ESTUDO DO COMPORTAMENTO DOS PARÂMETROS DE UM MODELO MATEMÁTICO APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR POR MEIO DE SIMULAÇÕES ESTOCÁSTICAS

Lara Morena Cardeal

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Março de 2021

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DOS PARÂMETROS DE UM MODELO MATEMÁTICO APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR POR MEIO DE SIMULAÇÕES ESTOCÁSTICAS

Lara Morena Cardeal

Orientador: Prof. Dr. **Rogério Antonio de Oliveira**

Coorientadora: Profª. Drª. **Daniela Renata Cantane**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU

São Paulo - Brasil

Março de 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cardeal, Lara Morena.
Estudo do comportamento dos parâmetros de um modelo matemático aplicado à infecção hospitalar por meio de simulações estocásticas / Lara Morena Cardeal. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Rogério Antonio de Oliveira
Coorientador: Daniela Renata Cantane
Capes: 90194000

1. Unidades de terapia intensiva. 2. infecção hospitalar. 3. Modelos matemáticos. 4. Probabilidade. 5. Equações diferenciais estocásticas. 6. Estimativa de parâmetros.

Palavras-chave: Contaminação em UTI; Distribuições de probabilidade; Modelo matemático.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LARA MORENA CARDEAL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 01 dias do mês de março do ano de 2021, às 14:30 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LARA MORENA CARDEAL, intitulada **Estudo do Comportamento dos parâmetros do Modelo Matemático Aplicado à Infecção Hospitalar por meio de Simulações Estocásticas**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Prof. Dr. ROGERIO ANTONIO DE OLIVEIRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. ANGELO ALIANO FILHO (Participação Virtual) do(a) Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Profa. Dra. MIRIAM HARUMI TSUNEMI (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP . Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final:_ _ _ APROVADA _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. ROGERIO ANTONIO DE OLIVEIRA

"A persistência é o caminho do êxito."

Charles Chaplin

Dedicatória

Dedico aos meus pais Antônio e Maria Aparecida, meus irmãos Júnior e Ana Luisa, aos meus tios Luiz Carlos e Fátima e meus avós Marli e Sebastião, por todo amor, carinho, suporte e compreensão em todos esses anos. Meu amor e admiração por vocês é eterno, amo vocês.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, por me amparar nos momentos difíceis, por me dar forças para superar as dificuldades e por toda proteção concedida a mim e minha família, possibilitando a realização desse trabalho de mestrado.

Em especial aos meus pais Antônio e Maria Aparecida, meus irmãos Júnior e Ana Luisa, meus tios Luiz Carlos e Fátima, minha avó Marli e avô Sebastião, vocês são meus maiores exemplos de vida, inspiração e motivação. Obrigado por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado, ajudando a realizar os meus sonhos.

Ao meus orientadores Prof. Dr. Rogério Antonio de Oliveira e Profª. Drª. Daniela Renata Cantane pela amizade, motivação, auxílio, dedicação e confiança.

Aos meus novos e solícitos amigos Antone, Bethina, Bete, Camila, Eduardo, Felipe Camargo, Felipe Teles, Gabriela, Gustavo, Juliana, Letícia, Lucas, Marta, Renato e Tiago pelos excelentes momentos que compartilhamos, ajudas, risadas e por nossas amizades.

Em especial aos meus amigos companheiros de longa data Janielly e Roniel, que me acompanharam e acreditaram nas minhas conquistas, mesmo em momentos ímpares, nunca permitindo que a palavra desistir se fizesse presente em meu caminho.

À banca examinadora deste trabalho, Prof. Dr. Rogério Antonio de Oliveira, Prof. Dr. Angelo Aliano Filho e Profª Drª Miriam Harumi Tsunemi pelo aceite do convite.

Ao departamento de Bioestatística da UNESP e ao programa de pós graduação em Biometria por disponibilizar um ambiente adequado para realização desse trabalho e a todos os professores que sempre estiveram disponíveis à conversas e ajudas.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Sumário

Página

RESUMO **viii**

ABSTRACT **x**

1 INTRODUÇÃO **1**

2 REVISÃO DE LITERATURA **4**

2.1 Infecções hospitalares 4

2.1.1 Histórico 5

2.1.2 Fatores e Grupos de Risco 9

2.2 Modelos Epidemiológicos 10

2.3 Modelos aplicados ao processo de transmissão de infecção hospitalar . . . 14

3 MODELO MATEMÁTICO APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR **17**

3.1 Número Reprodutivo Básico $\mathcal{R}_0$ 23

3.2 $\mathcal{R}_0$ referente ao modelo proposto por Doan et al. (2016). 23

4 METODOLOGIA **27**

4.1 Aplicação 29

5 RESULTADOS **31**

5.1 Análise de sensibilidade 33

5.2 Discussão 54

6 CONCLUSÕES **56**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **57**

APÊNDICE A **60**

APÊNDICE B **63**

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DOS PARÂMETROS DE UM MODELO MATEMÁTICO APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR POR MEIO DE SIMULAÇÕES ESTOCÁSTICAS

Autora: LARA MORENA CARDEAL
Orientador: Prof. Dr. ROGÉRIO ANTONIO DE OLIVEIRA
Coorientadora: Profª. Drª. DANIELA RENATA CANTANE

RESUMO

Infecções hospitalares são contraídas em unidades hospitalares. Os microrganismos do gênero *Acinetobacter spp.* são considerados patógenos que têm como alvo pacientes hospitalizados. As infecções causadas por esses microrganismos são tratadas com dificuldade devido à sua alta resistência aos antibióticos. Algumas medidas preventivas utilizadas no ambiente hospitalar são indispensáveis para conter surtos da infecção. Uma delas é a aplicação de modelos matemáticos à epidemiologia, que permite a compreensão da dinâmica de transmissão de doenças infecciosas e podem ser usados para auxiliar nas tomadas de decisões, mediante o estudo de algumas formas de controle da contaminação. Algumas pesquisas apontam dificuldades ao escolher os valores para os parâmetros de um modelo, devido as suas variações. Com o intuito de propor uma metodologia para análise dos parâmetros de modelos matemáticos epidemiológicos, realiza-se um estudo que permite incorporar algumas

medidas preventivas por meio de simulações estocásticas que visam melhor compreensão da dinâmica de transmissão dentro de uma unidade hospitalar. Dentre os principais fatores que auxiliam na proliferação ou redução da transmissão da bactéria estão: a higienização das mãos dos profissionais de saúde, limpeza do ambiente hospitalar e tratamento contra essas infecções. As distribuições de probabilidade Beta e Normal truncada apresentam os melhores resultados para os parâmetros estudados no modelo, que se adequam as características dos principais parâmetros.

Palavras chave: *Contaminação em UTI, Distribuições de probabilidade, Modelo Matemático.*

STUDY OF THE BEHAVIOR OF THE MATHEMATICAL MODEL METHODS APPLIED TO HOSPITAL INFECTION THROUGH STOCHASTIC SIMULATIONS

Author: LARA MORENA CARDEAL
Adviser: Prof. Dr. ROGÉRIO ANTONIO DE OLIVEIRA
Co-adviser: Profª. Drª. DANIELA RENATA CANTANE

ABSTRACT

Hospital infections are contracted in hospital units. The microorganisms of the genus Acinetobacter spp. are considered pathogens that target hospitalized patients. Infections caused by these microorganisms are treated with difficulty due to their high resistance to antibiotics. Some preventive measures used in the hospital environment are indispensable to contain infection outbreaks. One of them is the application of mathematical models to epidemiology, which allows the understanding of the dynamics of transmission of infectious diseases and can be used to assist in decision-making, by studying some forms of contamination control. Some research points out difficulties in choosing the values for the parameters of a model, due to their variations. In order to propose a methodology for the analysis of the parameters of epidemiological mathematical models, a study is carried out that allows some preventive measures to be incorporated through stochastic simulations that aim to

better understand the transmission dynamics within a hospital unit. Among the main factors that help in the proliferation or reduction of the transmission of the bacterium are: the hygiene of the hands of health professionals, cleaning the hospital environment and treatment against these infections. The Beta and truncated Normal probability distributions show the best results for the parameters studied in the model, which fit the characteristics of the main parameters.

Keywords: *Contamination in ICU, Mathematical Model, Probability distributions.*

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Hospitalares (IH) são todas as infecções adquiridas dentro de uma unidade hospitalar que podem se manifestar durante a internação do enfermo ou após a alta médica, sempre que relacionadas a internação ou a procedimentos neste meio.

A Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) é uma parte do setor de saúde chamado Centro de Tratamento Intensivo (CTI) onde os profissionais da saúde monitoram pacientes graves, que necessitam de acompanhamento para manter suas funções vitais. Porém, a permanência dos pacientes por um longo período de internação faz com que o ambiente seja considerado uma região crítica nos hospitais, devido ès possível exposição aos microrganismos causadores de infecções.

As IH podem ser provocadas por bactérias do gênero *Acinetobacter spp.* que possuem grande resistência a antibióticos, tornando assim mais complexa a recuperação desses pacientes considerando apenas as medidas de controle conhecidas. Caso essas bactŕias não sejam identificadas no do paciente, podem evoluir para infecções generalizadas conhecidas também por sepse. A transmissão desses microrganismos podem ser reduzidas com uso de algumas formas de prevenção como, por exemplo, o ato de lavar as mãos é capaz de reduzir significativamente a taxa de contaminação assim como a limpeza do ambiente.

A resistência bacteriana aos antibióticos dificulta a recuperação dos pacientes devido à perda da eficácia dessas medicações. Partindo do pressuposto que o uso do antibiótico é uma medida de controle de infecção, e que ao mesmo tempo, não é totalmente eficiente contra tais microrganismos resistentes, as medidas preventivas tornam-se mais eficazes por dificultar as transmissões desses microrganismos. Além da higienização das mãos dos profissionais da saúde e a limpeza do ambiente onde os

pacientes permanecem internados, considera-se como medida preventiva a orientação aos visitantes sobre o funcionamento do local em que os enfermos são tratados, a utilização correta do equipamento de proteção individual e ter no mínimo, um médico para dez leitos em cada turno na UTI.

