

# Bases evolutivas da Saúde Pública

Pensando intervenções

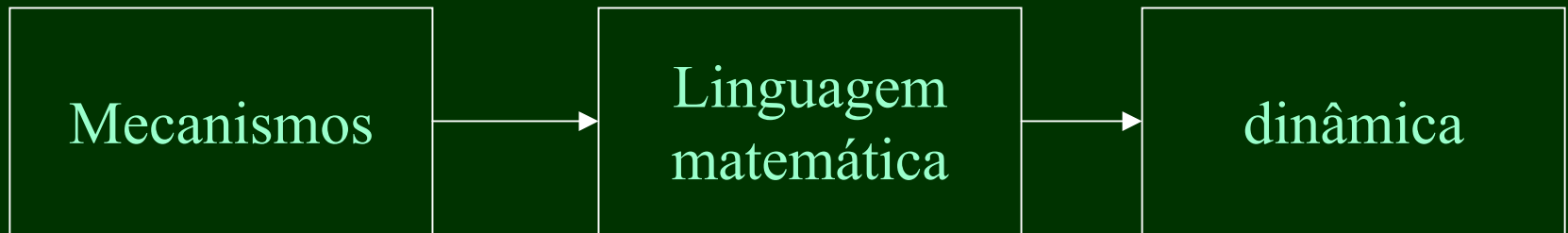
# Intervenções na presença de evolução:

Como otimizar o uso de métodos atuais de intervenção?

Prever as consequências de métodos atuais de intervenção?

- Análises de cenários
- Análises de risco
- Análises de custo-benefício

# Modelos mecanicistas



Condições iniciais  
+  
Regras de transição



trajetórias

# ABC da modelagem

- Assume
- Borrow
- Criticize

# Mecanismos:

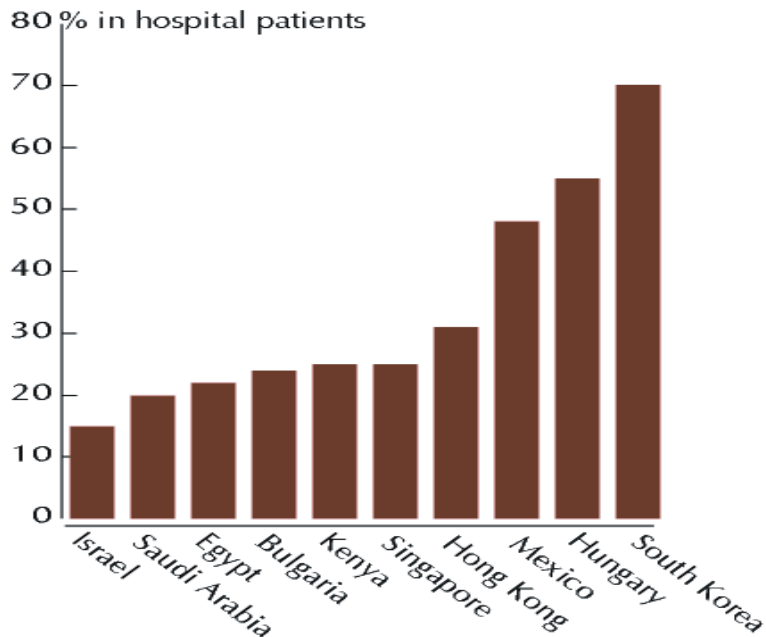
- Evolutivos (genéticos, seleção, deriva)
- Ecológicos (interação com o ambiente e com outros organismos, contexto espacial)
- Fisiológicos (adaptações fenotípicas do hospedeiro e parasita)

# Modelos matemáticos

- Modelos de genética de populações
- Modelos epidemiológicos
- Modelos de base individual

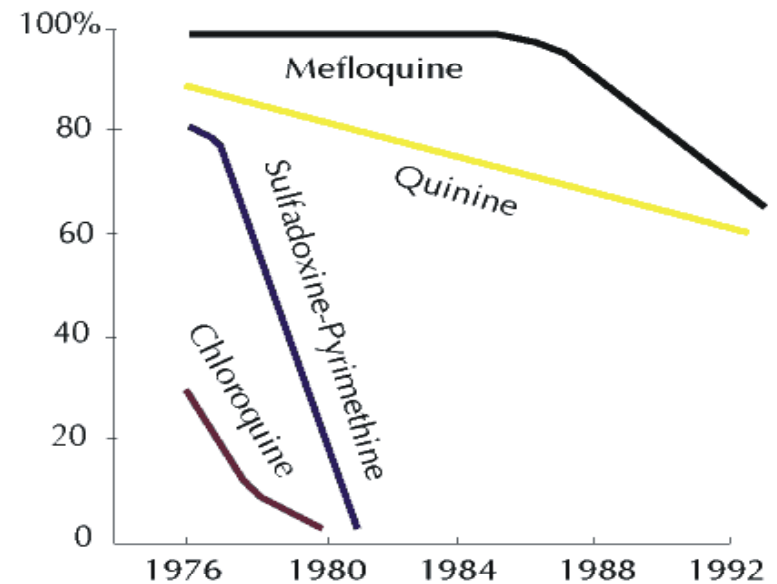
# Evolução da Resistência a antibióticos

## PENICILLIN-RESISTANT PNEUMOCOCCI IN THE 1990s



Source: Collected from published data

## DECLINING RESPONSE TO ANTIMALARIAL DRUGS



*The Southeast Journal of Tropical Medicine and Public Health, Mekong Malaria, Volume 30, Supplement 4, p 68, 1999*

