artigo.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* de comunidade

CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

ESBL: Produtores de beta lactamase de espectro estendido

HA-MRSA *Staphylococcus aureus* “hospitalar tradicional”

HM: Higiene de mãos

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MR: Patógenos multirresistentes

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

NDM: *New Delhi metallo-beta-lactamase*

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

USP: Universidade de São Paulo

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VRE: Enterococo resistente a vancomicina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros usados no modelo matemático para descrever a transmissão de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em uma unidade de terapia intensiva.....20

Tabela 2: Variação percentual na prevalência total de pacientes colonizados com 1% de variação em cada um dos parâmetros do modelo.....42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação gráfica dos quatro modelos básicos de doenças transmitidas pelo contato de pessoa a pessoa.....	4
Figura 2: Representação gráfica do modelo de Ross-Macdonald de doenças transmitidas por vetores.....	6
Figura 3: Representação gráfica de um modelo de transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares.....	9
Figura 4: Representação gráfica de um modelo de transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares com vetores de admissões e saídas.....	10
Figura 5: Modelo de transmissão de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos entre pacientes e profissionais da saúde. Legendas estão disponíveis na tabela 1.....	19
Figura 6: Prevalência semanal de colonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos observada na unidade de terapia intensiva durante o período basal e o período de intervenção. As setas mostram os períodos nos quais a unidade ficou fechada para novas internações.....	38
Figura 7: Prevalência de pacientes colonizados na unidade ao longo do tempo com diferentes taxas de adesão à higienização das mãos. Foi considerada uma taxa fixa de adesão ao isolamento de contato de 66%	40
Figure 8: Prevalência de pacientes colonizados por ERC após 60 dias de abertura da unidade com diferentes adesões à higienização das mãos e com uma adesão ao isolamento de contato de 66%	41
Figura 9: Prevalência de pacientes colonizados na unidade ao longo do tempo com diferentes taxas de adesão ao isolamento de contato. Foi considerada uma taxa fixa de adesão à higienização das mãos de 38%.....	43

Figura 10: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as piores e as melhores taxas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato observadas durante o período de intervenção.....45

Figura 11: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as piores taxas de adesão à higienização das mãos (53%) e ao isolamento de contato (73%) observadas durante o período de intervenção, através de simulação estocástica.....46

Figura 12: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as melhores taxas de adesão à higienização das mãos (72%) e ao isolamento de contato (92%) observadas durante o período de intervenção, através de simulação estocástica.....47

1. INTRODUÇÃO

A resistência de enterobactérias aos carbapenêmicos é um tema de crescente importância pela frequência com que estes agentes causam infecções, pelas dificuldades no tratamento, alta mortalidade envolvida e pelo potencial de transmissão da resistência a carbapenêmicos via elementos genéticos móveis.

O surgimento das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos se deu há, aproximadamente, duas décadas. A análise de amostras coletadas pelo sistema de vigilância de infecções hospitalares NNIS americano entre 1986 e 1992 encontrou prevalência de *Enterobacter* spp. resistente a imipenem de apenas 1,3%¹. Os dados do mesmo sistema de vigilância referentes aos anos de 2007 a 2010, revelam uma prevalência de *Klebsiella* spp. resistente a carbapenêmicos em infecções de corrente sanguínea de 13,2% em 2007-2008 e 12,8% em 2009-2010. Para *Enterobacter* spp., a prevalência foi de 3,1% (2007-2008) e 4% (2009-2010)². Dados coletados dos hospitais da cidade de São Paulo mostram que, já em 2012, 39% das *Klebsiella* spp. isoladas de hemoculturas coletadas em unidades de terapia intensiva(UTI) de adultos e 25% daquelas coletadas em UTI neonatais foram resistentes a carbapenêmicos³.

Existem dois mecanismos básicos de resistência das enterobactérias aos carbapenêmicos: 1) pela hiperexpressão de beta-lactamases de espectro estendido ou de Amp-C associada a alterações de permeabilidade por mutações em porinas ou 2) pela expressão de carbapenemases (KPC- sigla para “*Klebsiella*

pneumoniae carbapenemase”, NDM- sigla para “*New Delhi metallo-beta-lactamase*”, dentre outras) ⁴.

Dentre as enterobactérias produtoras de carbapenemases, aquelas produtoras de KPC, em especial a *K. pneumoniae*, são as bactérias multirresistentes nosocomiais com o maior sucesso em disseminação já documentado. Surgiram no início dos anos 2000 no Nordeste dos Estados Unidos, principalmente no Estado de Nova Iorque, e, em poucos anos, se disseminaram pelos outros estados americanos até a costa oeste, América Latina, Israel, China e Europa. Desde então, vários países tem relatado surtos de infecção e colonização hospitalar por este patógeno, como o Brasil, Israel, Estados Unidos e Grécia⁵.

Um estudo conduzido em dois centros americanos com a implementação de culturas de vigilância encontrou, como fatores de risco associados à aquisição de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, doença pulmonar, ventilação mecânica, dias de antibioticoterapia e pressão de colonização a que o paciente foi exposto⁶.

1.1 Modelos matemáticos

A aplicação de modelos matemáticos para o estudo da dinâmica de transmissão de patógenos na comunidade é bem conhecida. Nos últimos 50 anos, modelos tem sido cada vez mais utilizados como forma de entender o comportamento das epidemias, de predizer o impacto e de avaliar a custo-efetividade de intervenções. São clássicos os trabalhos que avaliam o impacto, as estratégias de introdução e a custo-efetividade das vacinas, estudos que avaliam

o impacto da introdução de métodos diagnósticos de *screening* e de tratamentos, e estudos que avaliam os efeitos de medidas públicas para o controle de epidemias (fechamento de escolas, *screening* em aeroportos, etc.)⁷.

No desenvolvimento de modelos matemáticos para o estudo de doenças infecciosas, procura-se organizar as populações envolvidas em compartimentos da forma mais simplificada possível capaz de explicar a dinâmica da transmissão.

Os modelos mais simples podem ter apenas dois compartimentos, de indivíduos susceptíveis e de infectados, ou podem ir adquirindo um número maior de compartimentos e de populações a depender dos mecanismos de transmissão e dos estágios da doença em estudo. Cada compartimento (correspondendo a uma população) é representado graficamente por um retângulo e a relação entre os compartimentos é representada na forma de setas. A seguir, temos a representação gráfica dos quadro modelos básicos de doenças transmitidas pelo contato de pessoa a pessoa (Figura 1).

Figura 1: Representação gráfica dos quatro modelos básicos de doenças transmitidas pelo contato de pessoa a pessoa.

O modelo SIS considera que não ocorre imunidade natural para a doença e, uma vez recuperando-se da infecção, o indivíduo já se torna susceptível novamente a uma nova infecção. No caso do modelo SIR, o indivíduo se torna imune à infecção para o resto da vida após se recuperar do quadro infeccioso, como, por exemplo, no caso do sarampo. Quando o indivíduo se torna novamente susceptível após algum tempo da recuperação, usa-se o modelo SIRS (Exemplo: influenza). No modelo SEIR, existe um período de incubação, no qual os indivíduos estão infectados, mas não transmitem a doença, e um período infectante, no qual estão transmitindo a doença. É importante se ter em mente que estes são exemplos básicos de esquemas de modelos matemáticos e estes podem ser acrescidos de complexidade à medida que o entendimento dos mecanismos de transmissão da doença o exijam^{8, 9}.

A partir dos desenhos esquemáticos do modelo em estudo, são escritas equações, uma por compartimento, que buscam explicar as entradas e saídas de indivíduos de cada um dos compartimentos do modelo.

Um conceito importante no estudo dos modelos matemáticos de doenças infecciosas é o número de reprodução básica, R_0 . Ele é definido como o número médio de casos secundários da doença produzidos por um único indivíduo infectante introduzido em uma população de susceptíveis. Este valor quantifica o potencial de transmissão de uma doença. Se o número básico de reprodução cai abaixo de um (um $R_0 < 1$), a epidemia vai esvaindo e a tendência é que acabe. Se $R_0 > 1$, o número de indivíduos infectados é crescente e tem-se uma epidemia na população. Nas situações em que $R_0 = 1$, a doença torna-se endêmica, ou seja, a doença permanece na população a uma taxa constante, já que um indivíduo infectado transmite a doença a um único suscetível^{8, 9}.

As doenças transmitidas por vetores têm esquemas um pouco mais complexos, pois envolvem dois tipos de populações divididas entre compartimentos, a população dos hospedeiros e a dos vetores, e as interrelações entre elas. Ronald Ross e George Macdonald são os precursores do modelo matemático que descreve a dinâmica das doenças transmitidas por vetores. Desde 1897, Ross escrevia cartas e artigos com inferências quantitativas sobre a relação entre os mosquitos e a transmissão da malária. Em 1908, este autor publicou o primeiro modelo dinâmico de transmissão da malária. Seu modelo foi

sendo aprimorado por diversos autores e, finalmente, nos anos 50, George Macdonald publicou uma série de artigos apresentando o que hoje é conhecido como o modelo Ross-Macdonald da dinâmica de transmissão das doenças transmitidas por vetores. O modelo se baseia em equações que descrevem a dinâmica das populações de mosquitos e dos hospedeiros vertebrados da malária e a interrelação entre estas populações. Permite o estabelecimento de previsões quantitativas sobre o comportamento da epidemia, de acordo com métricas como a densidade de mosquitos, número de pessoas infectadas e número de picadas por dia¹⁰. Na sua forma mais simplificada, o modelo de Ross-Macdonald pode ser representado pela estrutura descrita na Figura 2 a seguir.

Figura 2: Representação gráfica do modelo de Ross-Macdonald de doenças transmitidas por vetores.

Neste esquema, r é a taxa de recuperação (cura) dos humanos e λ_H é a chamada “força de infecção” nos humanos, ou a taxa com que indivíduos suscetíveis se tornam infectados por unidade de tempo. A força de infecção em humanos no modelo de doenças transmitidas por vetores é dada por:

$$\lambda_H = m \cdot a \cdot b \cdot \text{prevalência de infecção nos vetores (I}_M\text{)}$$

onde,

m = densidade de vetores por pessoa

a = taxa de picadas em humanos pelos vetores

b = probabilidade de um humano se tornar infectado após ser picado por um vetor infectado.

No ambiente hospitalar, a partir de 1993, começaram a surgir trabalhos tentando usar os modelos matemáticos para entender a transmissão de microrganismos multirresistentes¹¹. Os modelos aplicados na transmissão de patógenos multirresistentes (MR) no ambiente hospitalar são baseados no modelo de Ross-Macdonald e consideram a existência de duas populações: os profissionais da área da saúde, considerados os vetores dos MR, e os pacientes. A transmissão pelos profissionais da área da saúde se dá através das mãos contaminadas com os agentes multirresistentes após contato com pacientes colonizados. No caso da transmissão cruzada de agentes no ambiente hospitalar, o contato entre os profissionais da saúde e os pacientes seriam as “picadas” do modelo originalmente desenvolvido para a malária. Cooper e colaboradores, 1999, publicaram alguns pressupostos na aplicação do modelo matemático nesta situação¹²:

- A transmissão entre pacientes é sempre causada pelo contato de um profissional da área da saúde com as mãos temporariamente contaminadas

pelo agente. A possibilidade de transmissão paciente-paciente é considerada desprezível.