O Instituto Latino-Americano mostra que, em algumas regiões brasileiras, a taxa de mortalidade por essa contaminação pode chegar a 70% (Lopes et al., 2020). Atualmente, afirma-se que a sepse é a principal causa de mortes nas UTIs, atingindo um valor maior de vítimas, quando comparado ao infarto do miocárdio seguida por alguns tipos de cânceres (Lopes et al., 2020).

Pode-se analisar a ocorrência de três possíveis cenários relacionados ao problema: cenário ótimo (considerando todas as formas de controle no combate às infecções bacterianas), cenário ruim (considera a negligência dos profissionais envolvidos no contato com os pacientes, desconsiderando qualquer forma de prevenção) e cenário real (considera todas as medidas vigentes nos centros de saúde).

Nesta perspectiva, o principal objetivo deste trabalho é identificar e analisar os valores de alguns parâmetros de um modelo matemático que influenciam no número de casos de pacientes contaminados em uma unidade hospitalar, considerando algumas formas de controle e prevenção em cenários desfavoráveis, por meio de simulações estocásticas.

Devido ao avanço dos *softwares*, alguns estudos utilizam modelos matemáticos que auxiliam na compreensão da dinâmica da transmissão de doenças infecciosas. Esta análise observa a dinâmica desses microrganismos oportunistas permitindo estudar outros meios de prevenção e controle mais eficientes conforme o cenário simulado.

Este trabalho está organizado da seguinte forma: No Capítulo 2 é exibido a revisão de literatura para o desenvolver do trabalho, em que são apresentadas definições, prevenções e histórico sobre as IH, existentes na literatura até o momento como também os modelos matemáticos epidemiológicos e métodos numéricos. O modelo matemático aplicado no estudo da transmissão das IH a ser estudado é apresentado no Capítulo 3. O estudo do comportamento dos parâmetros do modelo

matemático será realizado por meio de simulações estocásticas, conforme descrições apresentadas no Capítulo 4 e os resultados obtidos nas simulações estão abordados no Capítulo 5. Finalizando o trabalho, as conclusões dos resultados obtidos e as perspectivas de futuras pesquisas estão apresentadas do Capítulo 6.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo apresentam-se conceitos básicos sobre as infecções hospitalares, modelos epidemiológicos, métodos numéricos para resolução de equações diferenciais ordinárias e alguns modelos aplicados ao processo de transmissão de infecção hospitalar.

2.1 Infecções hospitalares

De acordo com o manual de procedimentos e condutas para a prevenção das Infecções Relacionadas à Saúde (Cruz et al., 2017), as infecções hospitalares são aquelas contraídas na internação do paciente, que podem manifestar-se durante a internação ou após sua alta médica, sempre relacionado a um procedimento hospitalar. Geralmente, são infecções causadas por um desequilíbrio da relação existente entre a microbiota humana e os mecanismos de defesa do paciente, causado por procedimentos invasivos, à própria disfunção do organismo do paciente e a alteração da população microbiana, causada geralmente pelo uso de antibióticos.

Duas importantes observações apontadas em diversos trabalhos referentes a casos de IHs são:

- As infecções se manifestam como complicações no quadro clínico de pacientes com doenças graves, provavelmente adquiridas nas realizações de procedimentos invasivos ou imunossupressores aos quais o paciente foi submetido, de forma correta ou não;

- O período de hospitalização também deve ser observado, quanto maior for o tempo de exposição maiores serão as chances de contrair alguma infecção em

ambiente hospitalar (Maciel & Cândido, 2013; Oliveira & Maruyama, 2008; Fontana, 2006; Andrade & Angerami, 1999; Pereira et al., 2005).

Estudos fundamentados em Pereira et al. (2005) apontam que, uma menor fração das pessoas expostas a um microrganismo com potencial patogênico desenvolve infecção, principalmente quando consideramos a microbiota residente nos tecidos humanos. As doenças infecciosas dependem tanto da resposta do hospedeiro quanto das características específicas dos microrganismos. Sabe-se que o paciente é o principal elo da cadeia epidemiológica, por conter os principais microrganismos que invariavelmente causam os processos infecciosos. A doença de base colabora na ocorrência das IH por afetar os mecanismos de defesa do paciente, assim como o uso de alguns medicamentos e a idade avançada dos pacientes.

2.1.1 Histórico

Desde o surgimento das instituições que oferecem atendimento aos enfermos, conhecidas atualmente como hospitais, foram realizadas observações e estudos que vem contribuindo para melhorias das condições do espaço físico hospitalar como também no atendimento aos pacientes.

Os primeiros hospitais datados aproximadamente do ano 330 a.C., no Império Romano, já apresentavam infecções relacionadas com doenças epidêmicas, às más condições de higiene, e à falta de saneamento básico em que vivia a população da época. Com o passar dos anos, as pessoas que adoeciam eram isoladas em locais escuros, úmidos e com pouca ou nenhuma iluminação natural, sem cuidados higiênicos e sem alimentação. Assim, o hospital era mais que um local de cuidados e cura, era uma fonte de doenças e de morte (Andrade & Angerami, 1999; Oliveira & Maruyama, 2008).

A assistência nos hospitais eram realizadas, em sua maioria, por mulheres sem qualquer tipo de qualificação ou remuneração. Com uma visão mais social, os hospitais eram construídos próximos às catedrais para darem assistência aos pobres, inválidos, peregrinos e doentes. As famílias com melhores condições financeiras não utilizavam os hospitais, realizando os cuidados e a assistência aos enfermos no próprio

domicílio (Oliveira & Maruyama, 2008).

Durante a Idade Média, iniciou-se a suspeita de que algo poderia transmitir a doença de um indivíduo para outro. Destacou-se que os sanatórios para indivíduos com lepra, facilitariam a transmissão de doenças, situando a origem das infecções hospitalares nesse período (Andrade & Angerami, 1999). Enquanto no século XVI, o médico italiano Girolamo Francastorius descreveu as doenças epidêmicas e fez referência ao contágio das mesmas, declarando a disseminação das doenças devido aos microrganismos que podiam ser transmitidos entre indivíduos (Fontana, 2006).

Em 1546, Francastorius defendeu a teoria de que algumas doenças se transmitem por meio de partículas, nomeadas por ele como *seminária prima*, e as mesmas transitavam de um corpo para outro através de contato direto, objetos ou vestimentas. O mecanismo de transmissão das doenças infecciosas são descritos de três formas: contato direto (caracterizado pelo contato com indivíduos contaminados), indireto (caracterizado pelo contado com roupas ou objetos contaminados e também por transmissão à distância) e sem contato (como a transmissão da peste bunônica e varíola)-(Fontana, 2006).

Os hospitais deixaram de ser vistos como um local para assistência aos pobres que estavam morrendo no século XVIII. Verificou-se que as pessoas doentes assistidas nos hospitais desenvolviam outras doenças, pelo fato de estarem hospitalizadas (Oliveira & Maruyama, 2008). Visando evitar a propagação de doenças, os enfermos eram confinados nos hospitais buscando um diagnóstico, porém sem as devidas condições de higiene, os pacientes eram alocados em camas coletivas, com isto a dispersão de microrganismos de um indivíduo para outro era automática (Fontana, 2006).

Com alterações ocorridas no século XVIII, iniciaram-se as práticas de controle da transmissão de doenças, mudando a concepção do hospital. Uma das contribuições durante o século, que possibilitou o controle da transmissão da varíola, foi a descoberta da vacina por Jenner (1762). Registros apontam que Ali Maow Maalin, cozinheiro de um hospital localizado em Merca, Somália, foi a última pessoa infectada por varíola de ocorrência natural em outubro de 1977.

O século XIX foi marcado por descobertas revolucionárias sobre microbiologia, sendo de extrema importância para a prevenção das infecções hospitalares. No ano de 1830, o inglês Young Simpson observou que a taxa de letalidade dos amputados, internados em ambiente hospitalar era 4 vezes maior se comparado aos pacientes que recebiam cuidados médicos em suas residências. Os riscos devido à assistência médica na época eram conhecidos como hospitalismo (Fontana, 2006).

Em 1843, o médico americano Oliver Wendel Holmes, ganhou reconhecimento pela descoberta da transmissão da febre puerperal, através das mãos de médicos e parteiras. Em 1847, o médico húngaro Ignaz Philipp Semmelweis tornou compulsória a lavagem das mãos com água clorada, para todos os médicos, estudantes de medicina e enfermeiros, reduzindo assim a taxa de mortalidade materna por febre puerperal de 12,2% para 2,4% no primeiro mês de intervenção (Maciel & Cândido, 2013).

Joseph Lister, médico cirurgião e pesquisador britânico, em 1860 demonstra técnicas para manter as incisões cirúrgicas livres de contaminação por microrganismos. Em seus experimentos, Lister pulverizava o ar da sala cirúrgica com ácido fênico e esterilizava os instrumentos cirúrgicos com ácido carbólico, obtendo sucesso ao observar índices menores de infecções. Anos depois, foi demonstrado que a esterilização térmica é mais eficiente (Fontana, 2006).

Demais contribuições importantes durante o século XIX, trouxeram inovações no campo da infectologia como a gonorreia, os bacilos da lepra, streptococo, estafilococo, tifo, cólera, tétano, coli, gripe, gangrena gasosa, os micróbios causadores da tuberculose e meningite, entre outras (Fontana, 2006).

Uma referência feminina na história das prevenções das infecções hospitalares é a participação da enfermeira Florence Nightingale, que em 1863 descreveu procedimentos de cuidados relacionados aos pacientes e ao ambiente, visando diminuir os riscos da infecção hospitalar. Em 1854, Florence junto a outras enfermeiras foram designadas para o hospital de base de Scutari, Turquia. Durante conflitos derivados da guerra da Crimeia, o hospital chegava a ter de 3000 a 4000 doentes e feridos de guerra. Como o hospital apresentava péssimas condições de higiene, a taxa

de mortalidade era de 43%. Florence ao abrir as lavanderias, as cozinhas e melhorando as condições sanitárias do local, reorganizou as rondas noturnas, reduzindo a taxa de mortalidade para 2% (Fontana, 2006; Lopes et al., 2010).