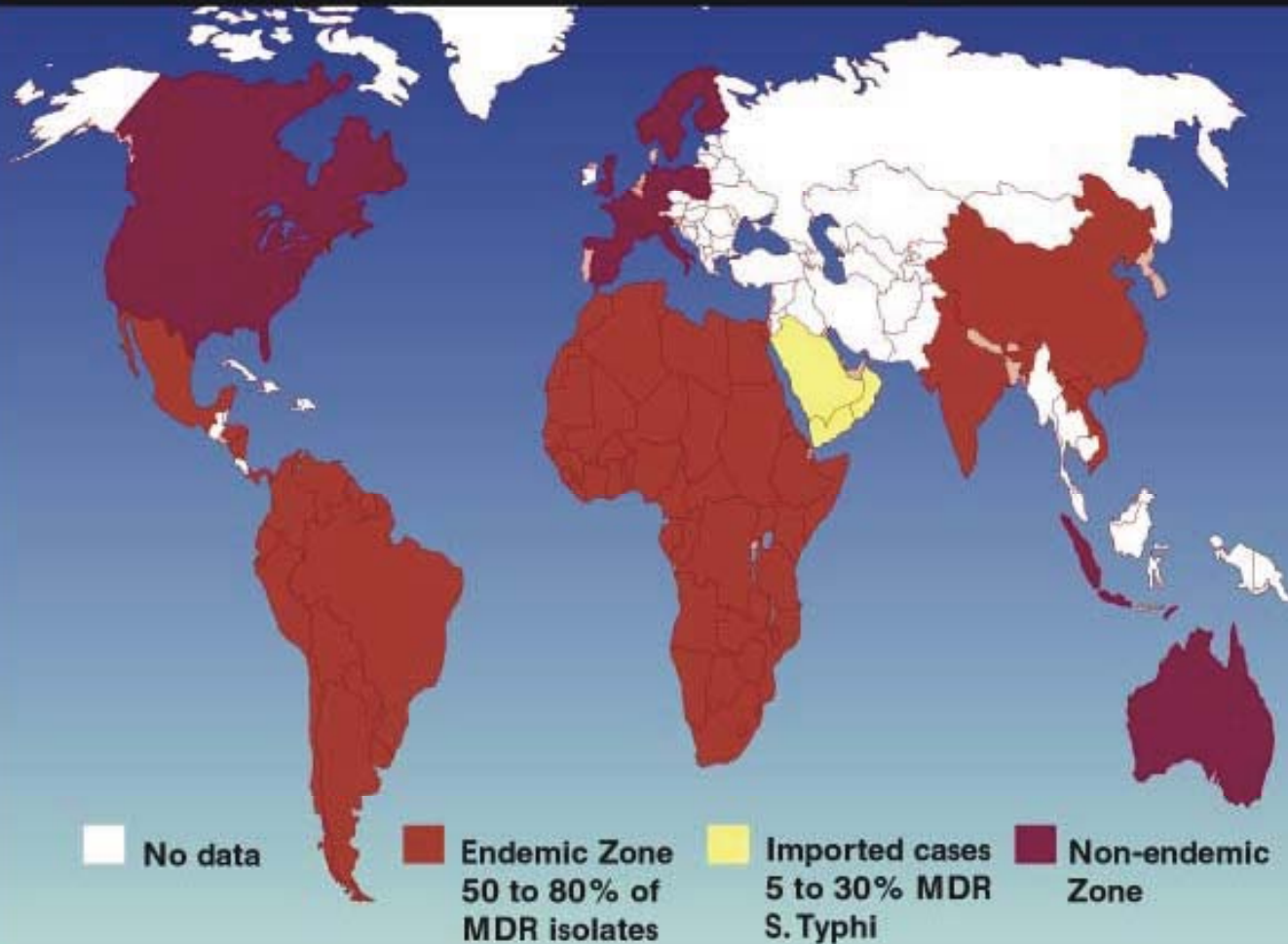
## SPREAD OF RESISTANT PNEUMOCOCCUS FIRST IDENTIFIED IN SPAIN



Source: K. Klugmann, South African Institute of Medical Research

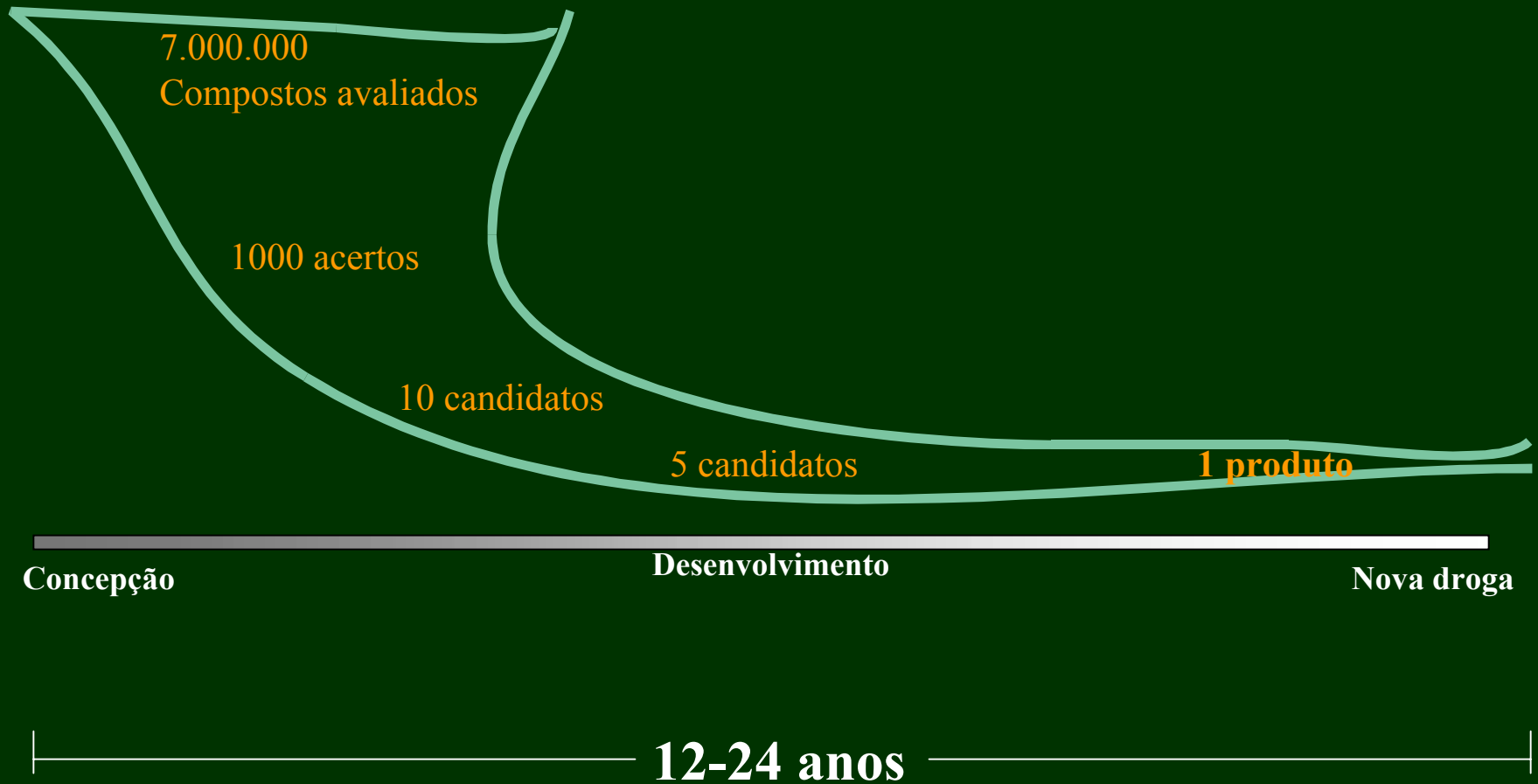


## MULTI-DRUG RESISTANT *Salmonella typhi*

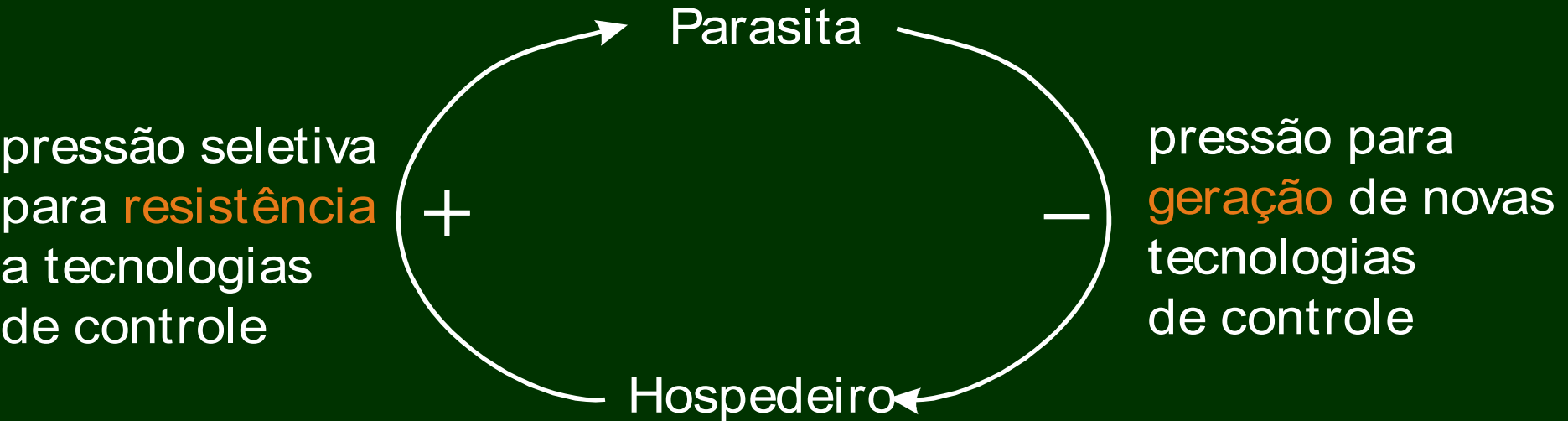


Source: World Health Organization/VRD

# Desenvolvimento de novas drogas



# Processo Evolutivo



## Questões:

- Quais as conseqüências que podemos esperar do uso de antibióticos?
- Que fatores propiciam o espalhamento de patógenos resistentes?