- A probabilidade de transmissão no contato das mãos colonizadas do profissional da área da saúde com o paciente é avaliada. Caso não seja especificamente avaliada, a probabilidade de transmissão do paciente colonizado para as mãos do profissional de saúde é considerada igual à probabilidade de transmissão das mãos do profissional para o paciente.
- A colonização permanente ou prolongada do profissional da área da saúde é considerada desprezível. Considera-se apenas a colonização temporária das mãos.
- A população de pacientes é considerada homogênea e cada paciente é considerado com igual probabilidade de estar em contato com os profissionais da área da saúde, de ser colonizado após contato com as mãos colonizadas dos profissionais da área da saúde e, caso estejam colonizados, com igual probabilidade de transmitir para as mãos dos profissionais da área da saúde.
- A população de profissionais da área da saúde é considerada homogênea e diferenças individuais, como comportamentais na frequência de higienização das mãos ou na microbiota transitória das mãos, não são consideradas.
- A higienização das mãos é considerada 100% efetiva, embora se saiba que existe variação dependendo da técnica realizada e do desinfetante utilizado.

No caso dos modelos matemáticos para o estudo da transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares, poderíamos considerar uma versão simplificada baseada no modelo de Ross-Macdonald como a da figura 3 a seguir.

Figura 3: Representação gráfica de um modelo de transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares.

No caso do modelo hospitalar, diferentemente do original, os “vetores” profissionais da saúde tem uma taxa de recuperação r_2 que os torna de novo “susceptíveis” e não colonizados. Isto se dá através da higienização das mãos e esta taxa seria a adesão à higienização das mãos. Também diferente do modelo original de Ross-Macdonald, a maioria dos modelos não mantém o vetor (seta) com a taxa de recuperação “ r ” para os “Humanos” pacientes, pois se considera os pacientes colonizados como colonizados até a alta. Pode-se manter esta taxa de recuperação, caso se deseje incluir no estudo estratégias de descolonização,

como, por exemplo, a descolonização para *Staphylococcus aureus* com clorexidina e mupirocina nasal.

A rotatividade intensa das populações hospitalares faz com que sejam sempre acrescentados vetores de entrada (admissões) e de saída (altas e óbitos) aos compartimentos, como descrito na Figura 4.

Figura 4: Representação gráfica de um modelo de transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares com vetores de admissões e saídas.

Nas unidades hospitalares, como a população é pequena e está sujeita a alta rotatividade (admissões e altas hospitalares), efeitos estocásticos (ao acaso) são dominantes e estes modelos são os mais utilizados. Já os modelos determinísticos são aqueles nos quais se considera que não há um efeito do acaso na dinâmica entre os compartimentos do sistema e o modelo seria “predeterminado” pelas condições e parâmetros iniciais. Nos modelos estocásticos, são realizadas diversas simulações com os mesmos parâmetros iniciais, mas levando-se em conta o acaso. Geram-se diversas curvas diferentes, mas que habitualmente se encontram em torno de um eixo central. Na simulação determinística, a curva

gerada é sempre a mesma caso sejam mantidos os parâmetros iniciais e normalmente ela é similar à curva do eixo central da simulação estocástica^{8,9}.

As simulações matemáticas em controle de infecção já foram utilizadas na avaliação do impacto de intervenções como a higiene de mãos, o isolamento de contato e coorte, o controle de antimicrobianos, *screening* de patógenos multirresistentes, vacinação e descolonização¹¹.

McBryde et al. (2007) simularam o impacto de intervenções na incidência de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina em uma UTI. As simulações encontraram grande influência da taxa de indivíduos colonizados à admissão na incidência de MRSA e previram diminuição na transmissão cruzada com aumento na adesão à higienização das mãos. Não encontraram impacto na instituição de descolonização por MRSA. Previram aumento na transmissão de MRSA com o aumento no número de profissionais da área da saúde¹³. Embora não sinalizado pelos autores, esta última simulação deveria ser analisada com parcimônia quando usando modelos de Ross Macdonald. Diferente do comportamento em situações de doenças transmitidas por vetores, no caso de transmissão de patógenos multirresistentes em ambientes hospitalares, o aumento no número de profissionais da saúde pode diminuir a transmissão cruzada de forma não sinalizada pelo modelo, pois habitualmente reduz-se o número de pacientes que são atendidos por cada profissional (em especial da enfermagem) na divisão de tarefas e as inferências do modelo neste sentido não se aplicam, pois se deve

desconsiderar a premissa de contatos aleatórios de todos os profissionais com todos os pacientes.

Outra simulação interessante neste sentido foi feita por Temime et al. (2009). Eles simularam o potencial de transmissão de patógenos em três situações distintas de profissionais não aderentes à higienização das mãos: 1) um profissional de saúde com numerosos contatos por dia com um número pequeno de pacientes, situação típica de um enfermeiro; 2) um profissional com um número menor de contatos por dia com um número maior de pacientes, como um médico; e 3) um profissional de saúde peripatético, com um único contato por dia com numerosos pacientes, como um técnico de radiologia, por exemplo. Encontrou-se que a situação com maior potencial de “super transmissão” e surto é a do profissional peripatético não aderente¹⁴.

Simulações determinísticas foram utilizadas em 2009 pra prever que o *Staphylococcus aureus* de comunidade (CA-MRSA) seria gradualmente o clone predominante dentro dos hospitais, substituindo o *Staphylococcus aureus* “hospitalar tradicional” (HA-MRSA) como o mais prevalente¹⁵. De fato, foi o que se observou nos estudos epidemiológicos publicados posteriormente¹⁶. As simulações demonstraram, também, que o aumento na adesão à higienização das mãos, o *screening* à admissão e as estratégias de descolonização seriam eficientes no controle do CA-MRSA.

As simulações matemáticas em controle de infecção podem ser usadas, também, para avaliar a custo-efetividade de rotinas e intervenções. Hubben et al.

(2011) avaliaram diversas estratégias de *screening* para controlar a prevalência de MRSA. Encontraram que, embora a estratégia mais eficaz fosse a coleta de *swab* de todos os pacientes admitidos para detecção de MRSA pela técnica molecular de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), a estratégia mais custo efetiva, levando-se em consideração o custo evitado com a prevenção de infecções hospitalares por este agente, seria a coleta de cultura de vigilância com meio cromogênico seletivo na população de pacientes admitidos com risco de colonização¹⁷. De forma similar, outro estudo projetou os benefícios de diferentes estratégias de coleta de cultura de vigilância à admissão por um ano na prevenção de casos secundários de Enterococo resistente a vancomicina (VRE). Os autores encontraram que um número maior de casos seriam evitados direcionando as culturas de vigilância à admissão para populações com maior risco de estarem colonizadas e mantendo estes pacientes em isolamento de contato empiricamente até o resultado das culturas¹⁸.

Numa revisão sistemática de artigos de modelagem matemática na transmissão de infecções hospitalares publicada em 2013, apenas 3% dos trabalhos modelavam a transmissão intrahospitalar de gram negativos resistentes (ESBL-produtores de beta lactamase de espectro estendido e resistentes a cefalosporinas). Nenhum dos 96 trabalhos modelava especificamente enterobactérias resistentes a carbapenêmicos¹¹.

Sypsa et al. estudaram a dinâmica de transmissão de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase em uma unidade de terapia intensiva e simularam o

impacto de intervenções que aumentassem a adesão à higienização das mãos, implementassem culturas de vigilância e o controle de antimicrobianos¹⁹. Os autores não chegaram a avaliar o efeito de tais intervenções na prática e restringiram seu trabalho às simulações.

Até a presente data, os estudos da dinâmica de transmissão de patógenos multirresistentes em unidades de terapia intensiva utilizando modelos matemáticos têm considerado o isolamento de contato como coorte efetiva que retira o paciente colonizado da cadeia de transmissão. Entretanto, tal premissa parece não ser apropriada, pois, na prática, observam-se falhas na adesão dos profissionais da área da saúde ao isolamento de contato e talvez a adesão ao isolamento de contato não elimine totalmente a probabilidade de transmissão do patógeno. Adicionalmente, a maioria dos estudos se restringe ao estudo teórico desta dinâmica de transmissão e impacto de intervenções, sem aplicação direta na resolução de problemas e avaliação do real efeito na vida prática.

1.2 Contexto

A Unidade de Terapia Intensiva Clínica do Pronto Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP é uma unidade de 14 leitos que serve de retaguarda para os casos clínicos do Pronto Socorro. Em 2012 e 2013, apresentou níveis hiperendêmicos de colonização e infecção por enterobactérias produtoras de carbapenemase tipo KPC. Neste período, a unidade precisou ser fechada para novas admissões por diversas

vezes, devido à alta prevalência de pacientes colonizados. Medidas como coorte de funcionários e campanhas entre os profissionais de saúde foram realizadas na tentativa de controlar a transmissão cruzada destes patógenos, porém, não tiveram sucesso. Um levantamento feito no mês de fevereiro de 2013 evidenciou alta prevalência de indivíduos colonizados, que variou entre 30 e 57%. Com a expectativa de entender a dinâmica de transmissão de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) que se passava na unidade e de se criar uma ferramenta que permitisse a adoção de medidas de controle realmente eficazes, surgiu a idéia de aplicar a modelagem matemática para o estudo da transmissão na unidade.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho foram:

- Desenvolver um modelo matemático que simulasse a dinâmica de transmissão das enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em uma unidade hospitalar, abrangendo as variáveis de adesão ao isolamento de contato e de higiene das mãos e incluindo os pacientes em isolamento de contato como possíveis fonte de infecção.
- Avaliar a dinâmica de transmissão das enterobactérias resistentes a carbapenêmicos na unidade de terapia intensiva do Pronto Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo através do modelo matemático desenvolvido.
- Simular o impacto de estratégias de controle de infecção na unidade supracitada através de um modelo matemático e, através destas simulações, estabelecer metas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato para o controle destes patógenos.
- Realizar uma intervenção baseada nas metas estabelecidas pelo modelo e mensurar o efeito na redução da transmissão de Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos na unidade. Através do modelo matemático, esperou-se reduzir o R_n para menor que 1, revertendo a situação de hiperendemicidade da unidade.

3. MÉTODOS

O trabalho consistiu em um estudo prospectivo com um período basal de 44 semanas e um período de intervenção de 24 semanas, conduzido em uma Unidade de Terapia Intensiva clínica de 14 leitos no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil.

3.1 Desenvolvendo o modelo matemático

O modelo utilizado para descrever a dinâmica de transmissão das enterobactéria resistentes a carbapenêmicos (ERC) foi baseado no modelo de Ross-Macdonald⁸ que descreve o comportamento das doenças transmitidas por vetor. No caso específico da transmissão de bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar, os vetores são os profissionais da área da saúde transmitindo ERC de paciente para paciente através das mãos. O modelo original consiste em quatro compartimentos: pacientes não-colonizados (S_H); pacientes colonizados (I_H); Profissionais de saúde com mãos não colonizadas (S_M); Profissionais de saúde com mãos colonizadas (I_M).