Já no início do século XX, mais especificamento em 1928, Alexander Fleming observou que o fungo *Pinicillium notatun* inibia o crescimento de algumas bactérias, descobrindo assim a Penicilina, antibiótico do grupo betalactâmicos usada nos tratamentos de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e algumas Gram-negativas. Em 1939, o médico alemão Gerhard Domagk recebeu o Prêmio Nobel de Medicina ao descobrir que as sulfonamidas eram eficazes contra infecções bacterianas, efetivando a partir dessas descobertas a expansão dos antibióticos nos tratamentos de infecções (Maciel & Cândido, 2013).

Com o conceito de infecções adquiridas no hospital, foi possível implementar métodos de controle e a prevenção das mesmas. Essas práticas valorizam fatores relacionados a condição do ambiente, à higiene e ao processamento dos artigos médicos.

No Brasil, durante as últimas décadas do século XIX, os índices de infecções verificadas em pacientes submetidos a processos invasivos chegavam a 90% devido à falta de regras básicas de higiene, e isolamento dos pacientes com tais doenças infecciosas (Oliveira & Maruyama, 2008).

Os primeiros relatos no país, referentes à infecção hospitalar, surgiram na década de 50. As primeiras referências ao controle da contaminação surgiram na segunda metade da década, quando iniciaram questionamentos sobre as práticas relativas dos procedimentos invasivos como também sobre o ambiente, e o aparecimento de microrganismos resistentes pelo uso indiscriminado dos antibióticos.

No final da década de 60 e inicio da década de 70, surgiram as primeiras Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em alguns hospitais, públicos e privados. No Brasil, a primeira intervenção governamental referente ao controle de infecções aconteceu com a emissão da Portaria nº 196 de 24 de outubro de 1983, do Ministério da Saúde, a qual determina que todos os hospitais do país devem manter a CCIH, independente da natureza da entidade mantenedora (Andrade & Angerami, 1999).

Com a necessidade de centralizar as ações de normatização de alimentos, medicamentos, produtos e serviços de interesse da saúde, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999. Posteriormente a ANVISA desenvolveu um Sistema de Informações, para o controle de infecção em serviços da saúde o Serviço Nacional de Controle de Infecções (SINAIS), com o intuito de oferecer aos hospitais brasileiros uma ferramenta para aprimorar as ações de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde. Por meio destas e demais ações, o Estado busca fiscalizar e padronizar as práticas de controle de infecção hospitalar, visando garantir o acesso ao serviço de saúde de qualidade à população (Oliveira & Maruyama, 2008).

2.1.2 Fatores e Grupos de Risco

Alguns estudos sobre a ocorrência de doenças infecciosas apontam que pacientes com idade igual ou superior a 60 anos são os mais suscetíveis ao processo infeccioso, quando comparado a indivíduos nas mesmas condições de saúde e com idade inferior, aumentando assim o índice de mortalidade dos mesmos (Maciel & Cândido, 2013).

O paciente submetido a procedimentos invasivos e ao uso de antimicrobianos, tem sua microbiota alterada, permanecendo colonizado por microrganismos resistentes aos antimicrobianos administrados. Considerando que as defesas contra infecções do paciente estão comprometidas, independente da faixa etária, o mesmo é mais vulnerável e suscetível às infecções adquiridas dentro do ambiente hospitalar, quando comparado aos pacientes com o mecanismo de defesa preservado (Santos, 2004).

Quanto aos fatores de risco às infecções hospitalares, dividem-se em duas classificações: intrínseco e extrínseco. Os riscos intrínsecos abrangem características relacionadas ao paciente, ou seja, à gravidade da doença de base, condição nutricional do paciente, idade, uso de drogas imunossupressoras, entre outras. Os riscos extrínsecos estão relacionados ao ambiente inanimado como superfícies e equipamentos, procedimentos invasivos e qualidade do cuidado dos profissionais da saúde com

o paciente (Andrade & Angerami, 1999).

Uma das ferramentas interessantes e indispensáveis que podemos usufruir, para compreender a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas, é a construção e a simulação da realidade por meio de um modelo matemático.

2.2 Modelos Epidemiológicos

A ocorrência excessiva de casos de uma doença que se propaga rapidamente num curto período de tempo e em um determinado local, ou comunidade, é denominado epidemia. Ao longo do tempo podemos destacar surtos de doenças como cólera, gripe espanhola e hanseníase que causaram grandes impactos históricos e sociais. Durante a secunda década deste século, a doença infecciosa que possui altos índices de transmissão, causada pelo vírus SARS-CoV2, conhecida por COVID-19, já disseminou de forma pandêmica com um total de 171.015.953 casos confirmados e 3.681.904 mortes no mundo de acordo com OPA (2021).

Alguns estudos para compreender as características, formas de transmissão e controle dessas doenças foram iniciados, e uma das ferramentas que foram amplamente utilizadas em tais estudos foi a modelagem matemática. Esta modelagem descreve uma aproximação de situações reais por meio de modelos matemáticos, permitindo uma análise detalhada dos resultados obtidos, visando aplicá-los posteriormente, assim é possível obter informações relevantes sobre determinadas doenças, com métodos eficientes para prevenção e controle (Montesinos-López & Hernández-Suárez, 2007).

Nos modelos matemáticos epidemiológicos padrões, a população é dividida em compartimentos, nos quais são representadas características distintas da população se encontra, de acordo com o desenvolvimento da doença (dos Santos & de Souza, 2012; Montesinos-López & Hernández-Suárez, 2007). Os compartimentos são disjuntos, não sendo possível um membro da população pertencer a dois compartimentos e a soma total entre eles resulta na população total. Os compartimentos podem ser classificados como:

- Suscetíveis (S): Indivíuos não imunes a um determinado agente patógeno, po-

dendo ser infectados;

- Infectados (I): Indivíduos que contraíram o agente patógeno e desenvolveram a doença, podendo transmití-lo aos indivíduos suscetíveis;

- Recuperados/ Removidos (R): Indivíduos com imunidade temporária ou permanente ao agente patógeno e indivíduos retirados da relação suscetível-infectado a partir da recuperação, isolamento ou morte.

Dentre os modelos matemáticos mais usados em epidemiologia, os mais simples são: *SI*, *SIS* e *SIR*. Para escolher qual modelo melhor representa a dinâmica de transmissão de uma doença é necessário conhecer as caraterísticas da mesma.

O modelo *SI* (Suscetível-Infectado) é usado para descrever doenças nas quais um indivíduo suscetível ao se infectar com o agente patógeno não se recupera, ou seja, permanece com o agente patógeno no organismo sem chances de cura. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é um exemplo de doença na qual o modelo *SI* é aplicável.

A Figura 1 representa a relação entre os compartimentos do modelo *SI*, onde λ é a taxa de natalidade, ψ a taxa de mortalidade e ς a taxa de transmissão da doença.

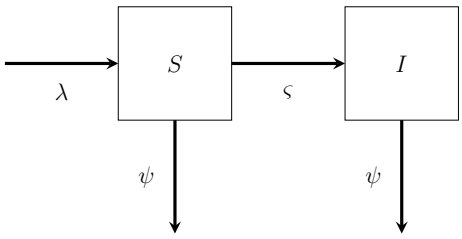


Figura 1: Esquema compartimental do modelo *SI*.

Assim, a dinâmica de uma doença, com essas características, pode ser descrita pelo sistema de equações diferenciais onde a primeira equação do sistema representa a variação da proporção de pacientes suscetíveis em relação ao tempo e, tal variação, é dada por uma taxa de entrada λ e duas taxas de saídas ς e ψ. A segunda

equação é referente a variação da proporção de pacientes infectados e a mesma é explicada pela taxa de entrada ς e saída ψ com apresentado no sistema abaixo.

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} &= \lambda - \varsigma - \psi; \\ \\ \dfrac{dI}{dt} &= \varsigma - \psi. \end{cases} \tag{1}$$

O modelo *SIS* (Suscetível-Infectado-Suscetível) representa um grupo de doenças onde são consideradas a recuperação dos indivíduos mas não uma imunização dos mesmos. O indivíduo uma vez infectado pelo agente patógeno, após um certo tempo, recupera-se e torna-se automaticamente suscetível a contrair novamente a doença. Exemplos de doenças que podem ser representadas por meio de modelos *SIS* são: Dengue, Meningite, Gripes, Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), entre outras.

A Figura 2 descreve a dinâmica de doenças que não apresentam imunidade do indivíduo mas apresenta a recuperação do mesmo. As taxas de natalidade, transmissão da doença, recuperação e mortalidade são representadas pelos parâmetros λ, ς, β e ψ, respectivamente.

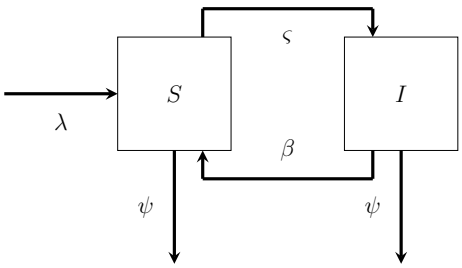


Figura 2: Esquema compartimental do modelo *SIS*.

A dinâmica de doenças, com essas características, pode ser descrita pela soma dos termos que entram em cada compartimento e subtração dos termos que estão saindo dos mesmos. Com isso, a variação da proporção dos pacientes suscetíveis

ou infectados em relação ao tempo é representada matematicamente pelo sistema de equações diferenciais abaixo.

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} &= \lambda + \beta - \varsigma - \psi; \\ \\ \dfrac{dI}{dt} &= \varsigma - \beta - \psi. \end{cases} \tag{2}$$

No modelo *SIR* (Suscetível-Infectado-Recuperado) é considerada a imunização do indivíduo. Uma vez contraído o agente patógeno, o hospedeiro torna-se infectado e após a recuperação o mesmo se torna imune à doença. Um exemplo de doenças que são bem descritas com essas características são catapora, sarampo e rubéula. Na Figura 3 é apresentada a dinâmica de transmissão de doenças que admitem imunização do indivíduo com uma taxa de natalidade λ, transmissão da doença ς, recuperação ω e mortalidade ψ.

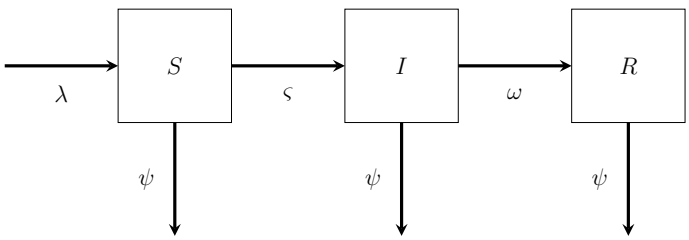


Figura 3: Esquema compartimental do modelo *SIR*.