- Que estratégias podemos utilizar para otimizar a eficácia e o tempo de vida dos antibióticos?

# Estratégias de intervenção:

- Higiene hospitalar
- Uso de vacinas
- Controle ou redução no uso de antibióticos
- Ciclagem de antibióticos

# Çritério de política ótima:

- Maximize o tempo até espalhamento da resistência.
- Maximizar o número de curas
- Maximizar o número de infecções prevenidas

# O que acontecerá?

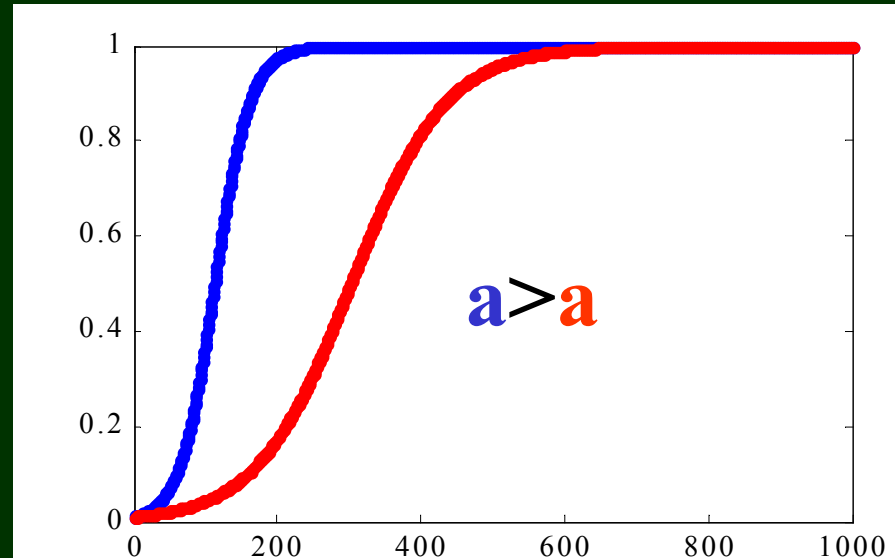
	Fitness	Frequência
Modelo: 1 locus, 2 alelos	R $1-s$	$p_t$
	S $1-a$	$q_t$