Em nosso hospital, o procedimento padrão é colocar todos os pacientes colonizados por ERC em precauções de contato. No entanto, a adesão às precauções de contato geralmente não é 100%. Por este motivo, decidimos incluir a adesão às precauções de contato dentro do modelo, considerando as probabilidades de transmissão de forma diferente quando o profissional de saúde

aderiu ao uso de luvas e avental durante as precauções de contato e quando não aderiu.

Dividimos, artificialmente, o compartimento dos pacientes colonizados em "pacientes colonizados em precauções de contato" (I_H) e "pacientes colonizados sem precauções de contato" (R_H). Note que estes dois compartimentos, I_H e R_H , são virtuais, pois representam o mesmo grupo de pacientes, mas partiu-se da premissa de que tinham diferentes probabilidades de transmissão, dependendo se os pacientes eram manipulados por um profissional de saúde usando avental e luvas ou não (Figura 5).

Figura 5: Modelo de transmissão de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos entre pacientes e profissionais da saúde. Legendas estão disponíveis na tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros usados no modelo matemático para descrever a transmissão de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em uma unidade de terapia intensiva.

Símbolo	Parâmetro	Valor medido
λ_1	Taxa de admissão de pacientes não colonizados	$\lambda_1 = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 - (\lambda_2 + \lambda_3)$
$\lambda_2 + \lambda_3$	Taxa de admissão de pacientes colonizados	0.2
μ_1	Taxa de saída (alta/óbito) de pacientes não colonizados	0.85
$\mu_2 + \mu_3$	Taxa de saída (alta/óbito) de pacientes colonizados	0.24
α	Taxa de contato per capita (número de contatos entre pacientes e profissionais da área da saúde por paciente por profissional por dia)	2.44
b	Probabilidade de um paciente ficar colonizado após contato com um profissional da saúde colonizado	0.45
q	Adesão às precauções de contato pelos profissionais da saúde	0.66
c_2	Probabilidade de um profissional da saúde de tornar colonizado após contato com um paciente colonizado sem aderir às precauções de contato (sem usar avental e luvas)	0.45
c_3	Probabilidade de um profissional da saúde de tornar colonizado após contato com um paciente colonizado aderindo às precauções de contato (usando avental e luvas)	0.10
p	Adesão à higienização das mãos pelos profissionais da saúde	0.38
σ	Taxa de oportunidade de higienização das mãos por profissional de saúde por paciente por dia	2.44 (igual a α)
	Número de leitos	14
	Número de profissionais de saúde	61

O modelo resultou em cinco equações, cada uma descrevendo as mudanças no número de indivíduos em cada um de cinco compartimentos (populações): 1) Pacientes não colonizados por ERC; 2) Pacientes colonizados por ERC e manipulados sem adesão ao isolamento de contato; 3) Pacientes colonizados por ERC e manipulados aderindo ao isolamento de contato; 4) Profissionais da área da saúde com as mãos não colonizadas; 5) Profissionais da área da saúde com as mãos colonizadas.

$$\frac{dS_H}{dt} = \lambda_1 - \mu_1 S_H - abI_M \frac{S_H}{N_H} \quad (1)$$

Pacientes não colonizados = Pacientes não colonizados admitidos – Pacientes não colonizados que saem da unidade (alta ou óbito) – Pacientes não colonizados que se tornam colonizados pelo contato com profissional da área da saúde com as mãos colonizadas

$$\frac{dI_H}{dt} = (1 - q)abI_M \frac{S_H}{N_H} - (\mu_2 + \mu_3)I_H + (1 - q)(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (2)$$

Pacientes colonizados e manipulados sem adesão às precauções de contato = Pacientes não colonizados que se tornaram colonizados pelo contato com profissionais da saúde colonizados que não aderiram ao isolamento de contato – Pacientes colonizados sem isolamento de contato que saem da unidade (alta ou óbito) + Pacientes colonizados sem isolamento de contato admitidos

$$\frac{dR_H}{dt} = qabI_M \frac{S_H}{N_H} - (\mu_2 + \mu_3)R_H + q(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (3)$$

Pacientes colonizados e manipulados aderindo às precauções de contato = Pacientes não colonizados que se tornaram colonizados pelo contato com profissionais da saúde colonizados que aderiram ao isolamento de contato – Pacientes colonizados em isolamento de contato que saem da unidade (alta ou óbito) + Pacientes colonizados em isolamento de contato admitidos

$$\frac{dS_M}{dt} = -(1 - \rho) \left(ac_2 \frac{I_H}{N_H} + ac_3 \frac{R_H}{N_H} \right) S_M + \rho \sigma I_M \quad (4)$$

Profissionais da saúde não colonizados= - profissionais da saúde cujas mãos ficaram colonizadas após contato com pacientes colonizados + profissionais da saúde colonizados que higienizaram as mãos

$$\frac{dI_M}{dt} = (1 - \rho) \left(ac_2 \frac{I_H}{N_H} + ac_3 \frac{R_H}{N_H} \right) S_M - \rho \sigma I_M \quad (5)$$

Profissionais da saúde colonizados= profissionais da saúde cujas mãos ficaram colonizadas após contato com pacientes colonizados - profissionais da saúde colonizados que higienizaram as mãos

As fórmulas 2 e 3 referem-se a um único compartimento, "pacientes colonizados", dividido em dois compartimentos proporcionalmente à adesão ao isolamento de contato. Foi uma estratégia utilizada para simular a adesão ao isolamento de contato, uma vez que a probabilidade de transmissão de pacientes para profissionais de saúde não é igual dependendo da adesão. O número de pacientes que vão para um ou outro compartimento é proporcional à adesão ao isolamento de contato “(1-q)” ou “(q)”, assim como é proporcional o número de pacientes que são admitidos ou que saem de cada compartimento.

Pacientes não colonizados são admitidos numa taxa λ_1 (Tabela 1).

Pacientes colonizados são admitidos numa taxa $(\lambda_2 + \lambda_3)$. Considerando a porcentagem de adesão às precauções de contato o valor q , temos $q(\lambda_2 + \lambda_3)$ como a taxa de admissão de pacientes colonizados por ERC e manipulados aderindo ao isolamento de contato e $(1-q)(\lambda_2 + \lambda_3)$ como a taxa de admissão de pacientes colonizados por ERC e manipulados sem aderir ao isolamento de contato.

Pacientes não colonizados saem da unidade (por alta ou óbito) numa taxa μ_1 . Pacientes colonizados saem da unidade numa taxa $(\mu_2 + \mu_3)$, proporcionalmente ao número de indivíduos que se encontram no compartimento no qual há (I_H) ou não (R_H) a adesão às precauções de contato.

Os pacientes interagem com os profissionais da saúde em uma taxa de contato de α contatos entre pacientes e profissionais da saúde por paciente por profissional da saúde por dia.

b é a probabilidade de um paciente ficar colonizado após ter contato com um profissional da saúde com as mãos colonizadas. Uma vez que se torna colonizado, o paciente é considerado colonizado durante toda a internação na unidade de terapia intensiva.

A probabilidade de um profissional de saúde ficar colonizado após o contato com um paciente colonizado sem aderir às precauções de contato é c_2 e a probabilidade do profissional de saúde se colonizar após o contato com o paciente colonizado no qual usou avental e luvas é c_3 .

A adesão à higienização das mãos é p . σ é a taxa de oportunidades de higienização das mãos pelo profissional de saúde após o contato com o paciente ou o ambiente ao redor do paciente. Esta taxa é igual ao número de contatos *per capita*.

Ao desenvolver o modelo, assumimos algumas premissas:

- a população de profissionais da saúde foi considerada constante,

- a probabilidade de transmissão por um paciente colonizado foi considerada igual à probabilidade por um paciente infectado,
- a ocorrência de transmissão entre pacientes e a ocorrência de transmissão entre profissionais da saúde foi considerada insignificante,
- a colonização persistente/permanente dos profissionais da saúde foi considerada inexistente,
- a população de pacientes e a população de profissionais da saúde foram consideradas homogêneas,
- uma vez colonizado, o paciente foi considerado colonizado até a saída da unidade. Esta premissa se baseou em dados da literatura que mostram que a duração da colonização é, normalmente, muito mais longa que a duração da internação^{20, 21}.

As simulações foram feitas utilizando-se o software Berkeley Madonna 8.3.18, 2009, *University of California, Berkeley, CA*. Simulações determinísticas foram feitas para a definição de metas e na comparação dos dados gerados pelo modelo com os dados coletados na unidade no período de intervenção. As simulações estocásticas foram feitas no programa R²² utilizando o método BTL (binomial tau-leap), com 50 simulações para cada conjunto de parâmetros iniciais.

3.1.1 Deduzindo o número básico de reprodução, R_0 .

O número básico de reprodução ²³, R_0 , do sistema representado pelas equações (1)-(5), que é o número médio de casos secundários gerados a partir de um caso inicial, pode ser calculado negligenciando-se as taxas de admissão λ_i .

Das equações originais, temos o sistema:

$$\begin{aligned}\frac{dI_H}{dt} &= (1-q)ab \frac{I_M}{N_H} S_H - \mu_2 I_H \\ \frac{dR_H}{dt} &= qab \frac{I_M}{N_H} S_H - \mu_3 R_H \\ \frac{dI_M}{dt} &= (1-\rho)[c_2 I_H + c_3 R_H] a \frac{S_M}{N_H} - \rho \sigma I_M\end{aligned}\tag{6}$$

Fazendo a linearização do Sistema (A-1) em torno da solução trivial que é

$I_H = R_H = I_M = 0$, temos:

$$I_H = 0 + i_H; R_H = 0 + r_H; I_M = 0 + i_M\tag{7}$$

, onde as letras minúsculas representam proporções. O sistema (6) pode, então, ser reescrito da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\frac{di_H}{dt} &= (1-q)abi_m - \mu_2 i_H \\ \frac{dr_H}{dt} &= qabi_m - \mu_3 r_H \\ \frac{di_M}{dt} &= (1-\rho)[ac_2 i_H + ac_3 r_H] m - \rho \sigma i_M \\ m &= \frac{N_M}{N_H}\end{aligned}\tag{8}$$

Agora, tornando os determinantes da matriz $|\lambda - IJ| = 0$ (J é a matriz Jacobiana associada ao sistema (8) e I é a matriz de identidade), é possível calcular os autovalores associados λ . Se as partes reais dos autovalores forem negativas, o equilíbrio trivial é estável, caso contrário o equilíbrio é instável e a infecção pode invadir a população hospedeira. Para isso basta que:

$$\frac{a^2bm(c_2 + c_3)(1 - \rho)}{(\mu_2 + \mu_3)\rho} > 1, \text{ para } \rho \neq 0 \quad (9)$$

O lado esquerdo da equação (9) é o chamado Número Básico de Reprodução, normalmente denotado, R_0 .

$$R_0 = \frac{a^2bm(c_2 + c_3)(1 - \rho)}{(\mu_2 + \mu_3)\rho} > 1, \text{ para } \rho \neq 0 \quad (10)$$

3.1.2. Análise de sensibilidade do modelo

Para estimar a sensibilidade das variáveis do modelo no equilíbrio, V_i , para um parâmetro θ_j , consideramos a variação relativa do parâmetro, $\frac{\Delta\theta_j}{\theta_j}$. Esta variação corresponde a uma variação $\frac{\Delta V_i}{V_i}$ na variável do modelo V_i dada por ¹³:

$$\frac{\Delta V_i}{V_i} = \frac{\theta_j}{V_i} \frac{\partial V_i}{\partial \theta_j} \frac{\Delta \theta_j}{\theta_j}$$

Consequentemente, a sensibilidade da prevalência total de pacientes colonizados, $Prev_{Tot} = I_H + R_H$, para uma taxa de contatos rate a é dada por:

$$\frac{\Delta Prev_{Tot}}{Prev_{Tot}} = \frac{a}{Prev_{Tot}} \frac{\partial Prev_{Tot}}{\partial a} \frac{\Delta a}{a}$$

3.2. Período basal – determinando os parâmetros do modelo

Para a determinação dos parâmetros utilizados no modelo, foi acompanhada, prospectivamente, uma UTI médica de 14 leitos no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 28/01/2013 a 30/11/2013. Foram coletados dados sobre as taxas diárias de admissão, as taxas de alta/óbito, o número de profissionais de saúde, a adesão à higienização das mãos, a adesão às precauções de contato, as taxas de contato entre os trabalhadores de saúde e os pacientes.