Desta forma, a dinâmica de uma doença com essas características, pode ser descrita pelo sistema de equações diferenciais onde cada equação é representada pela variação da proporção de pacientes suscetíveis, infectados ou recuperados em relação ao tempo. Os termos que são somados em cada equação estão indicados na Figura 3 como as setas que entram em cada compartimento e os termos que subtraem na equação estão representando as setas que saem de cada compartimento.

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} &= \lambda - \varsigma - \psi; \\ \dfrac{dI}{dt} &= \varsigma - \omega - \psi; \\ \dfrac{dR}{dt} &= \omega - \psi. \end{cases} \tag{3}$$

Na modelagem matemática, como também em de todos os modelos apresentados, se faz necessário o estudo dos parâmetros do modelo. Algumas informações como intervalos de valores para os parâmetros do modelo, unidades de medidas e condições iniciais são necessárias para a resolução desses sistemas de EDO.

2.3 Modelos aplicados ao processo de transmissão de infecção hospitalar

Atualmente, os modelos matemáticos de equações diferenciais são utilizados para estudos dos problemas de uma ampla área de conhecimento. O objetivo dos modelos é descrever, simular e prever processos que ocorrem na área estudada. Geralmente, a principal função de um modelo de doenças infecciosas é permitir o entendimento da propagação da doença em uma determinada população. Os modelos epidemiológicos padrões assumem que os indivíduos estão em um dos possíveis estados clínicos: suscetíveis (S), infectados (I) ou recuperados (R). Dentre os tipos de modelos, no modelo SIR, cada indivíduo infectado tem contato, direto ou indireto, com outros indivíduos. (Montesinos-López & Hernández-Suárez, 2007).

Recentemente, diversos autores utilizam de modelos epidemiológicos aplicados à infecção hospitalar, com diferentes abordagens, visando minimizar a proporção de pacientes colonizados (contaminados com o microrganismo mas não apresentam sintomas) e infectados, de acordo com os procedimentos preventivos abordados em cada simulação.

Cooper et al. (1999) desenvolvem um modelo estocástico para descrever a

disseminação de microrganismos transmitidos via mãos de profissionais da saúde e, ao explorar as propriedades do modelo, concluem que, embora necessitem de mais informações sobre o parâmetro de maior influência na transmissão do patógeno, a higienização das mãos dos profissionais da saúde no controle das infecções é de grande importância.

Costa et al. (2010) avaliam a influência da assepsia das mãos dos profissionais de saúde e o tempo de descontaminação por meio de simulações de um modelo matemático determinístico - SCI (susceptível, colonizado e infectado), baseado no modelo SIR, que descreve a dinâmica de transmissão da *Acinetobacter baumannii* em uma UTI hipotética. Os mesmos concluem que, apesar de não se observar a interrupção da transmissão do patógeno, as simulações apresentam impacto nas prevalências de pacientes colonizados e infectados.

Wang et al. (2012) estruturam modelos matemáticos determinísticos e estocásticos com a finalidade de investigar a atuação dos profissionais da saúde voluntários e a contaminação ambiental na dinâmica de transmissão de infecções hospitalares na China. Finalizam o estudo pontuando que a limpeza do ambiente e a assepsia das mãos dos profissionais de saúde são mais eficazes na redução de pacientes colonizados se comparado ao isolamento de pacientes colonizados recém admitidos na enfermaria.

No trabalho proposto por dos Santos & de Souza (2012), é realizada uma análise da dinâmica de transmissão do vírus H1N1 por meio de um modelo SIR, considerando a população da cidade de Ipatinga/ MG em 2009. Mesmo que o modelo adotado possua limitações concluem que, com apenas um habitante infectado no início da simulação, a dinâmica de transmissão do vírus H1N1 encerra antes de contaminar a população.

Doan et al. (2016) propuseram um modelo matemático que descreve a dinâmica de transmissão da *Acinetobacter baumannii* em uma UTI. O diferencial do modelo sugerido é a inserção de pacientes, suscetíveis e colonizados, que fazem o uso do antibiótico como tratamento da doença de base, tornando o modelo proposto biologicamente realista quanto à dinâmica de transmissão do microrganismo. No de-

correr do trabalho, apresentam valores para os parâmetros do modelo como também fazem a análise de sensibilidade e concluem quanto à intervenções que são eficazes para o controle da doença. Alguns dos resultados obtidos no trabalho citado, foram úteis para o desenvolver deste.

Cantane et al. (2020) apresentam um modelo de otimização aplicado a um modelo compartimental que descreve a dinâmica de transmissão da *Acinetobacter baumannii* em uma UTI. Com o intuito de determinar as medidas mínimas necessárias de assepsia para a reduzir do número de pacientes infectados, concluem que a higiene das mãos dos profissionais de saúde e o pouco contato com o ambiente possibilitam manter o processo de transmissão controlado.

3 MODELO MATEMÁTICO APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR

O modelo proposto por Doan et al. (2016) é descrito por meio de um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, cujas variáveis de estado do modelo são definidas como pacientes suscetíveis sem ou com exposição à antibióticos (S, S_A), pacientes colonizados sem ou com exposição à antibióticos (C, C_A), respectivamente, pacientes infectados (I) e ambiente (A), ao longo do tempo.

A Figura 4 descreve a dinâmica de transmissão da bactéria multirresistente a antibióticos, *Acinetobacter baumannii*, em uma UTI hipotética com capacidade de N leitos. Cinco dos compartimentos do modelo estão relacionados a proporção de ocupação de pacientes (S, S_A, C, C_A e I) e os compartimentos dos pacientes suscetíveis, expostos ou não a antibióticos, e pacientes colonizados, expostos ou não a antibióticos, possuem taxas de entrada e saída específicas. O sexto compartimento desacoplado do modelo se refere ao ambiente onde os pacientes estão alocados (E), no qual as setas azuis indicam derramamento de bactéria dos pacientes colonizados e infectados. Assume-se que a UTI está sempre com total ocupação, de modo que $N = S + S_A + C + C_A + I$.

A entrada dos pacientes na UTI é calculada de acordo com a taxa de admissão e a proporção de ocupação de cada paciente, sendo assim, os termos de entrada são descritos como $\Lambda\mu_S, \Lambda\mu_{S_A}, \Lambda\mu_C, \Lambda\mu_{C_A}$ e $\Lambda\mu_I$. As taxas de saída são determinadas como o inverso do tempo que o paciente permaneceu internado, portanto, específicas para cada compartimento, $\gamma_S, \gamma_{S_A}, \gamma_C$ e γ_{C_A}. No compartimento referente aos pacientes infectados existem três possíveis saídas de acordo com a taxa de auto resolução dos sintomas (η). Quando confirmado o sucesso no tratamento da infecção causada

pela *A. baumannii* ($\sigma\tau$), os pacientes retornam ao compartimento U_A e, caso seja detectado uma falha no tratamento da infecção ($(1-\sigma)\tau$), o paciente retorna ao compartimento C_A ou então a saída é dada de acordo com a taxa de fatalidade dos pacientes infectados (f).

Partindo do pressuposto que os pacientes alocados em uma UTI possuem uma doença de base, e que cada doença possui suas particularidades, têm-se a entrada de pacientes que fazem uso de antibióticos, devido ao tratamento da enfermidade e pacientes que passam a fazer uso do medicamento como consequências causadas pelo motivo da internação (Maciel & Cândido, 2013). Desta forma, tem-se no modelo a taxa de prescrição de antibióticos (ε) e a taxa de recuperação da microbióta (λ), que indica quando o paciente não tem mais a necessidade de fazer uso do medicamento.

O enfermo, uma vez alocado em uma UTI, está sujeito a contrair bactérias multirresistentes, quando submetido a processos invasivos ou também pelo fato do mecanismo de defesa contra infecções do mesmo estarem comprometidos (Maciel & Cândido, 2013). As formas de contaminação apresentadas no modelo são os coeficientes de transmissões cruzadas e ambiente/paciente, descritas respectivamente pelos termos $\frac{S\beta(1-h)(C+\Omega_1 C_A+\Omega_2 I)}{N}$ e $\zeta(1-h)$ quando referem-se aos pacientes suscetíveis. Como os pacientes expostos aos antibióticos são mais sensíveis comparado aos que não estão expostos, foram assumidos como sendo $1,67$ vezes mais suscetíveis comparado aos pacientes não expostos aos antibióticos de acordo com o trabalho publicado (Cooper et al., 1999). Assim o termo no modelo referente a transmissão cruzada no compartimento dos pacientes suscetíveis expostos a antibióticos é $\frac{S_A\beta\times 1{,}67\times(1-h)(C+\Omega_1 C_A+\Omega_2 I)}{N}$.

A partir do momento em que os pacientes estão colonizados, expostos ou não aos antibióticos, e começam a desenvolver sintomas de infecção, os mesmos são transferidos para o compartimento dos pacientes infectados com uma taxa θ, θ_A, respectivamente. Os pacientes dos compartimentos C, C_A e I estão com a bactéria no organismo, as quais são lançadas no ambiente e tais microrganismos podem sobreviver por um período prolongado, sendo fonte de transmissão ambiente/paciente devido à transmissão das bactérias de vida livre no ambiente para pacientes sus-

cetíveis, representadas pelos parâmetros Φ_1, Φ_2 e Φ_3 que indicam a densidade bacteriana espalhada no meio ambiente pelos pacientes colonizados, expostos ou não à antibióticos, e infectados.

Seguindo com as premissas mostradas nos parágrafos anteriores, a dinâmica do modelo descrito pelo sistema de equações diferenciais é apresentada logo em seguida. Sem perda de generalidade, os números de pacientes (S, S_A, C, C_A e I) será analisada como proporção considerando a soma das variáveis $N = 1$. As descrições dos demais parâmetros e variáveis apresentados no modelo seguem na Tabela 1.