$s$  = custo da resistência

$a$  = proporção da comunidade recebendo tratamento

$$p_{t+1} = \frac{(1-s)p_t}{(1-s)p_t + (1-a)q_t}$$

$$q_{t+1} = \frac{(1-a)q_t}{(1-s)p_t + (1-a)q_t}$$



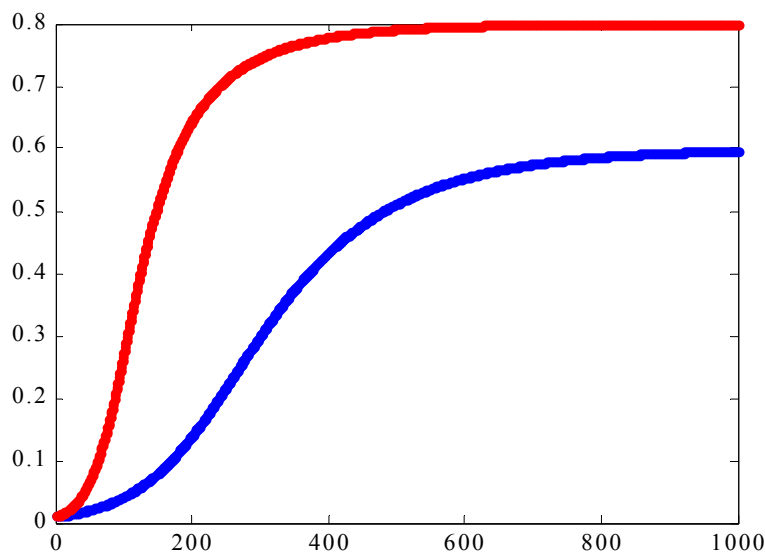
# O que podemos fazer?

Consumo proporcional à  
eficácia:

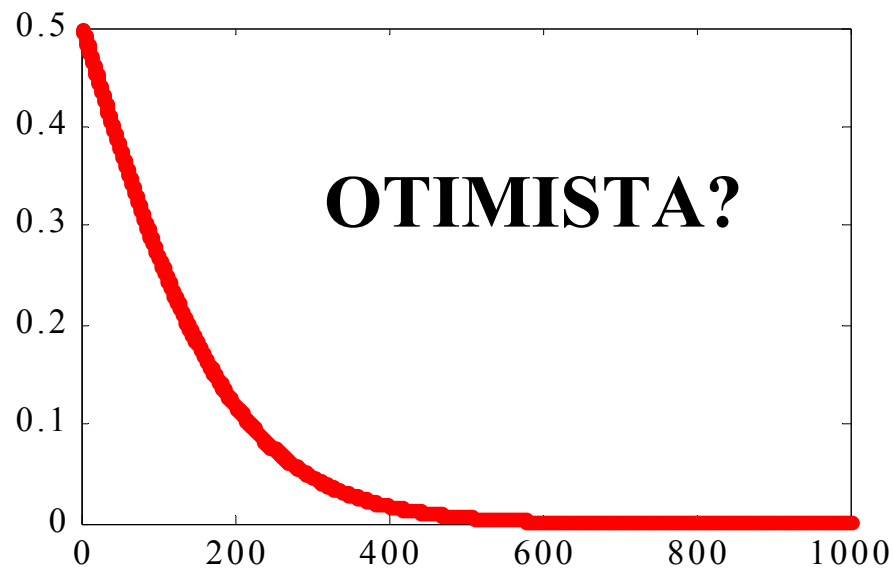
$$p_{t+1} = \frac{(1-s)p_t}{(1-s)p_t + (1-aq_t)q_t}$$

Consumo nulo:

$$a = 0$$

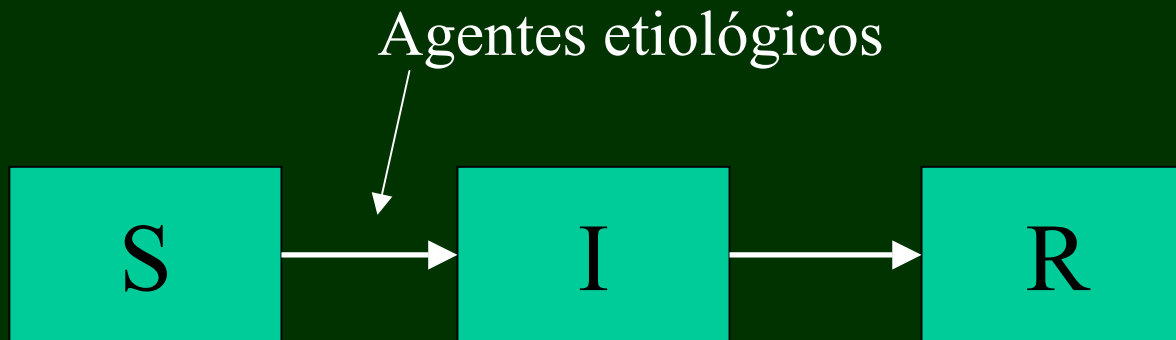


Coexistência



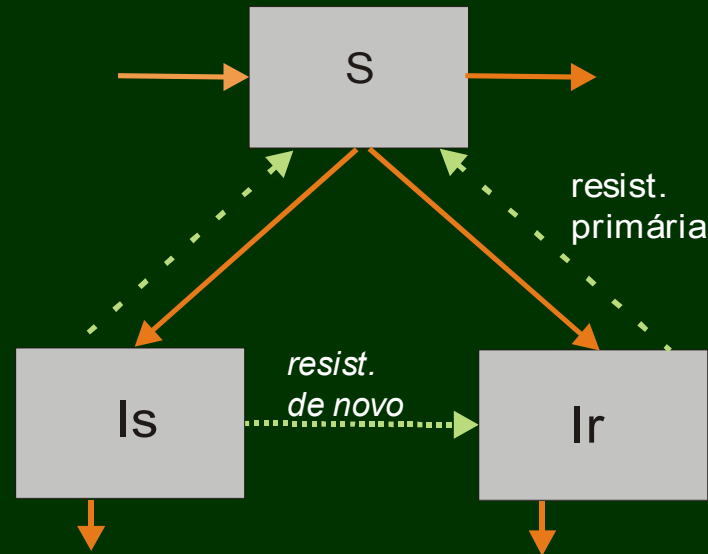
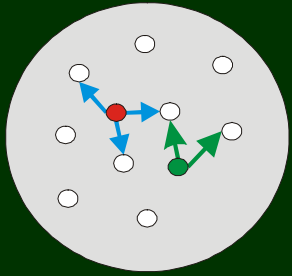
Extinção do fenótipo resistente