As taxas de admissão e saída da unidade foram obtidas através da avaliação diária dos registros hospitalares. Durante o período basal, a unidade precisou ser fechada para novas internações por três vezes pela alta prevalência de indivíduos colonizados por ERC. Para uso na simulação do modelo matemático, eram necessárias taxas em períodos nos quais a taxa de ocupação da unidade fosse de, aproximadamente 100%. Por este motivo foram utilizadas as

taxas de admissão de pacientes colonizados por ERC, taxa de admissão de pacientes não colonizados, taxa de alta de indivíduos colonizados e não colonizados adquiridas no período de 01/02/2013 a 15/04/2013.

3.2.1. Culturas de vigilância

Ao longo de todo o estudo, todos os pacientes admitidos tiveram culturas de vigilância colhidas (*swab* retal) na admissão e semanalmente até a alta ou óbito. As culturas clínicas foram realizadas quando indicado pela equipe médica que conduzia os casos. Os pacientes identificados como colonizados por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) ou outro agente multirresistentes foram colocados em isolamento de contato como rotina do serviço e não tiveram mais culturas de vigilância coletadas a partir da identificação da colonização.

Foram acompanhadas as culturas de vigilância colhidas no período de 28/01/2013 a 30/11/2013. Com base nestes dados, foram calculadas as prevalências semanais de indivíduos colonizados por ERC na unidade, taxa de admissão de pacientes colonizados por ERC, densidade de incidência de novas colonizações (paciente com colonização por ERC adquirida na unidade na última semana), taxa de alta de indivíduos colonizados e não colonizados no período.

3.2.1.1 Método microbiológico

Os *swabs* retais colhidos eram inoculados em caldo de tioglicolato (BD) e incubados até o dia seguinte a 37°C. Eram, então, inoculados em ágar MacConkey (BD) com discos de carbapenêmicos e incubados por mais um dia. As colônias lactose positivas com halo de inibição menor que 22mm para Ertapenem e/ou menor que 23mm para meropenem/imipenem (CLSI, M100-S25) foram identificadas utilizando-se MALDI –TOF (VitekMS, bioMérieux, Marcy l'etoile, França) e submetidas a teste de sensibilidade por métodos automatizados (Vitek 2, AST239 card, bioMérieux, Marcy l'etoile, França).

3.2.2 Observações na unidade

Foram realizadas observações por auditores não identificados na unidade por um período mínimo de 9 horas semanais, divididas por turno de plantão (3 horas pela manhã, 3 horas no período da tarde e 3 horas no turno da noite) para a coleta de dados basais. Foram coletados número de contatos entre profissionais da saúde e pacientes por dia, adesão à higienização das mãos, adesão ao isolamento de contato.

Foram avaliados o número de contatos entre pacientes e profissionais de saúde por dia. Contatos foram definidos como quaisquer contatos do profissional da saúde com o paciente ou o ambiente ao redor do paciente.

Foi avaliada a adesão dos profissionais de saúde à higienização das mãos. A adesão à higienização das mãos foi calculada como a proporção de oportunidades de higienização das mãos observadas em que o profissional da saúde higienizou suas mãos com água e sabão ou álcool gel. Oportunidades foram definidas como qualquer um dos 5 momentos de higienização das mãos definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) propostos em seu documento²⁴.

Foi avaliada a adesão ao isolamento de contato em cada contato entre o profissional de saúde e o paciente colonizado. Considerou-se que o profissional da saúde aderiu ao isolamento de contato em toda oportunidade em que foram utilizados avental e luvas durante o contato.

3.2.3 Relação de funcionários

Foi levantado, através da folha de presença diária de cada plantão, o número de profissionais presentes nos plantões do período de 01/02/2013 a 15/04/2013 e foi levantado o número de horas trabalhadas no período. Este valor foi dividido por 24 para a obtenção da unidade profissional-dia presente no período.

3.2.4 Cultura das mãos

Para estimar a probabilidade de contaminação das mãos do profissional de saúde após o contato com um paciente colonizado por ERC, alguns profissionais foram solicitados a manipular o paciente colonizado por 20 segundos. Sem higienizar as mãos, foi solicitado que introduzissem uma das mãos no saco estéril e disponibilizassem a outra mão para a realização do *swab*, conforme técnicas descritas a seguir. Inicialmente, as amostras foram avaliadas através de dois tipos de processamento da técnica do saco estéril e através da técnica do *swab* com o objetivo de se identificar a metodologia mais sensível.

- *Método de coleta com técnica do Saco estéril:*²⁵ Introduziu-se a mão do profissional de saúde em saco estéril contendo 1 litro de 0.01M PBS, 1mL Tween 80 (0.1%) e 1g de tiosulfato de sódio (0.1%) ajustada para pH 7.9. A mão do profissional da saúde foi massageada na solução por 20 segundos. Retirou-se a mão do profissional do saco estéril com cuidado para não derramar a solução. Após ser lacrado, o saco com a solução foi encaminhado para o laboratório. As soluções foram processadas por duas metodologias:

a) Com meio seletivo apenas após incubação inicial: A solução foi incubada por 24h a 37°C. Após este período, semeou-se 100µl desta solução em placas de MacConkey contendo 0,5mg/L de meropenem e incubou-se por 24-48h a 37°C.

b) Com meio seletivo desde a incubação: Pipetou-se 20ml da solução do saco estéril em tubo do tipo Falcon contendo 20 ml de meio BHI + 1,0 mg de Meropenem. Incubou-se por 24-48h a 37°C.

As colônias que cresceram por quaisquer das metodologias acima foram identificadas por Rugai, citrato, API e PCR, de acordo com a necessidade ²⁶.

- *Método de coleta com técnica do swab:* estriou-se o *swab* umedecido na superfície da mão do profissional, contemplando palma, dorso, espaços interdigitais, região das pontas dos dedos e embaixo das unhas. Colocou-se o *swab* em BHI+ 0,5 mg/ml de Meropenem. Incubou-se por 24-48 horas a 37°C. Estriou-se a solução em MacConkey e incubou-se por 24-48h a 37°C. As colônias foram identificadas como descrito no item anterior.

Após análise inicial, foi optado por prosseguir as coletas com a técnica do saco estéril com meio seletivo apenas após incubação inicial, por esta ter sido identificada como a metodologia mais sensível.

Para estimar a probabilidade de um profissional da saúde se tornar colonizado após contato com um paciente colonizado por ERC sem aderir às precauções de contato, os voluntários foram instruídos a manipular um paciente colonizado durante 20 segundos. Após a manipulação, as suas mãos foram cultivadas com a técnica do saco estéril.

Para estimar a probabilidade de um profissional da área da saúde se tornar colonizado depois do contato com um paciente colonizado com ERC,

enquanto aderindo às precauções de contato, os voluntários foram instruídos a manipular um paciente colonizado usando avental e luvas por 20 segundos. Após retirar as luvas, tiveram as mãos cultivadas utilizando a técnica do "saco estéril".

Para estimar a probabilidade de um paciente se tornar colonizado após o contato com um profissional da saúde que não higienizou as mãos após o contato com um paciente colonizado por ERC, as mãos dos voluntários foram cultivadas após apertar as mãos, por 20 segundos, de um profissional que manipulou um paciente colonizado por ERC durante 20 segundos sem aderir a precauções de contato.

Para estimar a eficácia da higienização das mãos, cultivaram-se as mãos dos profissionais da saúde que, após manipulação de um paciente colonizado por ERC durante 20 segundos sem aderir às precauções de contato, higienizaram as mãos com solução alcoólica ou água e sabão.

O tamanho da amostra para esses procedimentos foi estimado com base na probabilidade de contaminação da mão encontrada em um estudo anterior⁹. Dado α de 0,05, potência de 90%, a técnica do saco estéril foi aplicada em 160 oportunidades (40 para cada grupo).

3.3 Período de intervenção – usando o modelo como base para a intervenção e avaliando o impacto da intervenção

O período de intervenção ocorreu imediatamente após o período basal e teve duração de 24 semanas. Baseados nas simulações geradas pelo modelo, foram definidas metas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato.

Na primeira semana do período de intervenção, uma reunião inicial foi realizada com toda a equipe assistencial em cada turno (manhã, tarde e nos dois plantões noturnos). Os seguintes dados foram apresentados para a unidade e afixados na forma de um cartaz a ser atualizado semanalmente:

- Adesão à higienização das mãos durante o período basal;
- Adesão ao isolamento de contato durante o período basal;
- Prevalência semanal de pacientes colonizados já à admissão e prevalência de pacientes que se tornaram colonizados durante a estadia na unidade,
- Metas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato definidas pelo modelo para tentar reduzir a transmissão de ERC na unidade .

Durante o período de intervenção, a coleta de culturas de vigilância continuou conforme descrito no período basal. As observações diretas da adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato continuaram a ocorrer 9 horas por semana, com a mesma metodologia descrita no período basal. Foram avaliados o número de casos novos de colonização por ERC a cada semana,

tanto por transmissão cruzada, quanto pela admissão de indivíduos previamente colonizados.

As intervenções continuaram a ocorrer na forma de reuniões semanais com cada plantão nas quais foram fornecidos o *feedback* dos dados coletados de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato, admissão de pacientes colonizados, incidência de novos casos de colonização. Um cartaz com um gráfico demonstrando a evolução dos indicadores e a meta a ser alcançada foi atualizado semanalmente (Vide exemplos no Anexo 1). As metas eram reforçadas a cada reunião e os casos de colonização por ERC adquiridos na unidade eram apresentados com o objetivo de fazer a equipe se sentir responsável pelo desfecho do paciente.

As reuniões com os plantões foram conduzidas como oportunidades de estimular as sugestões dos colaboradores da área, direcionando a melhoria dos processos pelas idéias dos próprios envolvidos e gerando reflexão dos colaboradores sobre as próprias práticas como forma de mudar a cultura local de segurança do paciente.