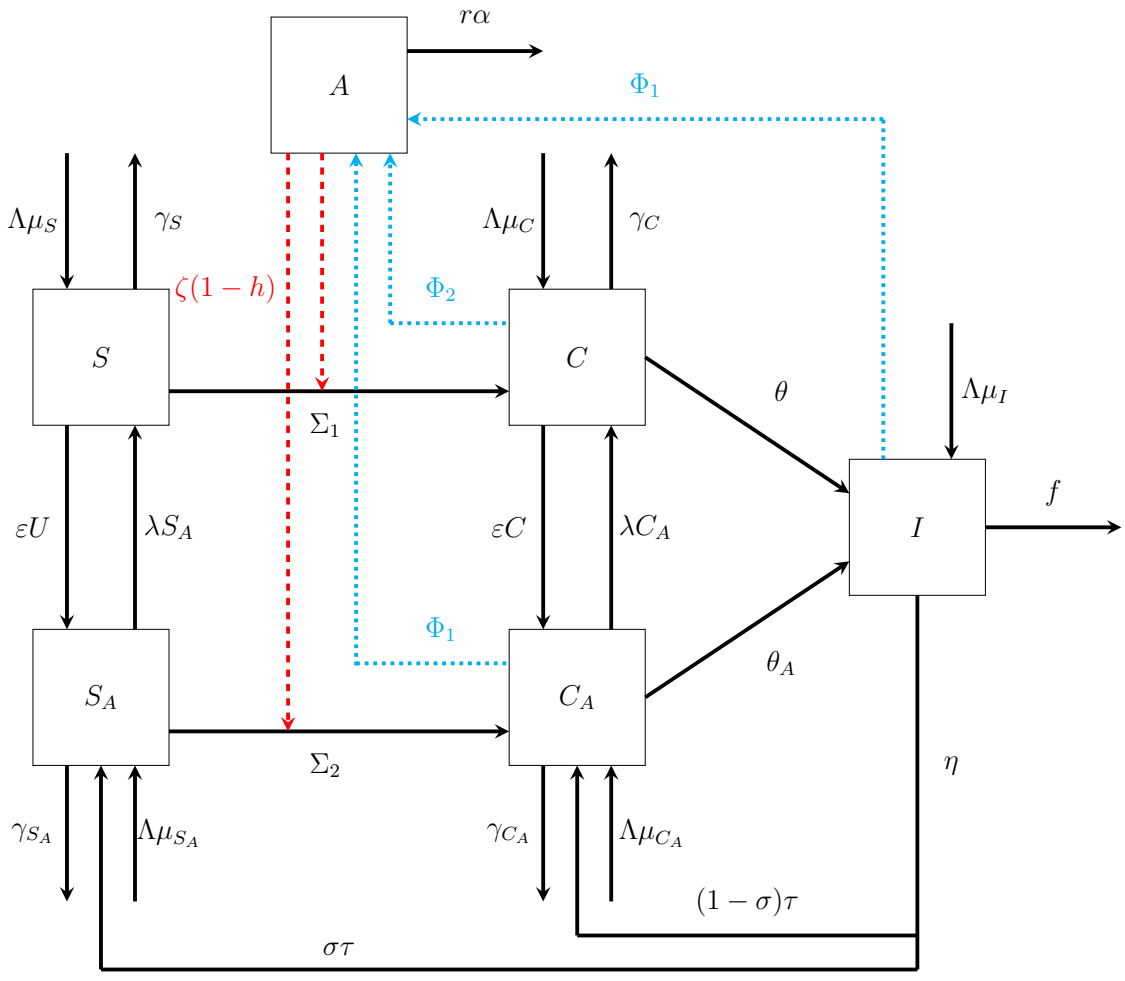


Figura 4: Descrição da dinâmica de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* baseado no modelo proposto por Doan et al. (2016).

Tabela 1: Descrição dos parâmetros e variáveis apresentados no modelo proposto por Doan et al. (2016).

Índices	Descrição
S	Proporção de pacientes suscetíveis;
S_A	Proporção de pacientes suscetíveis expostos a antibióticos;
C	Proporção de pacientes colonizados;
C_A	Proporção de pacientes colonizados expostos a antibióticos;
I	Proporção de pacientes infectados pela *Acinetobacter baumannii*;
A	Ambiente onde os pacientes estão alocados;
N	Total de pacientes internados na UTI.

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda\mu_S + \lambda S_A - \Sigma_1 - \gamma_S S - \varepsilon S - \zeta(1-h)ES, \tag{4}$$

$$\frac{dS_A}{dt} = \Lambda\mu_{S_A} + \varepsilon S + \sigma\tau I - \Sigma_2 - \lambda S_A - \gamma_{S_A} S_A - \zeta(1-h)ES_A, \tag{5}$$

$$\frac{dC}{dt} = \Lambda\mu_C + \lambda C_A + \Sigma_1 - \varepsilon C - \gamma_C C - \theta C + \zeta(1-h)ES, \tag{6}$$

$$\frac{dC_A}{dt} = \Lambda\mu_{C_A} + \varepsilon C + \Sigma_2 + (1-\sigma)\tau I + \eta I - \gamma_{C_A} C_A - \lambda C_A - \theta_A C_A + \\ + \zeta(1-h)ES_A, \tag{7}$$

$$\frac{dI}{dt} = \Lambda\mu_I + \theta C + \theta_A C_A - fI - \eta I - \sigma\tau I - (1-\sigma)\tau I, \tag{8}$$

$$\frac{dE}{dt} = \Phi_1 C + \Phi_2 C_A + \Phi_3 I - r\alpha E. \tag{9}$$

Em que,

$$\Sigma_1 = \frac{S\beta(1-h)\left(C + \Omega_1 C_A + \Omega_2 I\right)}{N},$$

$$\Sigma_2 = \frac{S_A\beta \times 1.67 \times (1-h)\left(C + \Omega_1 C_A + \Omega_2 I\right)}{N}.$$

As entradas de cada compartimento da Figura 4 são expressas, no sistema de equações, pelos termos adicionados referentes ao produto da proporção e taxa de admissão, respectiva de cada variável de estado. Enquanto as saídas de cada compartimento S, S_A, C e C_A, são representadas pelas taxas de saída, específicas de cada variável de estado.

As transições entre os compartimentos S e S_A, C e C_A, são dadas de acordo com as taxas de prescrição de antibiótico e recuperação da microbiota, no sistema de equações. Exclusivamente nos compartimentos S_A, C_A e nas respectivas equações, acrescentam-se as entradas dos termos referentes ao sucesso ou fracasso no tratamento da infecção.

Os pacientes alocados nos compartimentos S e S_A deslocam-se para os compartimentos C e C_A de acordo com as taxas de transmissão ambiente/ paciente ou cruzada representadas no sistema de equações pelos termos $\zeta(1-h)EU_A$, Σ_1 e Σ_2, respectivamente. A alteração dos pacientes alocados nos compartimentos C e C_A para o compartimento I é dada no sistema de equações pelas taxas de desenvolvimento de sintomas. Enquanto a saída do compartimento I é representada pela taxa de fatalidade ou taxa de auto resolução de sintomas.

Considerando que o compartimento E recebe uma descarga de bactéria dos enfermos alocados nos compartimentos C, C_A e I, como também é higienizado constantemente, o mesmo é expresso pela entrada das densidades bacterianas derramada no ambiente e saída de acordo com a taxa de limpeza e eficácia da mesma no sistema de equações.

As relações entre os compartimentos representados por termos, como ilustradas na Figura 4, apresentadas também no sistema de equações, são compostas por parâmetros com descrições distintas. Os valores dos mesmos foram selecionados de acordo com a análise de sensibilidade e a revisão bibliográfica, conforme os trabalhos apresentados por Doan et al. (2016) e Wang et al. (2012). Tais informações junto a unidade de medida de cada parâmetro estão dispostas na Tabela 2.

Com a finalidade de melhor compreender a influência de alguns parâmetros do modelo no número de pacientes contaminados com a bactéria *Acinetobacter bau-*

mannii, é proposta uma metodologia para o estudo dos mesmos por meio de simulações estocásticas. Os métodos utilizados durante as simulações estão descritos na seção seguinte.

Tabela 2: Descrição e valores de base dos parâmetros do modelo (Doan et al., 2016)

Parâmetro	Descrição/ unidade de medida	Valores de base
ε	Taxa de prescrição de antibiótico (dia^{-1})	$0,12$
λ	Taxa da recuperação da microbiota intestinal (dia^{-1})	$0,13$
β	Coeficiente de transmissão cruzada (colonizado$^{-1}\times$ suscetível$^{-1}\times$ dia^{-1})	50×10^{-4}
ζ	Coeficiente de transmissão ambiente/paciente (CFU$^{-1}\times$ suscetível$^{-1}\times$ dia^{-1})	4×10^{-6}
Ω_1	Infectante de C_A em relação a C	$1,67$
Ω_2	Infectante de I em relação a C	2
θ	Taxa de desenvolvimento de sintomas C (dia^{-1})	$0,11$
θ_A	Taxa de desenvolvimento de sintomas C_A (dia^{-1})	$\frac{\theta}{5}$
τ	Tratamento da infecção causada por *Acinetobacter baumannii*(dia^{-1})	$0,08$
σ	Taxa de sucesso no tratamento da infecção por *Acinetobacter baumannii*((paciente tratado)$^{-1}$)	$0,76$
η	Taxa de auto resolução dos sintomas(dia^{-1})	$0,018$
f	Taxa de mortalidade (dia^{-1})	$0,016$
r	Taxa de limpeza do ambiente (dia^{-1})	$0,70$
α	Eficácia da limpeza ambiental (CFU^{-1})	$0,55$
h	Higienização das mãos	$0,82$
γ_S, γ_{S_A}	Taxa de saída de U e U_A (dia^{-1})	$0,18$
γ_C, γ_{C_A}	Taxa de saída de C e C_A (dia^{-1})	$0,06$
Λ	Taxa de admissão (dia^{-1})	$\gamma_U U + \gamma_{U_A} U_A + +\gamma_C C + \gamma_{C_A} C_A + fI$
μ_S, μ_{S_A}	Proporção de admissão de U e U_A	$57,6\%; 36,8\%$
μ_C, μ_{C_A}, μ_I	Proporção de admissão de C, C_A e I	$0,3\%; 5,3\%; 0\%$
Φ_1, Φ_2, Φ_3	Densidade bacteriana derramada no ambiente por C, C_A e I respectivamente (CFU$^{-1}\times$ suscetível$^{-1}\times$ dia^{-1})	$281; 470; 563$

3.1 Número Reprodutivo Básico $\mathcal{R}_0$

O número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, é um indicador do limiar epidêmico da doença, definido como sendo a quantidade de infecções secundárias produzidas por um único indivíduo, em uma população totalmente suscetível. É uma medida comumente utilizada para estimar o potencial de disseminação de uma doença. A expressão encontrada para o $\mathcal{R}_0$ permite a compreensão da dinâmica da proliferação da doença, como também definir estratégias para o controle da mesma (Mello & da Silva, 2019). Tal expressão pode ser determinada utilizando a Matriz de Próxima Geração, MPG, que estará associada ao modelo matemático a ser estudado. É possível, por meio dessa expressão, identificar os parâmetros do modelo que mais influenciam na dinâmica do modelo (Diekmann et al., 1990).