# Modelos epidemiológicos





# Qual a melhor estratégia de uso de um antibiótico?

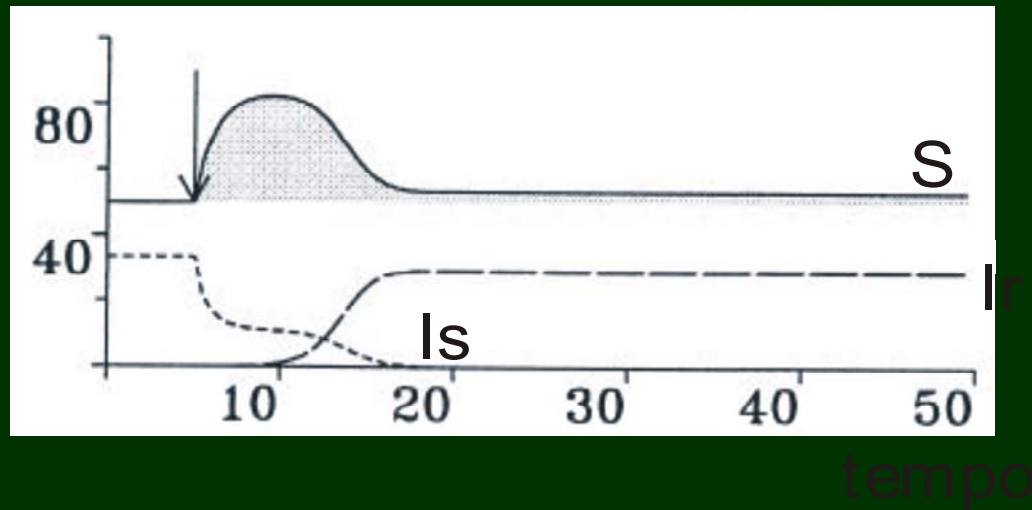


$$\frac{dx}{dt} = \lambda - mx - bYx + r_w y_w + r_r y_r + fh(1-s)y_w$$

$$\frac{dy_w}{dt} = (bx - c - r_w - fh)y_w$$

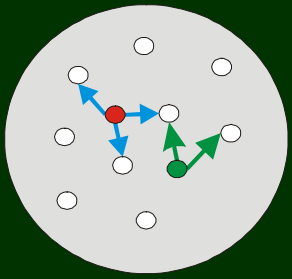
$$\frac{dy_r}{dt} = (bx - c - r_r)y_r + fhsy_r$$

# Dinâmica:

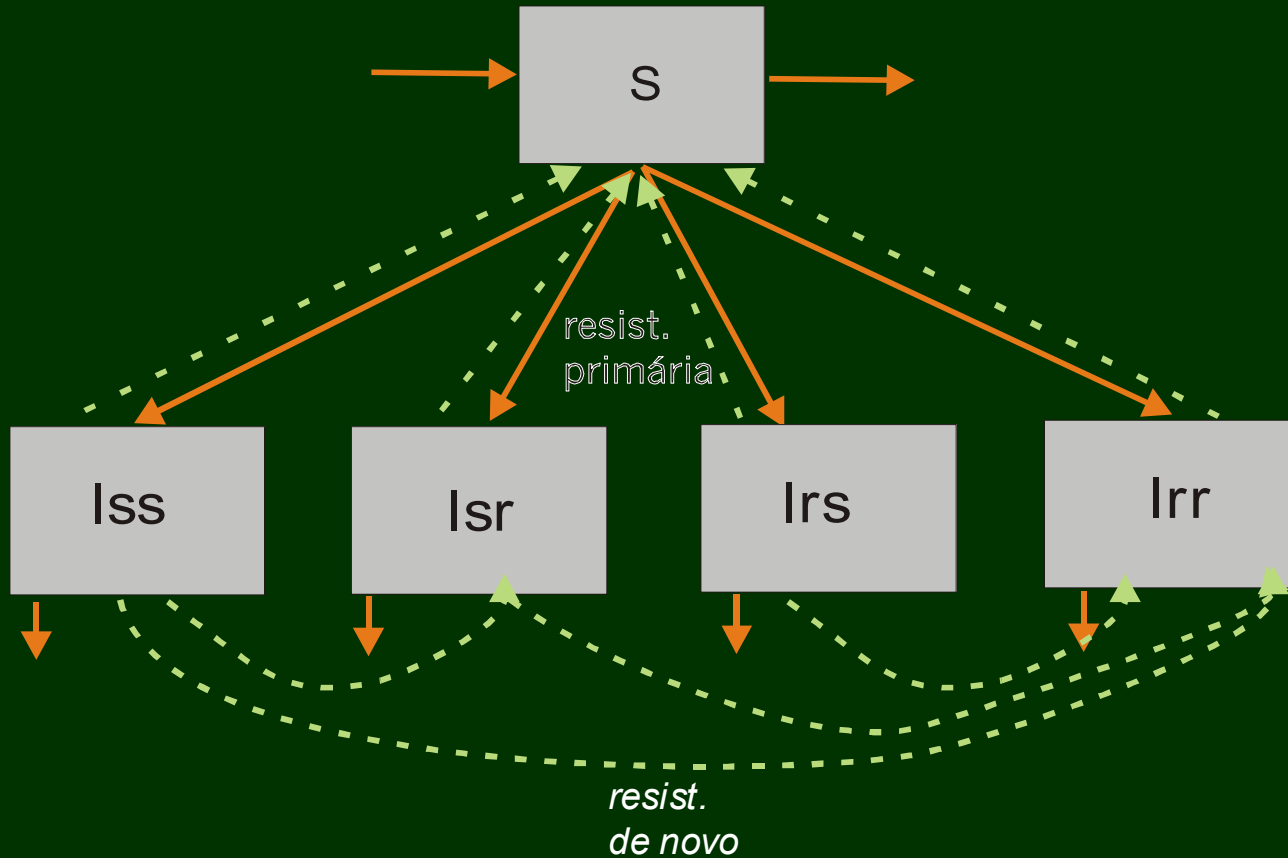


## Recomendação:

- Se  $c=0$ : otimização independente da taxa de tratamento
- Se  $c > 0$ : Tratar intensivamente o maior número de pessoas



# Qual a melhor estratégia de uso de vários antibióticos?



# Cenários

- Tipo de tratamento: ciclagem, 50:50, combinação
- Situação: epidêmica, resistência rara, sem duplo resistente