As reuniões semanais com as equipes ocorreram durante as 12 primeiras semanas do período de intervenção. Durante as 12 semanas subsequentes, o cartaz era atualizado com os dados observados semanalmente, mas não ocorreram reuniões. O período de intervenção durou 24 semanas totais.

Com os dados do número de pacientes colonizados a cada semana e o número de novos casos de colonização por ERC adquiridas na unidade, o número básico de reprodução semanal, R_n , pode ser calculado.

3.3 Consentimento

Como não houve mudanças nas rotinas assistenciais que envolviam pacientes, não foi considerada necessária a aplicação de termo de consentimento. As atividades propostas para redução na transmissão de ERC já fazem parte da assistência rotineira prestada pelos serviços de controle de infecção hospitalar do hospital.

4. RESULTADOS

4.1 Parâmetros do modelo – Período basal

Durante o período basal, a prevalência de indivíduos colonizados por ERC na unidade oscilou entre 12 e 75% (mediana de 34%). A unidade foi fechada para novas admissões em três períodos, devido à alta prevalência de indivíduos colonizados. A cada vez que a unidade era reaberta para novas admissões, a prevalência de pacientes colonizados voltava a subir rapidamente para níveis acima de 50% (Figura 6 na página a seguir).

A prevalência de colonização por ERC à admissão na unidade foi de 17,6%. As taxas diárias de admissão e de saída estão na Tabela 1. A unidade de terapia intensiva do estudo tem uma lista de espera de pacientes para admissão e, excetuando-se as semanas em que a unidade ficou fechada, a taxa de ocupação da unidade foi próxima a 100% em mais de 90% do tempo. A taxa de contato per capita foi 2,44 contatos por paciente por profissional da área da saúde por dia. A taxa de adesão à higienização da mãos observada foi de 38% e a adesão ao isolamento de contato foi de 66%. Estimou-se a presença de 61 profissionais de saúde tendo contatos com os pacientes por dia. O R_0 calculado no período basal foi 11.

Figura 6: Prevalência semanal de colonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos observada na unidade de terapia intensiva durante o período basal e o período de intervenção. As setas mostram os períodos nos quais a unidade ficou fechada para novas internações.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

4.2 Cultura das mãos

Quando a cultura de mãos foi realizada através da técnica do saco estéril depois que o profissional da saúde manipulou um paciente colonizado por 20 segundos sem aderir a precauções de contato, as mãos dos profissionais da saúde foram positivas para ERC em 18 de 40 coletas (45%). Na cultura pareada realizada através do *swab* da mão contra-lateral, as mãos dos profissionais da saúde foram positivas em 12 de 40 coletas (30%). Pela menor sensibilidade do *swab* encontrada, prosseguiu-se realizando as culturas de mãos subsequentes exclusivamente com a técnica do saco estéril.

Depois de manipular um paciente colonizado usando avental e luvas por 20 segundos e após retirar as luvas, as mãos dos profissionais de saúde foram positivas para ERC em 4 de 40 das coletas (10%).

Quando um profissional de saúde que manipulou um paciente colonizado por ERC durante 20 segundos sem aderir às precauções de contato apertou as mãos dos voluntários, estes tiveram suas mãos contaminadas com ERC em 9 de 40 casos (22%).

Ao cultivar as mãos de profissionais da saúde que as tinham higienizado com álcool gel ou água e sabão, nenhuma colonização com ERC foi detectada.

4.3 O modelo como base para a intervenção

A dinâmica de transmissão e prevalência de pacientes colonizados na unidade foi simulada em diferentes cenários de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato.

Mantendo-se a adesão ao isolamento de contato em 66%, simulou-se o comportamento da prevalência de indivíduos colonizados ao longo do tempo com diferentes adesões à higienização das mãos (Figuras 7 e 8 a seguir).

Figura 7: Prevalência de pacientes colonizados na unidade ao longo do tempo com diferentes taxas de adesão à higienização das mãos. Foi considerada uma taxa fixa de adesão ao isolamento de contato de 66%.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos
HM: Higiene das mãos

Figura 8: Prevalência de pacientes colonizados por ERC após 60 dias de abertura da unidade com diferentes adesões à higienização das mãos e com uma adesão ao isolamento de contato de 66%.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

Quando avaliada a sensibilidade do modelo às variações nas diferentes variáveis, o modelo foi mais sensível às variações na taxa de contato e na adesão à higienização das mãos (Tabela 2 a seguir).

Tabela 2: Variação percentual na prevalência total de pacientes colonizados com 1% de variação em cada um dos parâmetros do modelo.

Símbolo	Parâmetro	Variação percentual na $Prev_{Tot}$
λ_1	Taxa de admissão de pacientes não colonizados	- 0.022%
$\lambda_2 + \lambda_3$	Taxa de admissão de pacientes colonizados	- 0.022%
μ_1	Taxa de saída (alta/óbito) de pacientes não colonizados	- 0.03%
$\mu_2 + \mu_3$	Taxa de saída (alta/óbito) de pacientes colonizados	- 0.07%
α	Taxa de contato per capita (número de contatos entre pacientes e profissionais da área da saúde por paciente por profissional por dia)	0.91%
b	Probabilidade de um paciente ficar colonizado após contato com um profissional da saúde colonizado	0.04%
q	Adesão às precauções de contato pelos profissionais da saúde	0.00%
c_2	Probabilidade de um profissional da saúde de tornar colonizado após contato com um paciente colonizado sem aderir às precauções de contato (sem usar avental e luvas)	0.01%
c_3	Probabilidade de um profissional da saúde de tornar colonizado após contato com um paciente colonizado aderindo às precauções de contato (usando avental e luvas)	-0.02%
ρ	Adesão à higienização das mãos pelos profissionais da saúde	- 0.12%
σ	Taxa de oportunidade de higienização das mãos por profissional de saúde por paciente por dia	- 0.08%

De fato, simulações com diferentes adesões ao isolamento de contato, mantendo a adesão à higienização das mãos basal, variaram muito pouco a prevalência de indivíduos colonizados por ERC no estado de equilíbrio (Figura 9).

Figura 9: Prevalência de pacientes colonizados na unidade ao longo do tempo com diferentes taxas de adesão ao isolamento de contato. Foi considerada uma taxa fixa de adesão à higienização das mãos de 38%.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

Com base nas simulações e nas variáveis nas quais era possível intervir, estabelecemos um objetivo de 80% de adesão ao isolamento de contato e 60% de

adesão à higienização das mãos, projetando a manutenção de uma prevalência de pacientes colonizados por ERC em torno de 20%, semelhante à prevalência de pacientes positivos à admissão.

4.4 Avaliação da intervenção

As metas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato foram alcançadas na terceira semana do período de intervenção e mantiveram-se acima dos níveis-alvo em todas as semanas, exceto nas semanas 6 e 8. As taxas de adesão à higienização das mãos passaram de 38% no período basal para uma mediana de 63% (53-72%) no período de intervenção. As taxas de adesão ao isolamento de contato subiram de 66% no período basal para uma mediana de 84% (73-92%) no período de intervenção.

As simulações da prevalência de pacientes colonizados por ERC ao longo do tempo, considerando-se as melhores e piores taxas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato observadas no período de intervenção, através da simulação determinística, são mostradas na Figura 10 a seguir. As simulações através do modelo estocástico são mostradas nas Figuras 11 e 12 a seguir. Nota-se que as variações ao acaso observadas nas diversas simulações realizadas pelo modelo estocástico oscilaram quase que tendo como eixo central a curva determinística.

A prevalência de pacientes colonizados por ERC permaneceu entre 10 e 45% durante todo o período de intervenção (Figura 6), conforme predito. A mediana de prevalência de pacientes colonizados de ERC passou de 33% (excluindo-se as semanas nas quais a unidade esteve fechada à novas admissões) no período basal para 21% no período de intervenção. A mediana semanal do Rn no período de intervenção foi de 0,42 (intervalo: 0 a 2,1). A unidade de terapia intensiva não foi fechada durante o período de intervenção.

Figura 10: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as piores e as melhores taxas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato observadas durante o período de intervenção, através de simulação determinística.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

Figura 11: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as piores taxas de adesão à higienização das mãos (53%) e ao isolamento de contato (73%) observadas durante o período de intervenção, através de simulação estocástica.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

Figura 12: Prevalência estimada de pacientes colonizados por ERC na unidade de terapia intensiva, considerando-se as melhores taxas de adesão à higienização das mãos (72%) e ao isolamento de contato (92%) observadas durante o período de intervenção, através de simulação estocástica.

ERC: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos

5.DISCUSSÃO

O nosso trabalho consistiu no desenvolvimento de um modelo matemático para explicar a dinâmica de transmissão das enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em uma unidade de terapia intensiva. O modelo auxiliou no estabelecimento de metas específicas para o controle das altas prevalências destes agentes na unidade e foi capaz de predizer os desfechos observados. Através da definição de metas específicas, a unidade conseguiu atingir os alvos de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato almejados e teve sucesso na redução da transmissão de ERC. O nosso trabalho é o primeiro em controle de infecção a mensurar a maior parte das variáveis do modelo matemático na vida real, a aplicar o modelo como uma ferramenta de suporte à decisão para a intervenção e a medir seus resultados.

Encontramos uma redução de 4,5 vezes (de 45% para 10%) na probabilidade de colonização das mãos do profissional da área da saúde quando adere ao isolamento de contato quando comparada à manipulação do paciente sem usar avental e luvas. A higienização das mãos foi 100% efetiva na remoção da colonização por ERC. Adicionalmente, fomos capazes de mensurar a probabilidade de transmissão das ERC para uma terceira pessoa após o contato com um paciente colonizado. Nosso estudo é o primeiro a mensurar todas estas probabilidades e a manter o paciente colonizado na cadeia de transmissão, mesmo quando em isolamento de contato.

A utilização de metas específicas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato, juntamente com a estratégia de auditoria semanal dos indicadores com *feedback* para a unidade, conseguiram melhorar as práticas dos profissionais da saúde. Ivers et al., 2012, demonstraram que a estratégia de auditoria e *feedback* é mais efetiva quando são fornecidos objetivos explícitos, quando *feedback* é dado com frequência mínima mensal e, preferencialmente, na forma escrita e verbal²⁷.

As simulações através do modelo matemático foram uma ferramenta importante para estabelecer as estratégias que seriam eficazes no controle da disseminação das ERC e que representassem metas de alcance factível. Com base nas simulações, escolhemos metas que eram viáveis, mas não ideais. Embora seja sempre desejável uma adesão de 100% à higienização das mãos e ao isolamento de contato, a literatura mostra que a falta de adesão é um problema universal e revela indicadores bem mais modestos publicados por diferentes hospitais²⁸.

Embora cada unidade de terapia intensiva tenha características próprias e embora a unidade do nosso estudo tenha epidemiologia bastante peculiar, o modelo matemático desenvolvido pode ser utilizado em diferentes contextos ajustando parâmetros para cada situação epidemiológica específica, como a adesão à higienização das mãos, a adesão ao isolamento de contato e a prevalência de pacientes colonizados à admissão. Em unidades de terapia intensiva nas quais não são realizadas culturas de vigilância, a prevalência pontual

e as culturas de vigilância à admissão de uma amostra de pacientes provavelmente gerariam informações suficientes para iniciar uma simulação e estabelecer metas específicas.