A MPG é uma matriz quadrada de ordem m, dada pelo produto de duas matrizes F e V^{-1},em que a matriz F é a matriz jacobiana referente às taxas que geram novas infecções e a matriz V^{-1} é a inversa da matriz jacobiana referente às taxas que alteram as variáveis de estado dos compartimentos do modelo. O $\mathcal{R}_0$ é, por definição, o raio espectral da MPG, em outras palavras, é o maior autovalor em módulo desta matriz.

Considerando um ponto de equilíbrio livre da doença do sistema de equações diferenciais ordinárias, que pode modelar a dinâmica de transmissão de doenças e a MPG relacionada ao mesmo, é definido que: caso o $\mathcal{R}_0 < 1$, a doença não se dissemina, e caso o $\mathcal{R}_0 > 1$, a doença se dissemina, gerando uma epidemia. Baseado nessas definições é possível estudar diferentes cenários de um modelo matemático (Diekmann et al., 1990).

3.2 $\mathcal{R}_0$ referente ao modelo proposto por Doan et al. (2016).

Como o número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, é um indicador do limiar epidêmico da doença, tem-se que a expressão encontrada para o $\mathcal{R}_0$ permite identificar os parâmetros que mais influenciam o comportamento do modelo. Com base na informação do ponto de equilíbrio livre da doença, X^*, considerando o ambiente um

compartimento desacoplado do sistema, disponível no apêndice do artigo (Doan et al., 2016), foi possível encontrar a expressão para o número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$ (Mello & da Silva, 2019).

$$X^* = \left\{ S^* = \frac{-\lambda N - \gamma_{S_A} N \mu_S}{\gamma_S \mu_S - \gamma_{S_A} \mu_s - \lambda - \gamma_S - \varepsilon}, S_A^* = N - S^*, C^* = 0, C_A^* = 0, I^* = 0 \right\} \tag{10}$$

Baseando na construção da matriz de próxima geração, K, a expressão para o $\mathcal{R}_0$ é obtida por meio do raio espectral da matriz K, ou seja, o maior autovalor em módulo da matriz (Mello & da Silva, 2019). Neste caso, foram calculadas duas expressões para o $\mathcal{R}_0$ devido a dimensão da matriz, uma referente aos pacientes e a outra relacionada ao ambiente.

Para encontrar a primeira expressão para o $\mathcal{R}_0$, é necessário calcular a matriz de próxima geração referente aos pacientes, K_1. Tal matriz é dada pelo produto das matrizes F_1 e V_1^{-1}, em que F_1 é a matriz Jacobiana referente aos compartimentos de C, C_A e I que geram novas infecções e a V_1^{-1} é a inversa da matriz Jacobiana referente aos compartimentos C, C_A e I que alteram a dinâmica das variáveis de estado dos compartimentos.

Após identificar, nas Equações 13, 14 e 15, os parâmetros que estão relacionados às novas infecções, através da matriz Jacobiana e aplicando o ponto de equilíbrio livre da doença, X^*, desconsiderando os termos das equações relacionados ao ambiente, a matriz F_1 é escrita por:

$$F_1 = \begin{bmatrix} \frac{S^*\beta(1-h)}{N} & \frac{S^*\beta(1-h)\Omega_1}{N} & \frac{S^*\beta(1-h)\Omega_2}{N} \\ \frac{S_A^*\beta \times 1.67 \times (1-h)}{N} & \frac{S_A^*\beta \times 1.67 \times (1-h)\Omega_1}{N} & \frac{S_A^*\beta \times 1.67 \times (1-h)\Omega_2}{N} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \tag{11}$$

Analisando nas mesmas equações, (13), (14) e (15), os parâmetros que indicam a transição das variáveis de estado do modelo entre os compartimentos, por meio da matriz Jacobiana, foi gerada a matriz V_1:

$$V_1 = \begin{bmatrix} \varepsilon + \gamma_C + \theta & -\lambda & 0 \\ -\varepsilon & \gamma_{C_A} + \lambda + \theta_A & -\tau(1-\sigma) - \eta \\ -\theta & -\theta_A & f + \eta + \tau \end{bmatrix}. \tag{12}$$

Invertendo a matriz V_1, temos como denominador de todos os elementos da matriz igual a z dado na equação a seguir. Cada numerador da matriz V_1^{-1} pode ser obtido através da matriz transposta dos cofatores de V_1 e o denominador através do determinante de V_1:

$$V_1^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\theta_A\tau v - x\gamma_C + (-f-\tau)\theta_A - \lambda x}{z} & \frac{\lambda x}{z} & \frac{\lambda(\tau v + \eta)}{z} \\ \frac{-\theta\tau v - \theta\eta - \varepsilon x}{z} & \frac{yx}{z} & \frac{y(\tau v + \eta)}{z} \\ \frac{(-w - \gamma_C)\,\theta - \varepsilon\theta_A}{z} & \frac{-y\theta_A - \lambda\theta}{z} & \frac{-y\gamma_{C_A} - w\gamma_C - u\theta_A - \lambda\theta}{z} \end{bmatrix}, \tag{13}$$

em que,

$$\begin{aligned} u &= \theta + \varepsilon, \\ v &= 1 - \sigma, \\ w &= \lambda + \theta_A, \\ x &= f + \eta + \tau, \\ y &= \theta + \varepsilon + \gamma_C, \\ z &= (y\theta_A + \lambda\theta)\,\tau v - yx\gamma_{C_A} - y(f+\tau)\theta_A - ((\theta + \gamma_C)\,\tau + (\theta + \gamma_C)\,f + \eta\gamma_C)\,\lambda. \end{aligned}$$

A matriz de próxima geração é o produto das matrizes F e V^{-1}. A expressão do $\mathcal{R}_0$ é obtida através do raio espectral da matriz K_1.

Como o ambiente pode estar contaminado devido ao propagação de bactérias produzido pelos pacientes C, C_A e I, o mesmo pode gerar novas infecções. Sendo assim, a matriz de próxima geração referente ao ambiente, K_2, é calculada por meio da equação $K_2 = F_2 V_2^{-1} W V_1^{-1}$. Foram geradas as matrizes F_2 e V_2, de forma análoga as matrizes F_1 e V_1, analisando apenas a equação diferencial referente ao ambiente e também identificado o vetor W que indica a densidade bacteriana derramada no ambiente por C, C_A e I(Doan et al., 2016).

$$F_2 = \begin{bmatrix} \zeta S^* \beta (1-h) \\ \zeta S_A^* \beta (1-h) \\ 0 \end{bmatrix}, \tag{14}$$

$$V_2 = \begin{bmatrix} -r\alpha \end{bmatrix}, \tag{15}$$

$$W = \begin{bmatrix} \Phi_1 & \Phi_2 & \Phi_3 \end{bmatrix}. \tag{16}$$

A matriz de próxima geração K, referente ao modelo, pode ser calculada como a soma das demais matrizes K_1 e K_2, assim a expressão para o $\mathcal{R}_0$ seria relacionada ao sistema de equações completo. Devido à grande dimensão das matrizes K_1 e K_2, ambas não são apresentadas no trabalho. No entanto, as expressões do $\mathcal{R}_0$ referente as matrizes K_1 e K_2 encontram-se disponíveis no apêndice.

Após encontrar as expressões para o $\mathcal{R}_0$ das matrizes K_1 e K_2, é possível identificar os parâmetros que alteram a dinâmica do modelo matemático.

4 METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesse trabalho consiste em obter valores para um conjunto dos parâmetros de um modelo matemático, por meio de métodos de simulações estocásticas. Para obter tais valores é necessário conhecer algumas informações sobre os parâmetros, tais como valor de referência e intervalo de variação possível.

Inicialmente, o modelo estudado deve ser resolvido, seja por métodos numéricos ou analíticos, para compreender a dinâmica das variáveis de estado. Logo após a resolução, deve obter a expressão para o $\mathcal{R}_0$ com o intuito de identificar os parâmetros que mais influenciam no resultado final do modelo. Após a decisão de quais parâmetros serão estudados, realiza-se uma análise individual para cada um e, a partir da mesma, obtém-se o intervalo de variação cada parâmetro do modelo garantindo que a convergência da solução para resultados que possam ser aplicados na nossa realidade.

As análises dos parâmetros do modelo matemático foram realizadas utilizando algoritmos que geram números aleatórios de acordo com uma distribuição de probabilidade, possibilitando explorar as incertezas associadas aos parâmetros. Os métodos de simulação permitem a geração de variáveis aleatórias, segundo um processo estocástico, utilizando o método de Monte-Carlo (MMC). Este método se baseia em amostragens aleatórias para obter resultados numéricos, repetindo sucessivas simulações B vezes ($B > 1000$), para analisar os resultados obtidos. Sua aplicação tem sido largamente utilizada, há bastante tempo, como forma de obter aproximações numéricas de funções em que não é viável ou até mesmo impossível obter uma solução analítica fechada. A componente aleatória possibilita avaliar como um modelo matemático se comportaria sob algumas situações pré-definidas, prove-

nientes das distribuições de probabilidades dos parâmetros (Rubinstein & Kroese, 2016).