# Estratégias

# Ciclagem

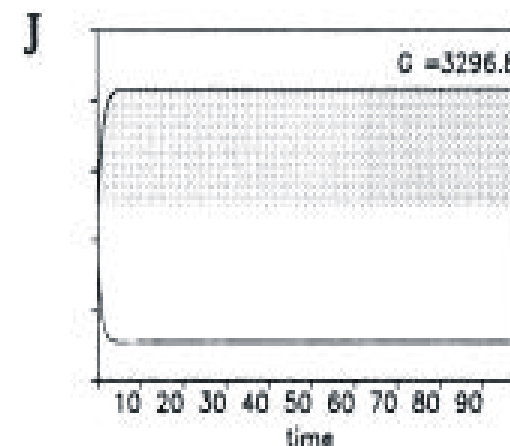
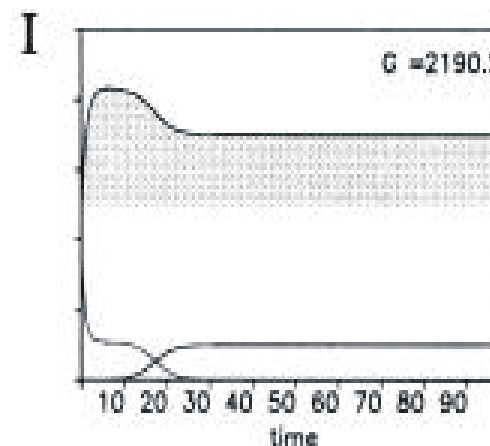
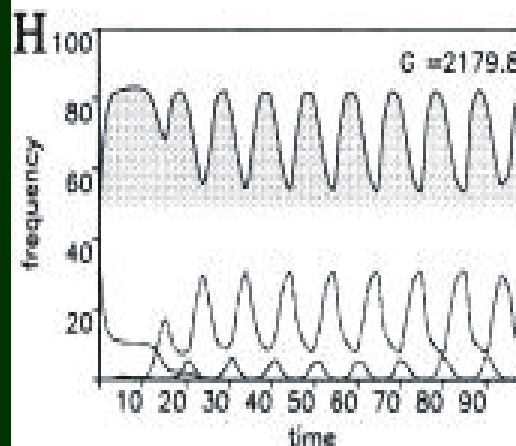
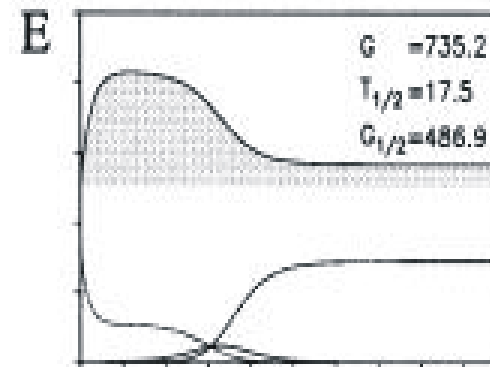
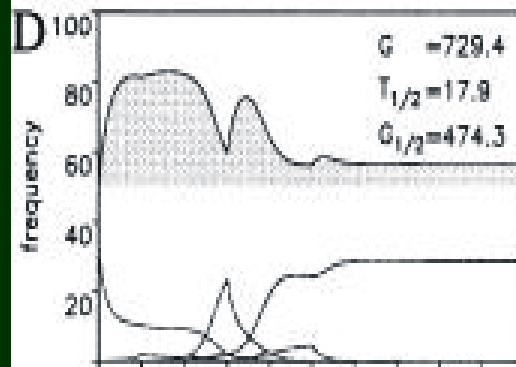
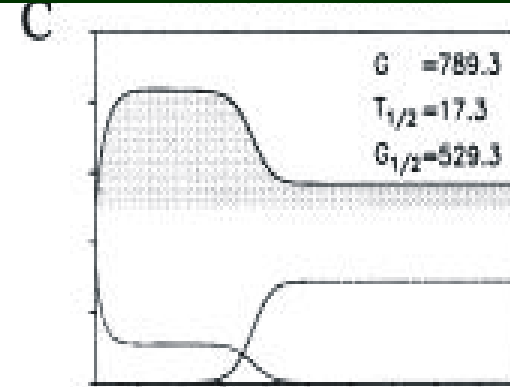
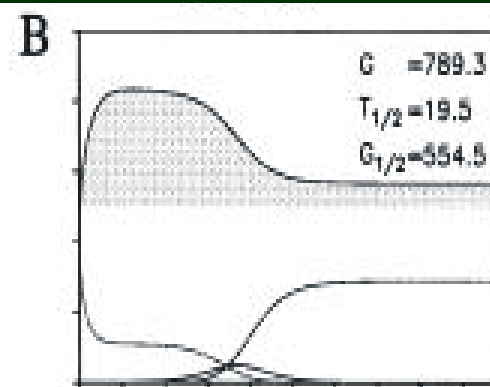
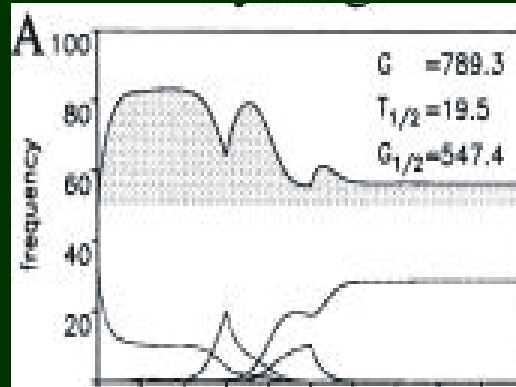
# 50-50

# Combinação

Se resistência  
for epidêmica

Se resistência  
for rara

Se não houver  
duplo  
resistente



# Evolução compensatória - redução do custo da resistência

Bactéria	Antibiótico	Resistência no mutante
<i>S. Typhimurium</i>	Streptomicina	Mantida
	Ácido Nalidixico	Mantida
	Rifampicina	Mantida
	Ácido Fusídico	Perdida
<i>S. Aureus</i>	Ácido Fusídico	Mantida/ Perdida
<i>E. coli</i>	Streptomicina	Mantida
	Rifampicina	Mantida
<i>M. tuberculosis</i>	Isoniazida	Mantida

# Por quê não reversão?

$S_r$  suscetível (reversão)  
 $R_c$  resistente compensado  
 $R$  resistente não compensado