Na unidade de terapia intensiva que foi objeto do nosso estudo, em conformidade com o que foi predito pelo modelo e com o que era observado na vida real, o controle da transmissão das ERC era extremamente difícil e exigia altas taxas de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato. A causa desta dificuldade era a alta prevalência de indivíduos colonizados por ERC já à admissão e a baixa taxa de saída da unidade dos pacientes colonizados. A permanência dos pacientes colonizados na unidade era bastante maior que a dos pacientes não colonizados. Os pacientes colonizados deixavam a unidade, seja por alta ou por óbito, numa taxa 3,5 vezes menor que a taxa de saída dos pacientes não colonizados. Esta diferença, provavelmente, ocorre, pois os pacientes colonizados por ERC tendem a ser mais gravemente doentes, a ter mais comorbidades e mais dispositivos ^{29, 30}. Um outro estudo utilizou modelos matemáticos para predizer o impacto de intervenções na disseminação de Enterococo resistente a vancomicina (VRE). Similarmente ao nosso, encontrou que o alto influxo de pacientes já colonizados à admissão e a duração prolongada da hospitalização dos pacientes colonizados são responsáveis por aumentos consideráveis na prevalência de colonização por VRE na unidade³¹.

A alta prevalência de pacientes colonizados por ERC à admissão reflete a situação da maior parte dos hospitais públicos em São Paulo, nos quais as

enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, em especial as *Klebsiella pneumoniae*, são endêmicas³².

Espera-se que um esforço para controlar a incidência de patógenos multirresistentes, como ocorreu em nosso estudo, tenha impacto na incidência de infecções adquiridas na assistência à saúde. Não foram observadas mudanças na incidência de infecções adquiridas na unidade de terapia intensiva em questão. No entanto, a incidência de infecções causadas por agentes multirresistentes e a incidência de infecções sanguíneas relacionadas a cateter adquiridas na unidade diminuíram durante a intervenção. Adicionalmente, a unidade conseguiu manter a prevalência de ERC abaixo de 20% no ano seguinte à intervenção (dados não mostrados).

Nosso estudo tem limitações. Na literatura, autores tem defendido o uso de simulações estocásticas em modelos de controle de infecções associadas à assistência à saúde, porque as populações tendem a ser pequenas e, conseqüentemente, os padrões de transmissão tendem a ser submetidos ao efeito do acaso^{11,12,33}. Em nosso estudo, optamos por utilizar uma abordagem determinística, já que nosso objetivo era determinar metas específicas para a adesão à higienização das mãos e o isolamento de contato a partir dos parâmetros iniciais que foram medidos. Para este objetivo, não serviam simulações estocásticas, já que levariam em conta o acaso e dariam valores diferentes a cada simulação. As simulações estocásticas, entretanto, foram de

grande valia e muito interessantes para ajudar a entender as oscilações observadas no período de intervenção.

A população de pacientes foi considerada homogênea e assumiu-se que as taxas de contato (número de contatos entre pacientes e profissionais da área da saúde por dia) eram as mesmas para cada paciente. É razoável pensar que os pacientes mais gravemente doentes tendem a ter maiores taxas diárias de contato com os profissionais da área da saúde. Além disso, algumas características do próprio paciente podem aumentar a colonização da pele pelas ERC, como por exemplo a presença de úlceras e de traqueostomia³⁴, e tornar maior a probabilidade de colonização das mãos do profissional de saúde. Estes vieses foram parcialmente reduzidos pelos longos períodos de observação para medir as taxas de contato e pela grande amostra de mãos cultivadas. Encontramos taxas de contato mais altas do que em um estudo anterior⁹, o que pode ser explicado pela maior gravidade dos nossos pacientes, com grande proporção de pacientes onco-hematológicos e com alta prevalência de dispositivos invasivos.

A probabilidade de transmissão pode ter sido superestimada, uma vez que não foi feita a tipagem dos isolados ERC dos pacientes e das mãos dos profissionais de saúde. A ERC encontrada nas mãos do profissional de saúde após a manipulação do paciente colonizado poderia, portanto, não ser oriunda daquele paciente e ter o mesmo perfil de sensibilidade, porém ser molecularmente diferente. No entanto, é razoável considerar que o isolamento de ERC nas mãos dos profissionais de saúde tenha se dado secundariamente ao manuseio do paciente

colonizado, principalmente porque garantiu-se que todos os profissionais higienizaram as mãos antes da manipulação do paciente para a técnica do saco estéril.

Outra possível limitação foi não avaliar a probabilidade de transmissão após contato com o ambiente e tê-la considerado igual à probabilidade após contato com o paciente.

Finalmente, termos estabelecido metas de adesão a boas práticas de assistência diferentes de 100% ao invés de aspirar à plena conformidade pode ter potenciais implicações administrativas, jurídicas e éticas. No entanto, decidimos optar por uma abordagem pragmática do problema. Entendemos que admitir que 100% não é factível nos torna vulneráveis, mas escolhemos objetivos que eram viáveis, mas não ideais. Usamos as simulações para estabelecer uma meta viável que melhor resolvesse o problema.

A aplicação da modelagem matemática para o estudo de infecções associadas à assistência à saúde parece ser uma valiosa ferramenta para explicar os padrões de transmissão e estabelecer objetivos específicos de intervenção. A inclusão de pacientes sob precauções de contato como fonte de transmissão parece trazer as simulações de modelagem mais próximas do que é observado na prática.

6. CONCLUSÕES

O desenvolvimento e aplicação de um modelo matemático de transmissão de enterobactérias em unidade de terapia intensiva ajudou no estabelecimento de metas de adesão à higiene das mãos e ao isolamento de contato.

Através da definição de metas específicas, a unidade conseguiu atingir os alvos de adesão à higienização das mãos e ao isolamento de contato almejados e teve sucesso na redução da transmissão de ERC.

O modelo matemático foi capaz de prever os desfechos observados no período de intervenção.

7. ANEXO

A seguir, encontram-se exemplos de cartazes, tais como foram fixados na unidade, demonstrando a evolução dos indicadores e metas a serem alcançadas.

7. REFERÊNCIAS

1. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to Imipenem among selected Gram-Negative Bacilli in the United States. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1992; 13(1): 10-14.
2. Dawn M, Sievert P, Ricks JR, Edwards A, Schneider JP, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S, for the National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013; 34(1):1-14.
3. Dados divulgados pela COVISA na 1a. reunião dos serviços de controle de infecção hospitalar dos hospitais municipais de São Paulo em 2013.
4. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 2016;352:h6420.
5. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol*. 2016; 7: 895.
6. Swaminathan M, Sharma S, Blash SP, Patel G, Banach DB, Phillips M, LaBombardi V, Anderson KF, Kitchel B, Srinivasan A, Calfee DP. Prevalence and Risk Factors for Acquisition of Carbapenem Resistant

Enterobacteriaceae in the Setting of Endemicity. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2013;34(8):809-817.

7. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(5):371-86.
8. Emilia Vynnycky, and Richard G White. An introduction to infectious disease modelling. Oxford, New York: Oxford University Press, 2010. ISBN 978-0-19-856576-5
9. Roy M. Anderson , Robert M. May , B. Anderson. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control Oxford ; New York : Oxford University Press, 1991. ISBN 019854040X 0198545991
10. Smith DL, Battle KE, Hay SI, Barker CM, Scott TW, McKenzie FE. Ross, Macdonald, and a Theory for the Dynamics and Control of Mosquito-Transmitted Pathogens. *PLoS Pathog*. 2012 Apr; 8(4): e1002588.
11. vanKleef E, Robotham JV, Jit M, Deeny SR, Edmunds WJ. Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13:294-307.
12. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects *Journal of Hospital Infection*, 43: 131–147, 1999.
13. 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 interventions. *J Theor Biol*. 2007 Apr 7;245(3):470-81. Epub 2006 Nov 17.

14. Temime L, Opatowski L, Pannet Y, Brun-Buisson C, Boëlle PY, Guillemot D. Peripatetic health-care workers as potential superspreaders. *PNAS*. 2009; 106 (43):18420-18425.
15. D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, Moellering RC Jr, Ruan S. Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into hospitals. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(3):274-284.
16. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol*. 2012 Oct;15(5):588-595.
17. Hubben G, Bootsma M, Luteijn M, Glynn D, Bishai D, Bonten M, et al. Modelling the Costs and Effects of Selective and Universal Hospital Admission Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*. 2011; 6(3): e14783.
18. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, Harris AD, Morris JG Jr, Smith DL. Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(8):1108-1115.
19. Sypsa V, Psichogiou M, Bouzala G-A, Hadjihannas L, Hatzakis A, et al. Transmission Dynamics of Carbapenemase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* and Anticipated Impact of Infection Control Strategies in a Surgical Unit. *PLoS ONE*. 2012; 7(7): e41068.
20. Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant

- Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control*. 2013; 41:190-194.
21. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E190–E196.
22. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
23. Massad E, Coutinho FAB, Yang HM, de Carvalho HB, Mesquita F, Burattini, MN. The basic reproduction ratio of HIV among intravenous-drug-users. *Math Biosci*. 1994; 23: 227-247.
24. WHO guidelines on hand hygiene in health care.
25. E L Larson, M S Strom, C A Evans. Analysis of three variables in sampling solutions used to assay bacteria of hands: type of solution, use of antiseptic neutralizers, and solution temperature. *J Clin Microbiol*. 1980; 12(3): 355–360.
26. Carmen Paz Oplustil [et.al]. Procedimentos básicos em microbiologia clínica. 3ª. edição. São Paulo: SARVIER, 2010. ISBN 978-85-7378-215-8
27. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 13:CD000259.

28. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, van Beeck EF. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):283-94
29. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky BS, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34:809-817.
30. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:398-405.
31. D'Agata 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; 192:2004-2011.
32. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Fanti KSVN, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108:113-115.
33. Forrester M, Comm B, Arts B, Pettitt AN. Use of Stochastic Epidemic Modeling to Quantify Transmission Rates of Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2005; 26: 598-606.
34. Lin MY, Lolans K, Blom DW, et al. The Effectiveness of Routine Daily Chlorhexidine Gluconate Bathing in Reducing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Skin Burden among Long-

Term Acute Care Hospital Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;
35:440-442.

ORIGINAL ARTICLE

A Model-Based Strategy to Control the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Simulate and Implement

Mirian de Freitas DalBen, MD;^{1,2} Elisa Teixeira Mendes, MD;^{1,2} Maria Luisa Moura, MD;¹ Dania Abdel Rahman, MD;¹ Driele Peixoto, MD;¹ Sania Alves dos Santos, PhD;^{1,2} Walquiria Barcelos de Figueiredo, RN;³ Pedro Vitale Mendes, MD;⁴ Leandro Utino Taniguchi, MD, PhD;⁴ Francisco Antonio Bezerra Coutinho, DPhil;⁵ Eduardo Massad, MD;⁵ Anna Sara Levin, MD, PhD^{1,2}

OBJECTIVE. To reduce transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in an intensive care unit with interventions based on simulations by a developed mathematical model.

DESIGN. Before-after trial with a 44-week baseline period and 24-week intervention period.