Antes de utilizar um algoritmo gerador de números pseudo-aleatórios, é necessário conhecer sobre os limites de variação teóricos de cada parâmetro do modelo, pois estas informações serão úteis nas escolhas das possíveis distribuições de probabilidade. Geralmente utiliza-se distribuições de probabilidade Normal para alguns parâmetros, cujas médias e variâncias são definidas baseadas nestes limites de variação. Por exemplo, pode-se considerar que a taxa de desenvolvimento dos sintomas θ siga uma distribuição normal truncada no intervalo aberto (0,1), com média $0,05$ e variância de $0,02$. A distribuição de probabilidade Normal truncada foi utilizada visando obter apenas os valores positivos gerados pelo método de simulação da distribuição, tendo como base o conhecimento de que tal parâmetro é dado em porcentagem e valores fora dos limites não são considerados aplicáveis. Um estudo aprofundado precisa ser realizado para se definir quais as possíveis distribuições poderiam ser utilizadas para alguns parâmetros: distribuições simétricas (Normal, Uniforme e t-Student), as assimétricas (Gama, Exponencial e Beta) e as distribuições truncadas, como também se faz necessário o estudo dos parâmetros das distribuições de probabilidade pela média e variância.

Atualmente vários *softwares* disponibilizam funções pré-definidas que geram números aleatórios a partir de algumas informações sobre a distribuição que os parâmetros poderiam assumir, caracterizando a distribuição de probabilidade. Por exemplo, a distribuição Normal é caracterizada pela média e por sua variância e a distribuição Exponencial é caracterizada pelo parâmetro de dispersão, representado pelo valor inverso da média.

Durante a simulação, alguns critérios de aceitação ou rejeição podem ser utilizados devido às restrições que são impostas ao modelo matemático e valores improváveis de ocorrer precisam ser descartados para que os mesmos não interfiram nos resultados. Após a simulação, algumas validações são importantes para verificar se as variáveis geradas seguem as distribuições previamente escolhidas.

Após checar todas as validações necessárias, os resultados finais podem ser

utilizados para estudar a dinâmica das variáveis de estado do modelo matemático a partir da simulação estocástica dos parâmetros. Alguns cenários podem ser estudados, considerando casos em que temos controle das infecções hospitais (cenário ótimo), casos em que não existem controle das infecções (cenário ruim) e o caso mais próximo da realidade do hospital, segundo os procedimentos médicos adotados (cenário real). A partir dos três cenários, pode-se melhor compreender a relação existente entre os parâmetros do modelo e verificar quais as formas mais eficientes no combate às infecções hospitalares.

4.1 Aplicação

Em particular, esta metodologia é utilizada no modelo proposto por Doan et al. (2016) apresentado na seção 3 por meio de um sistema de EDO, utilizando a priori os valores de base apresentados na Tabela 2 e resolvido pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem considerando $t = 365$ dias. A expressão do $\mathcal{R}_0$ é encontrada pelo método da MPG.

Após selecionar os parâmetros para o estudo, a análise do modelo é realizada fixando alguns valores para os parâmetros presentes na expressão do $\mathcal{R}_0$, de acordo com a análise de sensibilidade proposta pelo autor do modelo (Doan et al., 2016), exibida na Tabela 3. Os parâmetros identificados como os mais sensíveis são as taxas de sucesso no tratamento da infecção causada pela bactéria *A. baumannii* (σ), de auto resolução dos sintomas (η), de fatalidade de pacientes infectados (f), de alta dos pacientes colonizados de acordo com o tempo de internação (γ_C^{-1}) e os coeficientes de transmissão cruzada (β) e de transmissão ambiente/paciente (ζ).

Tabela 3: Intervalo de variação para os parâmetros avaliados na análise e sensibilidade proposto por Doan et al. (2016)

Parâmetro	Intervalo de variação
σ	$0,6 - 0,9$
η	$0,018 - 0,022$
β	$(39 - 71)10^{-4}$
ζ	$(3,4 - 4,6)10^{-6}$
f	$0,006 - 0,020$
γ_C^{-1}	$7 - 25$

Assumindo uma distribuição de probabilidade para os parâmetros selecionados e gerando aleatoriamente valores para os mesmos, são gerados cenários diversos onde se observa quais são os valores assumidos que diminuem a disseminação da doença de acordo com a solução do modelo.

5 RESULTADOS

Assumindo uma distribuição de probabilidade para os parâmetros e gerando valores aleatórios para os mesmos, foram criados diversos cenários como apresentados a seguir:

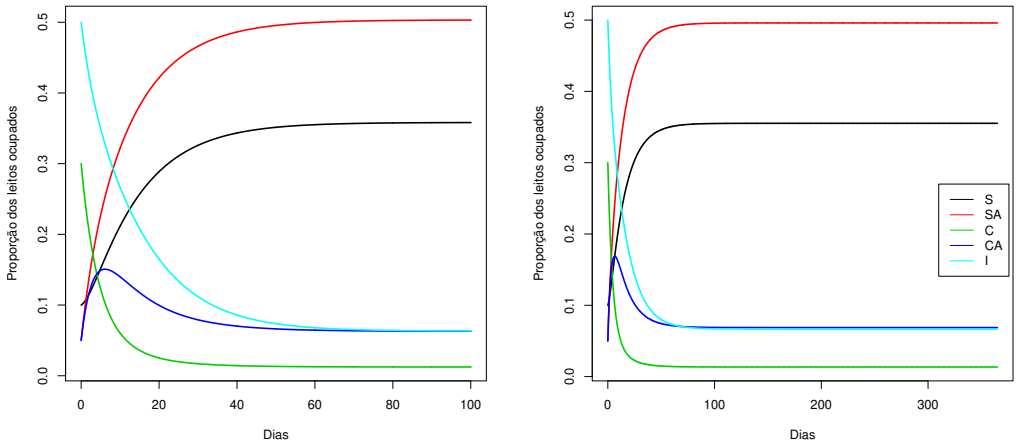
- Os Cenários 1 e 2 foram gerados baseados nos valores da Tabela 2;
- Os Cenários de 3 a 13 foram gerados considerando as distribuições de probabilidade Normal, Normal truncada e Uniforme, de forma individual para cada parâmetro;
- Os Cenários de 14 a 18 foram gerados considerando as distribuições de probabilidade Normal, Normal truncada e Uniforme, de forma conjunta para cada parâmetro;
- Os Cenários de 19 a 24 foram gerados considerando a distribuição de probabilidade Beta, de forma conjunta.

Aplicando a metodologia descrita na seção anterior, baseando nas informações obtidas em Doan et al. (2016) sobre os valores de base de cada parâmetro (Tabela 2), o modelo é resolvido numericamente por meio do método de Runge-Kutta de quarta ordem, com o tamanho do passo h igual a $0,01$, escrito na linguagem de programação R (Soetaert et al., 2010). Todas as simulações foram realizadas em um computador Intel ®Core™ i5-4210U CPU @ 1.70GHz com 4GB de memória RAM e sistema operacional de 64 bits.

Ao identificar a dinâmica das variáveis de estado a partir das primeiras simulações tomando como base todos os valores descritos na Tabela 2, nota-se que o mesmo demonstra estabilidade a partir dos primeiros 40 dias utilizando como

proporções iniciais iguais a: $S = 0,1$; $S_A = 0,05$; $C = 0,3$; $C_A = 0,05$; $I = 0,5$ e considerando $A = 2500$ como quantidade de unidades de formação de colônias. Desta forma, o Cenário 1 foi gerado com as condições iniciais desfavoráveis ao controle da doença, porém os valores utilizados proposto por Doan et al. (2016) apresentam estabilidade no modelo com baixa prevalência de pacientes colonizados e infectados.

A Figura 5 (a) representa o Cenário 1 descrevendo a UTI com ocupação de 36% da capacidade por pacientes suscetíveis, 51% por pacientes suscetíveis expostos aos antibióticos, 1% por pacientes colonizados, 6% por pacientes colonizados expostos aos antibióticos e 6% por pacientes infectados. A Figura 5 (b) apresenta a mesma dinâmica mas em uma escala diferente, considerando os 365 dias proposto por Doan et al. (2016).



(a) Aproximação da dinâmica em 100 dias (b) Dinâmica das variáveis nos 365 dias

Figura 5: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o Cenário 1.

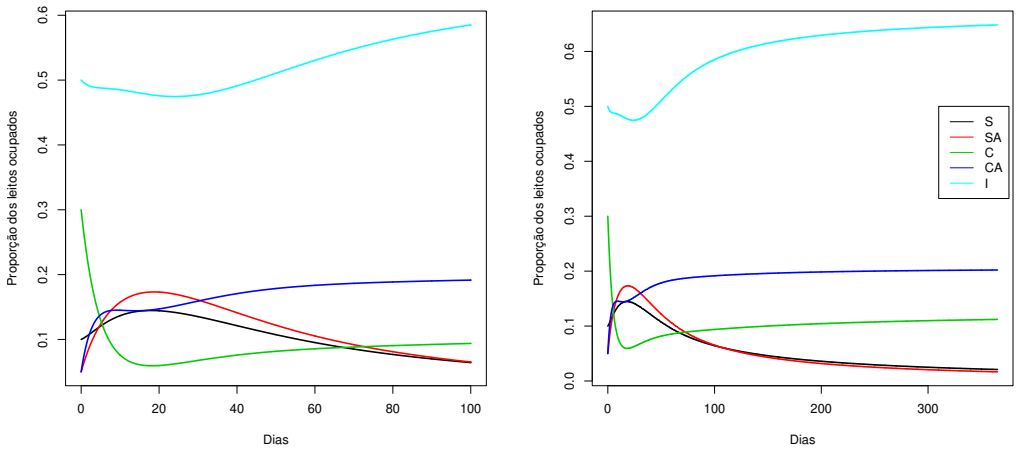
Em seguida, o modelo foi resolvido fixando os parâmetros da Tabela 3 em valores pertencentes ao intervalo proposto por Doan et al. (2016), e os demais fixados com valores disponíveis na Tabela 2, para gerar os cenários de interesse e estudar o impacto individual de cada parâmetro no modelo matemático. A partir do Cenário 1, foram gerados outros diversos cenários de acordo com cada parâmetro selecionado a ser estudado.

Conhecendo o comportamento das variáveis de estado, foi necessário iden-

tificar os parâmetros sensíveis que alterassem a dinâmica do Cenário 1. Os mesmos foram selecionados de acordo com a expressão do $\mathcal{R}_0$.