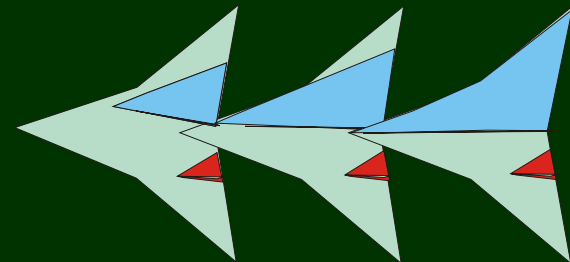
Fitness



Probabilidade

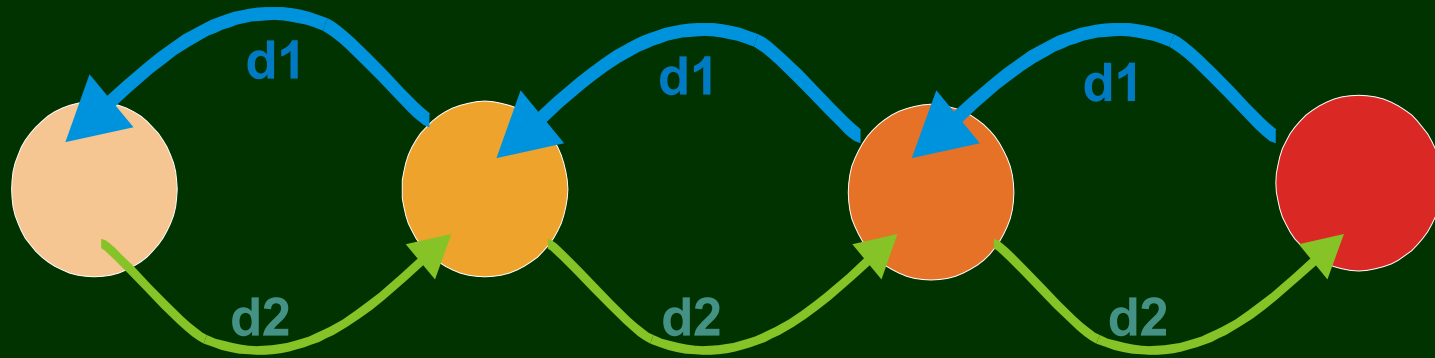


+ **Gargalo periódico**



= **dominância do fenótipo resistente compensado, mesmo na ausência de antibióticos**

# Modelo de mutação:



menor fitness

maior fitness

$$d1 > d2$$

mutação  
reduzora de  
fitness

mutação  
benéfica

$S_r$  suscetível (reversão)

$R_c$  resistente compensado

$R$  resistente não compensado



# Intra-Hospedeiro:

## Modelo de Mutação-Seleção

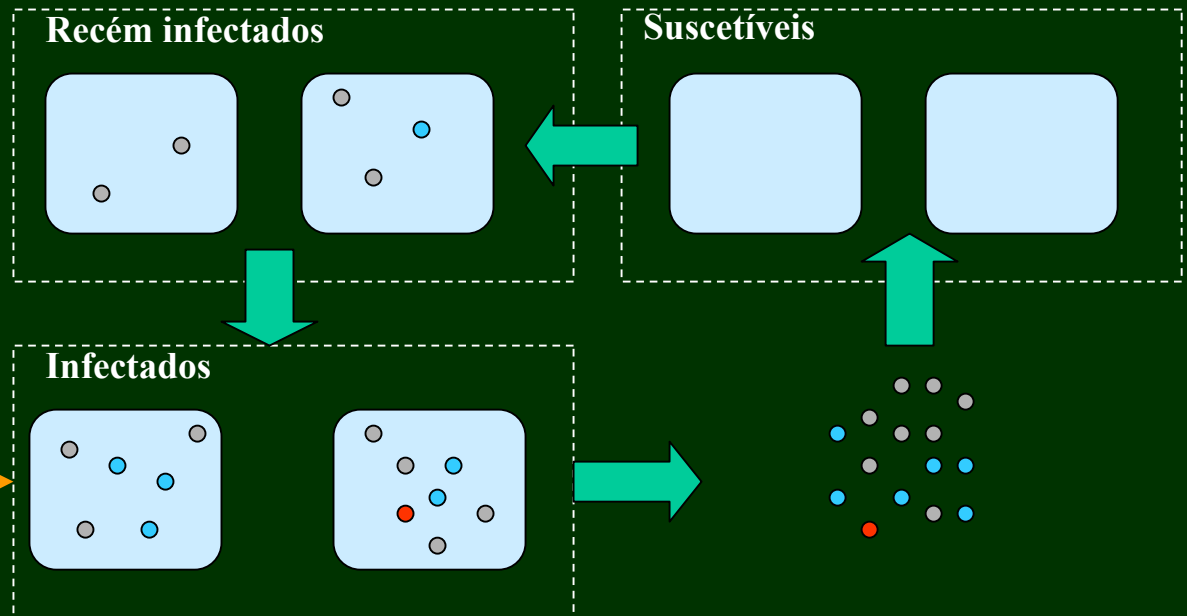
$$\begin{bmatrix} V1 \\ V2 \\ V3 \\ V4 \end{bmatrix}_{(t+1)} = \begin{bmatrix} 1-d2 & d1 & 0 & 0 \\ d2 & b & b1 & 0 \\ 0 & d2 & b & d1 \\ 0 & 0 & d2 & 1-d1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1+s & 1+s & 1+s & 1+s \\ 1+2s & 1+2s & 1+2s & 1+2s \\ 1+3s & 1+3s & 1+3s & 1+3s \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} V1 \\ V2 \\ V3 \\ V4 \end{bmatrix}_{(t)}$$