SETTING. Medical intensive care unit of a tertiary care teaching hospital.

PARTICIPANTS. All patients admitted to the unit.

METHODS. We developed a model of transmission of CRE in an intensive care unit and measured all necessary parameters for the model input. Goals of compliance with hand hygiene and with isolation precautions were established on the basis of the simulations and an intervention was focused on reaching those metrics as goals. Weekly auditing and giving feedback were conducted.

RESULTS. The goals for compliance with hand hygiene and contact precautions were reached on the third week of the intervention period. During the baseline period, the calculated R_0 was 11; the median prevalence of patients colonized by CRE in the unit was 33%, and 3 times it exceeded 50%. In the intervention period, the median prevalence of colonized CRE patients went to 21%, with a median weekly R_n of 0.42 (range, 0–2.1).

CONCLUSIONS. The simulations helped establish and achieve specific goals to control the high prevalence rates of CRE and reduce CRE transmission within the unit. The model was able to predict the observed outcomes. To our knowledge, this is the first study in infection control to measure most variables of a model in real life and to apply the model as a decision support tool for intervention.

Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:1315–1322

Resistance of Enterobacteriaceae to carbapenems is an important topic owing to the increasing frequency of infections caused by these agents, the difficult treatment, the high mortality, and the potential for transmission of resistance via mobile genetic elements.¹ The resistance emerged 2 decades ago and became a major public health threat in many countries.^{2–4}

Mathematical models to study the dynamics of pathogen transmission are used in community-acquired infections. In the hospital, studies attempted to use mathematical models to understand the transmission of multidrug-resistant microorganisms and to estimate the impact of interventions, but most are restricted to theoretical studies without direct application.^{5–7} Furthermore, these models exclude patients under isolation precautions from the transmission chain, which may be incorrect.

We developed a mathematical model to describe the transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in an intensive care unit (ICU), including isolated patients as possible sources of infection, in order to establish goals of compliance with hand hygiene (HH) and with contact precautions (CP). The effect of the model-based intervention was evaluated, aimed at reducing nosocomial acquisition of CRE in the unit.

METHODS

Our study was conducted prospectively in a 14-bed ICU of a tertiary care teaching hospital. It consisted of a 44-week baseline period and a 24-week intervention period.

Affiliations: 1. Infection Control Department and LIM54, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 2. Department of Infectious Diseases and Institute of Tropical Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 3. Nursing Division, Faculty of Medicine, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 4. Intensive Care Unit, Emergency Medicine Discipline, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 5. Discipline of Medical Informatics, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Received February 12, 2016; accepted June 18, 2016; electronically published September 9, 2016

© 2016 by The Society for Healthcare Epidemiology of America. All rights reserved. 0899-823X/2016/3711-0007. DOI: 10.1017/ice.2016.168

Developing the Mathematical Model

To describe the dynamics of transmission of CRE, we used the Ross-Macdonald model. The original model consists of 4 compartments: “uncolonized patients” (S_H), “colonized patients,” “healthcare workers (HCW) with uncolonized hands” (S_M), and “HCW with colonized hands” (I_M). HCW with colonized hands are the vectors of transmission of resistant bacteria. In our hospital, the standard procedure is to put all colonized patients under CP. However, compliance with CP rarely is 100%. Thus, the probabilities of transmission were considered different when HCW adhered to the use of gloves and gowns during CP and when not. For this reason, we artificially divided “colonized patients” into “colonized patients under CP” (I_H) and “colonized patients not under CP” (R_H). These 2 compartments, “colonized patients under CP” and “colonized patients not under CP,” were virtual as they represented the same group of patients, with different probabilities of transmission depending whether they were manipulated by a HCW wearing gown and gloves or not (Figure 1).

Our model had 5 differential equations describing the change in the number of individuals in each compartment:

$$\frac{dS_H}{dt} = \lambda_1 - \mu_1 S_H - abI_M \frac{S_H}{N_H} \quad (1)$$

$$\frac{dI_H}{dt} = (1-q)abI_M \frac{S_H}{N_H} - (1-q)(\mu_2 + \mu_3) + (1-q)(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (2)$$

$$\frac{dR_H}{dt} = qabI_M \frac{S_H}{N_H} - q(\mu_2 + \mu_3)R_H + q(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (3)$$

$$\frac{dS_M}{dt} = -(1-\rho) \left(ac_2 \frac{I_H}{N_H} + ac_3 \frac{R_H}{N_H} \right) S_M + \rho \sigma I_M \quad (4)$$

$$\frac{dI_M}{dt} = (1-\rho) \left(ac_2 \frac{I_H}{N_H} + ac_3 \frac{R_H}{N_H} \right) S_M - \rho \sigma I_M \quad (5)$$

Formulas 2 and 3 refer to a single compartment, “colonized patients,” divided in 2 compartments proportionally to compliance with CP. It was a strategy used to simulate compliance with CP as the probability of transmission from patients to HCW is not equal depending on the compliance. The number of patients that goes to one or the other compartment is proportional to compliance with CP ($(1-q)$ or q) as the number of patients who are admitted or discharged.

Uncolonized patients were admitted at rate λ_1 (Table 1). Colonized patients were admitted at rate $(\lambda_2 + \lambda_3)$. Considering the percentage of adherence to CP to be q , then $q(\lambda_2 + \lambda_3)$ was the rate of colonized patients admitted and under CP and $(1-q)(\lambda_2 + \lambda_3)$ was the rate of colonized patients admitted and not under CP.

Uncolonized patients were discharged at rate μ_1 . Colonized patients were discharged at rate $(\mu_2 + \mu_3)$.

Patients interacted with HCWs at a contact rate of α contacts between patients and HCW per patient per HCW per day. b was the probability of a patient becoming colonized after having contact with a colonized HCW. Once the patient became colonized, he/she was considered to be colonized for the entire ICU stay.

The probability of an HCW becoming colonized after having contact with a colonized patient without adhering to CP was c_2 and the probability of an HCW becoming colonized after having contact with a colonized patient while adhering to CP was c_3 .

FIGURE 1. Model of transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* between patients and healthcare workers (HCWs). Legends are available in Table 1.

Compliance with HH was ρ , and σ was the rate of opportunities of HH by an HCW after contact with a patient or the patient's surroundings. This was equal to per capita contact rates.

In this model, we assumed that the HCW population was constant, the probability of transmission by colonized patients was equal to that by infected patients, patient-to-patient transmission and HCW-to-HCW transmission were not significant, persistent colonization of HCWs was rare, and the patient population and the HCW population were homogeneous.

A patient, once colonized, was considered to be colonized until discharge or death. This assumption was made because the duration of colonization is usually much longer than the length of stay in the hospital.^{8,9}

The Basic Reproduction Number¹⁰(R_0) represented by equations (1)–(5), which is the average number of secondary cases generated by a primary case, was calculated by neglecting the admission rates λ_i and expressed as follows (see Supplementary Material):

$$R_0 = \frac{a^2 bm(c_2 + c_3)(1 - \rho)}{(\mu_2 + \mu_3)\rho} > 1, \text{ for } \rho \neq 0 \quad (6)$$

Determining the Parameters of the Model

To determine the parameters used in the model we prospectively evaluated a 14-bed medical ICU in a tertiary care teaching institution affiliated with the University of São Paulo, Brazil. Data on admission rates, discharge rates, number of HCWs, compliance with HH, compliance with CP, and rates of contact between HCWs and patients were collected.

Throughout the entire study, all patients admitted had surveillance cultures collected (rectal) on admission and weekly thereafter until discharge or death. Clinical cultures were

performed when indicated. Admission and discharge rates were obtained through daily evaluation of hospital records.

Information on compliance with HH, compliance with CP, and contact rates between HCW and patients was obtained by direct observation performed during 9 hours a week: 3 hours in the morning shift, 3 in the afternoon shift, and 3 at night. The HH compliance rate was calculated as the proportion of HH opportunities observed in which the HCW washed his/her hands or used an alcohol-based hand rub. Opportunities were defined as any of the 5 moments for HH defined by the World Health Organization proposed in their document.¹¹ The CP compliance rate was defined as the proportion of contacts between HCWs and patients under CP in which the HCW used gown and gloves. A contact was defined as any contact of a HCW with a patient or with his/her surroundings. HCWs did not know they were being observed.

The probability of transmission between patients and HCWs was measured with different HCWs and different colonized patients. To estimate the probability of an HCW becoming colonized after having contact with a CRE-colonized patient while adhering to CP, HCWs were instructed to manipulate a colonized patient using gown and gloves for 20 seconds and, after taking off their gloves, had their hands cultured using the “sterile bag” technique.¹² To estimate the probability of a HCW becoming colonized after having contact with a CRE-colonized patient without adhering to CP, HCW were instructed to manipulate a colonized patient for 20 seconds, after which their hands were cultured. To estimate the probability of a patient becoming colonized after contact with an HCW who had not been compliant with HH, volunteers' hands were cultured after shaking hands with an HCW who had manipulated a CRE-colonized patient for 20 seconds without adhering to CP. To estimate the efficacy of HH, the hands of HCWs were cultured after manipulating

TABLE 1. Parameters Used in the Mathematical Model to Describe the Transmission of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in an Intensive Care Unit

Symbol	Parameter	Measured value
λ_1	Admission rate of uncolonized patients	$\lambda_1 = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 - (\lambda_2 + \lambda_3)$
$\lambda_2 + \lambda_3$	Admission rate of colonized patients	0.2
μ_1	Discharge rate of uncolonized patients	0.85
$\mu_2 + \mu_3$	Discharge rate of colonized patients	0.24
α	Per capita contact rate (number of contacts between patients and HCW per patient per HCW per day)	2.44
b	Probability of a patient becoming colonized after having contact with a colonized HCW	0.45
q	Compliance of HCW with contact precautions	0.66
c_2	Probability of an HCW, without adherence to contact precautions, becoming colonized after having contact with a colonized patient	0.45
c_3	Probability of a HCW becoming colonized after having contact with a colonized patient while adhering to contact precautions	0.10
ρ	Compliance of HCW with hand hygiene	0.38
σ	Rate of opportunities of hand hygiene by HCW	2.44 (equal to α)
	Number of beds	14
	Number of HCWs	61

NOTE. HCW, healthcare worker.

a CRE-colonized patient for 20 seconds without adhering to CP and, subsequently, using alcohol-based hand rub or washing their hands. The sample size for these procedures was estimated on the basis of the probability of hand contamination found in a previous study.⁵ Given an α of 0.05, power of 90%, the sterile bag technique was applied in 160 opportunities.

The model was simulated using Berkeley Madonna, version 8.3.18, software. Deterministic simulation was performed for the definition of goals and stochastic simulations were performed for comparison of the model data with data collected from the unit in the intervention phase.

Using the Model as the Basis for an Intervention and Evaluation of the Intervention

During a 10-month period, we collected baseline data and the parameters used in the mathematical model were determined. After the baseline period, the intervention period lasted 24 weeks, based on the simulations generated by the model; goals were set for HCW compliance with HH and compliance with CP.

An initial meeting was held during each work shift and the following data were presented to the HCWs:

- Rates of compliance with HH during the baseline period;
- Rates of compliance with CP during the baseline period;
- Prevalence rates of patients admitted already colonized and of patients who acquired CRE during their stay in the ICU;
- Goals determined for HCW compliance with HH and with CP.