$$b=1-d1-d2$$

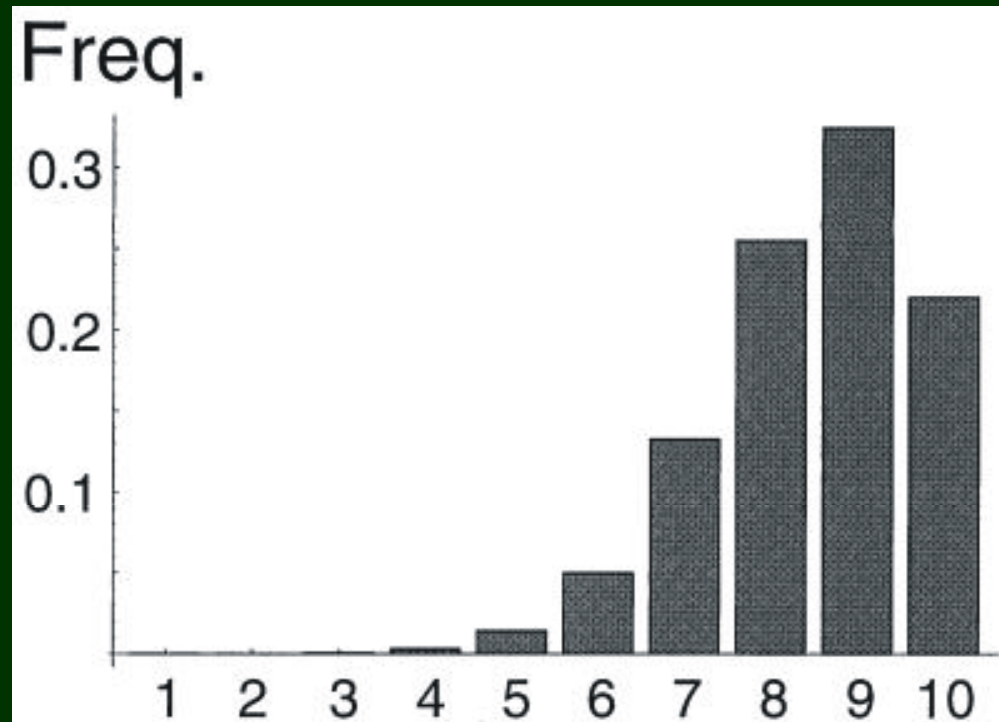
$d1$  mutação  
reduzora de  
fitness

$d2$  mutação  
benéfica

## Modelo de Transmissão entre hospedeiros



## Efeito do gargalo: redução do fitness



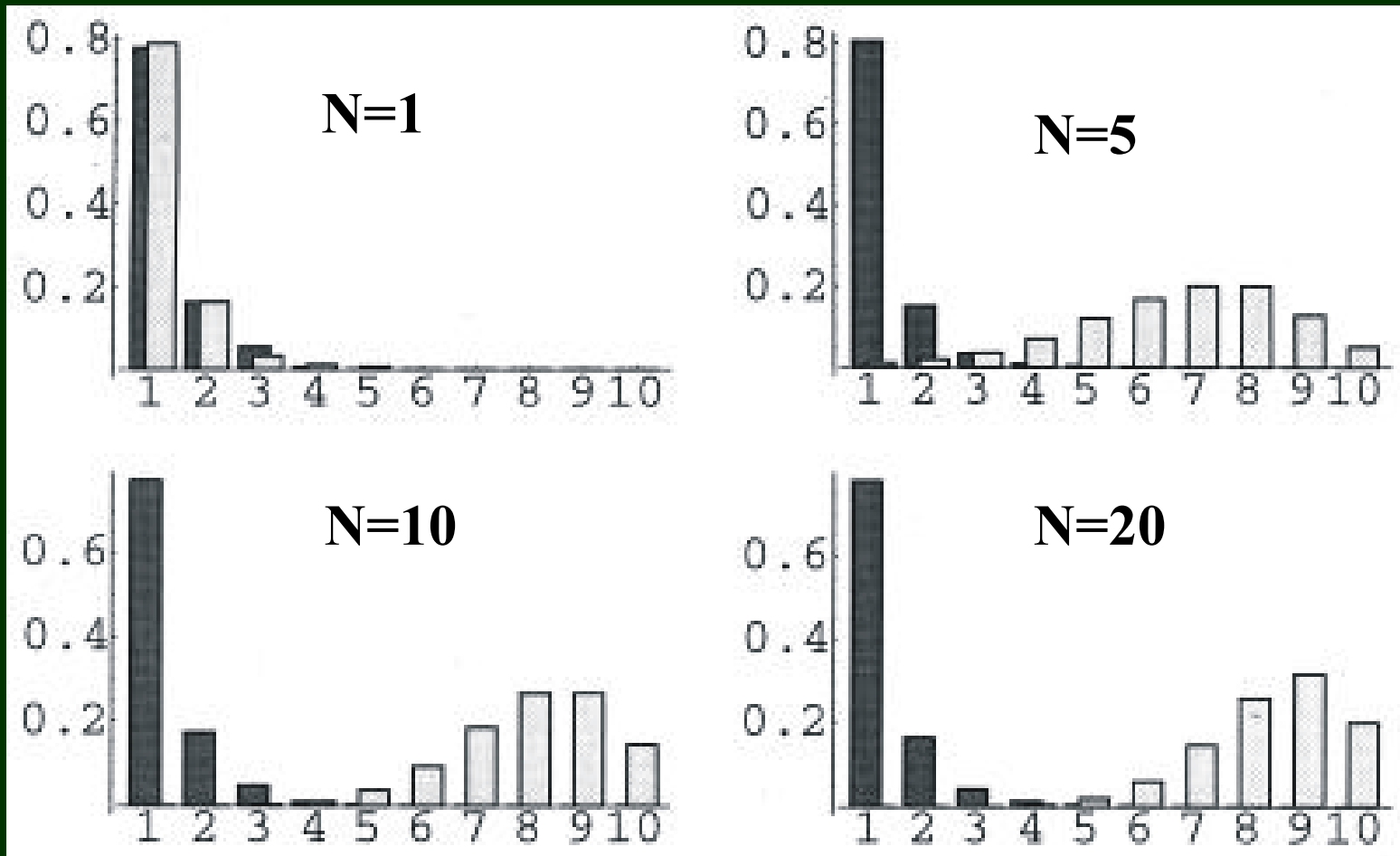
**FENÓTIPO**

**1 (menor fitness)**



**10 (maior fitness)**

## Transmissão horizontal



1 (menor fitness)



10 (maior fitness)

# O que os modelos dizem:

- Se o custo da resistência for baixo, mesmo pouco uso de antibióticos deve promover uma alta prevalência de resistentes.
- Aumento da complexidade do modelo tende a favorecer coexistência
- Quanto mais eficaz a droga, menor a chance de surgimento de resistência
- Terapia combinada tende a ser melhor.
- Se a prevalência de infecções for alta, podemos esperar uma taxa de perda muito baixa, mesmo se o uso do antibiótico for banido.

**Prevenir é melhor do que remediar**