During the intervention period, surveillance cultures continued as described and compliance with HH and with CP were evaluated by direct observation 9 hours a week, as described.

During weekly meetings held in each working shift, feedback about the above rates measured in the previous week was presented to HCW. The goals were reinforced and the cases of patients with CRE acquired in the unit were presented in order to make the staff understand responsibilities for the outcomes. Weekly meetings took place during the first 12 weeks and, weekly, new cases of colonization and compliance rates were also presented in a poster in the unit. During the next 12 weeks, data were presented in the poster but meetings were not held. The entire intervention lasted 24 weeks.

Because we had the number of colonized patients and the number of new acquisitions of CRE in each week, we were able to calculate R_n in each week.

Microbiological Methods

Hand culturing. The “sterile bag” technique consisted of putting HCW’s hands inside a bag containing a solution of 1 L

of 0.01M phosphate-buffered saline, 1 mL Tween80 (0.1%), and 1 g sodium thiosulfate (0.1%) adjusted to pH 7.9. The solution was incubated for 24 h at 37°C, and 20 mL were inoculated on a brain-heart infusion medium containing meropenem at a concentration of 0.5 mg/L and incubated for another 24 h. Next, 100 μ L were inoculated on MacConkey agar plates. Isolated microorganisms were identified using biochemical methods and antimicrobial susceptibility testing was performed using the disk diffusion method to confirm carbapenem resistance.

Surveillance cultures. Samples were inoculated in thioglycolate broth (BD) and incubated overnight at 37°C. They were inoculated in MacConkey agar (BD) with carbapenem discs for overnight incubation. Lactose-positive colonies with inhibition halo lower than 22 mm for ertapenem and/or 23 mm for meropenem/imipenem (per Clinical and Laboratory Standards Institute guidance, M100-S25) were identified by matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight (VitekMS; bioMérieux) and subjected to susceptibility testing by automated methods (Vitek2, AST239 card; bioMérieux).

RESULTS

Parameters Used in the Model

After manipulating a colonized patient for 20 seconds without adhering to CP, HCW hands were contaminated with a CRE in 45% of opportunities (Table 1). After using gown and gloves, HCW hands were contaminated in 10% of opportunities. After shaking hands with an HCW who had manipulated a CRE-colonized patient for 20 seconds without adhering to CP, volunteers’ hands were contaminated with a CRE in 22% of cases. When culturing the hands of HCWs who had used an alcohol-based hand rub or had washed their hands, no colonization with CRE was detected.

During the baseline period, the prevalence of colonization by CRE at admission in the ICU was 17.6%. Daily admission and discharge rates are in Table 1. Because the ICU has a patient waiting list for admission, bed occupancy was considered to be 100%. The per-capita contact rate was 2.44 contacts per patient per HCW per day. The observed baseline compliance rate with HH was 38% and with CP was 66%. The calculated R_0 in the baseline period was 11.

The Model as a Basis for Intervention

The dynamics of CRE transmission and prevalence of colonized patients in the unit were simulated in different scenarios of HH compliance and CP compliance (Figures 2 and 3). On the basis of the simulations, we established a goal of 80% of compliance with CP and 60% of compliance with HH, projecting the maintenance of a prevalence of CRE colonized patients at approximately 20%, similar to the prevalence of patients admitted already colonized. The model was more

sensitive to contact rate and compliance with HH (Supplementary Material).

Evaluation of the Intervention

During the baseline period, the ICU had to be closed 3 times as a measure to stop the spread of CRE. The prevalence of CRE-colonized patients on these occasions exceeded 50%. Each time the unit was reopened, prevalence rates soared rapidly (Figure 4).

The goals for compliance with HH and CP were reached on the third week of the intervention period and were kept above target levels in all but weeks 6 and 8. Rates of HH compliance went from 38% in the baseline period to a median of 63% in the intervention period. Rates of compliance with CP went

from 66% in the baseline period to a median of 84% in the intervention period.

Simulations of the prevalence of CRE-colonized patients, considering the best and worst compliance rates with HH and CP rates observed in the intervention period, are depicted in Figure 5.

The prevalence of CRE-colonized patients remained between 10% and 45% during the entire intervention period (Figure 2). The median prevalence of colonized CRE patients went from 33% (excluding weeks of closed unit) in the baseline period to 21% in the intervention period. The median weekly R_n in the intervention period was 0.42 (range, 0–2.1). The unit has not been closed since the beginning of the intervention.

DISCUSSION

We developed a model to explain the transmission dynamics of CRE in an ICU. The model helped to establish specific goals in order to control the high prevalence rates and was able to predict the outcomes. By using well-defined targets, we were able to achieve the goals and to reduce CRE transmission within the unit. To our knowledge, this is the first study in infection control to measure most variables of a model in real life and to apply the model as a decision support tool for intervention.

We found that, using CP, the probability of colonizing the hands of HCW is 4.5 times smaller than when not using gown and gloves. Additionally, HH was 100% effective in our study and we were able to measure the probability of transmitting CRE to a third person after a contact with a colonized patient. As far as we know, our model is the first to measure all these probabilities and the first one to maintain colonized patients in the transmission chain even when they are under CP.

The use of specific goals for HH and CP together with the strategy of weekly audit and feedback succeeded in leading HCW toward better practices. Ivers et al¹³ demonstrated that

FIGURE 2. Predicted prevalence of patients colonized by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the intensive care unit with varying the rates of compliance with hand hygiene (HH). We considered a fixed rate of compliance with isolation precautions of 80%.

FIGURE 3. Estimated prevalence, after 60 days, of patients colonized with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in an intensive care unit, considering varying rates of compliance with hand hygiene and a fixed rate of compliance with contact precautions of 80%.

FIGURE 4. Observed weekly prevalence of patients colonized with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the intensive care unit during the baseline and intervention periods. Arrows show the periods during which the unit was closed to new admissions.

FIGURE 5. Estimated prevalence of patients colonized with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in an intensive care unit, considering the worst and the best compliance rates with hand hygiene and contact precautions directly observed during the intervention.

the strategy of audit and feedback is more effective when explicit targets are provided. The simulations were an important tool to determine the goals that could control the spread of CRE and clearly established feasible targets. On the basis of the simulations, we chose goals that were feasible but not ideal. We believe that most ICU settings are quite different from the one in our study but the model developed could be used in different settings by adjusting parameters for each specific epidemiologic situation, such as compliance with HH, compliance with CP, and prevalence of colonized patients on admission. In an ICU that does not perform surveillance

cultures, point prevalence and surveillance cultures on admission of a sample of patients would probably generate enough information to start a simulation and set specific goals.

In our ICU, as predicted by the model and as observed in real life, control of CRE transmission was extremely difficult and required very high rates of compliance with HH and CP. This was due to the high prevalence of patients already colonized on admission and the low discharge rate of colonized patients (3.5 times smaller than that of uncolonized patients). This difference was probably due to the fact that CRE-colonized patients tended to be more severely ill, with more comorbidities and more invasive devices.^{14,15}

The high prevalence of CRE-colonized patients on admission reflects the situation in most public hospitals in São Paulo, where CRE, mainly *Klebsiella pneumoniae*, are endemic. A predominant clone was introduced in several hospitals.¹⁶ Another study used mathematical models to predict the impact of interventions on vancomycin-resistant *Enterococcus* and found that the high influx of patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* and the prolonged duration of hospitalization of these colonized patients substantially increased the prevalence of such colonization.¹⁷

An effort to control multidrug resistance would be expected to have an overall impact on healthcare-acquired infections. We observed that there was no change in the incidence of healthcare-acquired infections in the ICU. However, the incidence of infections caused by multidrug-resistant pathogens and the incidence of catheter-related bloodstream infections acquired in the ICU decreased during the intervention. Additionally, the unit

succeeded in keeping the prevalence of CRE below 20% in the year following the intervention (data not shown).

Our study has limitations. Authors have advocated the use of stochasticity in healthcare-associated infection models because populations tend to be small and, consequently, transmission patterns tend to be subjected to the effect of chance.^{6,7} In our study, we chose to use a deterministic approach because our objective was to determine specific targets of HH and CP rates.

Patient population was considered homogeneous and contact rates were assumed to be the same for every patient. It is reasonable to think that more severely ill patients tend to have higher HCW-patient daily contact rates. Additionally, some patient characteristics could increase skin CRE colonization.¹⁸ These biases were partially reduced by the long periods of observation to measure contact rates and by the large sample of cultured hands. We found higher contact rates than in a previous study,⁵ which may be explained by our severely ill patients, large proportion of oncohematology patients, and high prevalence of invasive devices. The probability of transmission may have been overestimated because typing of CRE isolates from patients and HCW hands was not performed. However, it is reasonable to consider that the isolation of CRE from the hands of the HCW was secondary to handling the colonized patient. An additional limitation was not to evaluate the probability of transmission after contact with the environment and to consider it equal to the probability after contact with the patient. Finally, not aspiring to full compliance may have potential administrative, legal, and ethical implications. However, we decided on a pragmatic approach to the problem. We understand that admitting that 100% is not achievable makes us vulnerable but we chose goals that were feasible but not ideal. We used the simulations in order to establish a feasible goal that would best solve the problem.

In conclusion, the application of mathematical modeling to study healthcare-associated infections seems to be a valuable tool to explain transmission patterns and to establish specific intervention goals. The inclusion of patients under CP as a source of transmission appears to bring the modeling simulations closer to what is observed in practice.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Marjorie Shafferman for reviewing English grammar.

Financial support. None reported.

Potential conflicts of interest. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Address correspondence to Mirian F. DalBen, MD, Department of Infection Control of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rua Frei Caneca, 640/252-Vereda, São Paulo, Brazil 01307-000 (miriandalben@gmail.com).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

To view supplementary material for this article, please visit <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2016.168>

REFERENCES

1. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53:60–67.
2. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:10–14.
3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1–14.
4. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis* 2011;52:1138–1143.
5. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala GA, et al. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PLOS ONE* 2012;e41068.
6. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect* 1999;43:131–147.
7. van Kleef E, Robotham JV, Jit M, Deeny SR, Edmunds WJ. Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013;13:294–307.
8. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect* 2013;19: E190–E196.
9. Zimmerman FS, Assous MV, Bdoah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013;41:190–194.
10. Massad E, Coutinho FAB, Yang HM, de Carvalho HB, Mesquita F, Burattini MN. The basic reproduction ratio of HIV among intravenous-drug-users. *Math Biosci* 1994;23:227–247.
11. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization website. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf. Published 2009. Accessed December 29, 2015.
12. Larson EL, Strom MS, Evans CA. Analysis of three variables in sampling solutions used to assay bacteria of hands: type of solution, use of antiseptic neutralizers, and solution temperature. *J Clin Microbiol* 1980;12:355–360.
13. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;13:CD000259.
14. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky BS, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:809–817.
15. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35: 398–405.
16. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Fanti KSVN, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year

- epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013;108:113–115.
17. D'Agata 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;192:2004–2011.
18. Lin MY, Lolans K, Blom DW, et al. The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:440–442.