5.1 Análise de sensibilidade

Baseados nos intervalos de variação calculados, fixaram-se os valores dos parametros pertencentes a estes intervalos para análises futuras. Fixando os parâmetros em $\sigma = 0,6$; $\eta = 0,018$; $\beta = 71 \times 10^{-4}$; $\zeta = 4,6 \times 10^{-6}$ e $f = 0,02$, utilizando as mesmas condições iniciais utilizadas no Cenário 1, adotamos $r = \alpha = h = \tau = 0$ gerando o Cenário 2. Tais parâmetros são referentes às medidas preventivas e medidas de controle.



(a) Aproximação da dinâmica em 100 dias (b) Dinâmica das variáveis nos 365 dias

Figura 6: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o Cenário 2.

A Figura 6 descreve a dinâmica das variáveis de estado para o Cenário 2, tendo a ocupação de 65% da capacidade da UTI por pacientes infectados, 20% por pacientes colonizados e expostos aos antibióticos, 11% por pacientes colonizados, 2% por pacientes suscetíveis expostos aos antibióticos e 2% por pacientes suscetíveis. A partir do dia 150, a dinâmica das variáveis de estado estabiliza o comportamento, permanecendo com mais pacientes infectados e colonizados no ambiente.

Com o objetivo de avaliar o impacto das medidas preventivas e de controle, assumimos que os parâmetros r, α, h, τ seguem uma distribuição de probabilidade

Normal, e estimamos intervalos cuja a estimação pontual da proporção populacional para α, h e τ são, respectivamente, os valores de base descritos na Tabela 2, enquanto o parâmetro r segue uma distribuição Normal, $\mathrm{N}(0,7;0,2)$, de acordo com Wang et al. (2012).

Os parâmetros h e τ foram analisados, de forma individual, usando a função "rnorm", disponível no *software* estatístico R. O mesmo, gera valores aleatórios de uma distribuição de probabilidade Normal, com uma quantidade de valores definida, n, com média (μ) e desvio padrão (σ) específicos. Em particular, foi considerado que o estimador da proporção p, descrita na Tabela 2, tem aproximadamente distribuição de probabilidade Normal com média p e desvio padrão $\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$.

Tomando o parâmetro τ, referente ao tratamento da infecção, observa-se que a função "rnorm"retorna alguns valores que fazem com que a dinâmica das variáveis aleatórias não convergem para um cenário real. Em particular, é considerado $n = 1$, gerando apenas um valor aleatório para cada iteração do modelo matemático, média igual a $0,08$ e desvio padrão igual a $0,2713$. Os demais parâmetros permanecem com os mesmos valores fixados como apresentado anteriormente.

Alguns valores gerados pela função "rnorm" ficaram abaixo de 0, como ilustrado na Figura 7, estão fora dos limites de variação do parâmetro, logo o modelo não converge para um cenário real.

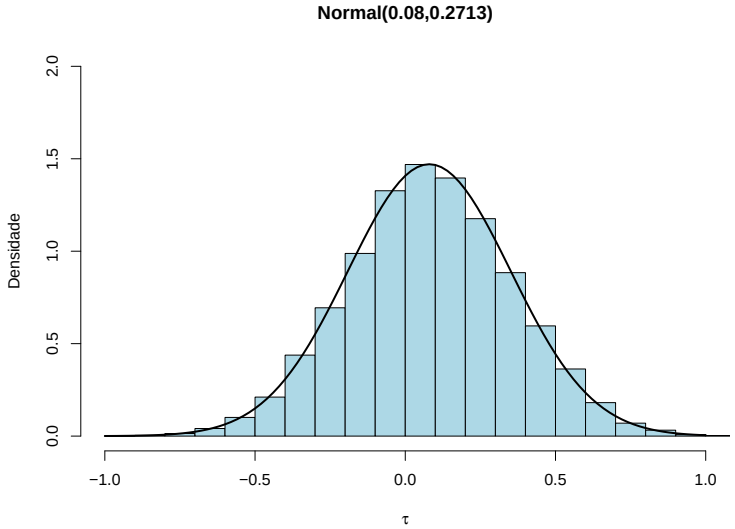
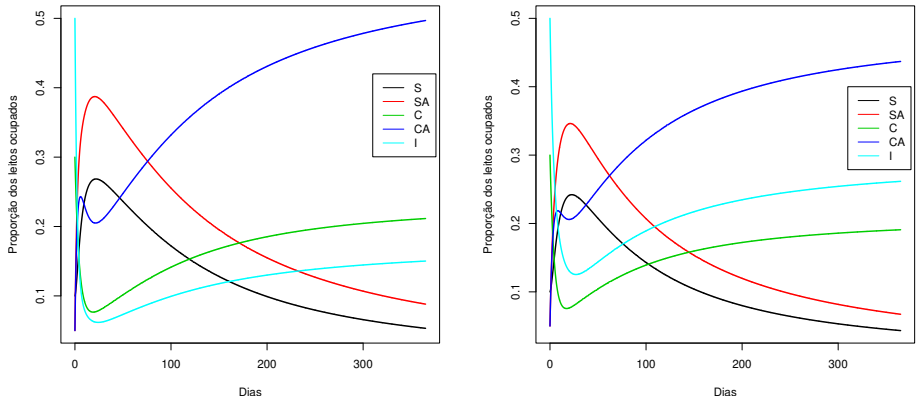


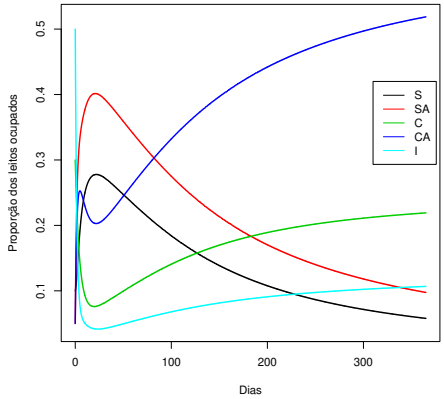
Figura 7: Densidade de probabilidade $\tau \sim N(0,08;0,2713)$.

Para que as simulações do parâmetro τ convirjam para um cenário real considerando que esse parâmetro segue uma distribuição Normal, foi necessário simular através da função "rtruncnorm". A mesma gera valores aleatórios de uma distribuição de probabilidade Normal Truncada com uma quantidade de valores definida, n, limite inferior do intervalo desejado, a, limite superior do intervalo desejado, b, com a média, μ, e desvio padrão, σ específicos. Para utilizar tal função é necessário instalar o pacote "truncnorm" (Mersmann et al., 2018).

Os Cenários 3, 4 e 5 foram gerados para o parâmetro τ iguais a $0,3564$, $0,1614$ e $0,5411$ respectivamente, como apresentado na Figura 8 por meio de uma distribuição Normal truncada no intervalo 0 a 1 com média e desvio padrão iguais a $0,08$ e $0,2713$.



(a) Cenário 3 com $\tau = 0,3564$ (b) Cenário 4 com $\tau = 0,1614$

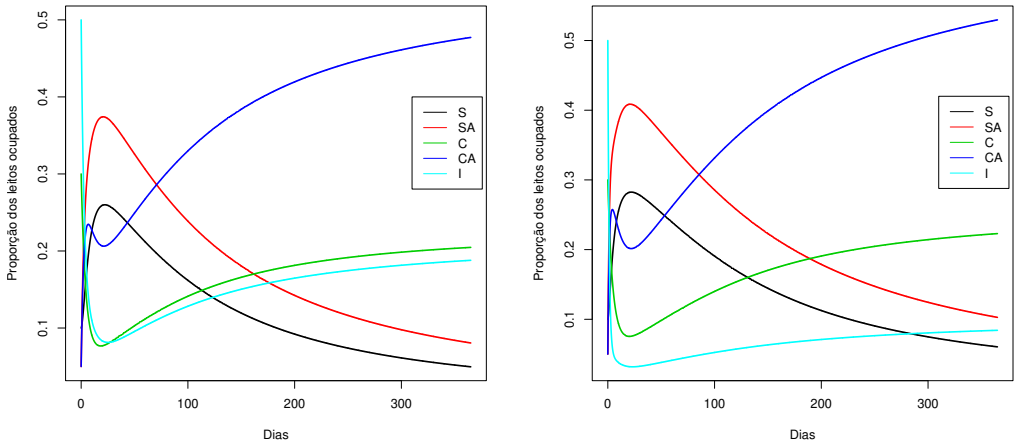


(c) Cenário 5 com $\tau = 0,5411$

Figura 8: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016).

Visando obter valores gerados aleatoriamente dentro do intervalo $(0, 1)$ foi a distribuição de probabilidade Uniforme no intervalo entre o valor mínimo e o máximo pela função "runif" do programa R.

Os valores ocasionados aleatoriamente pela função "runif" construindo os Cenários 6 e 7, apresentam uma alteração na dinâmica da variáveis de estado quando o parâmeto τ é considerado $0,2649$ e $0,7116$. Desta forma, as proporções de ocupação da UTI prevalecem (após os 100 dias) pacientes colonizados, expostos aos antibióticos, como ilustrado na Figura 9.



(a) $\tau = 0,2649$ (b) $\tau = 0,7116$

Figura 9: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenário 6 e 7 respectivamente.

É importante lembrar que está sendo considerado apenas o parâmetro referente ao tratamento da infecção, τ. Não se consideram nas Figura 8 e 9 os parâmetros referentes a higiene das mãos(h), limpeza do ambiente (r) e eficácia da limpeza (α).

Observa-se que analisando apenas o parâmetro τ (tratamento da infecção), a dinâmica das variáveis de estado não apresentam estabilidade no período de 365 dias, porém percebe-se uma redução da proporção dos pacientes infectados e o aumento da proporção dos pacientes colonizados expostos ou não aos antibióticos quando comparamos aos valores iniciais próximo ao tempo zero.

Considerando que o parâmetro h, referente à higienização das mãos dos

profissionais de saúde, segue uma distribuição de probabilidade Normal com média igual a $0,82$ e desvio padrão igual a $0,3842$, foi analisada a dinâmica das variáveis de estado do modelo. Os demais parâmetros permanecem com os valores fixados nas constantes como anteriormente. Durante as simulações foram identificados alguns valores gerados aleatoriamente acima de 1 por meio da função "rnorm" como apresentado na Figura 10. Como o parâmetro h é dado em porcentagem, torna-se inviável a limpeza das mãos dos profissionais de saúde a nível de 100% devido às emergências médicas tornando os valores gerados fora do intervalo $[0, 1]$ incoerentes se tratando de um cenário real.

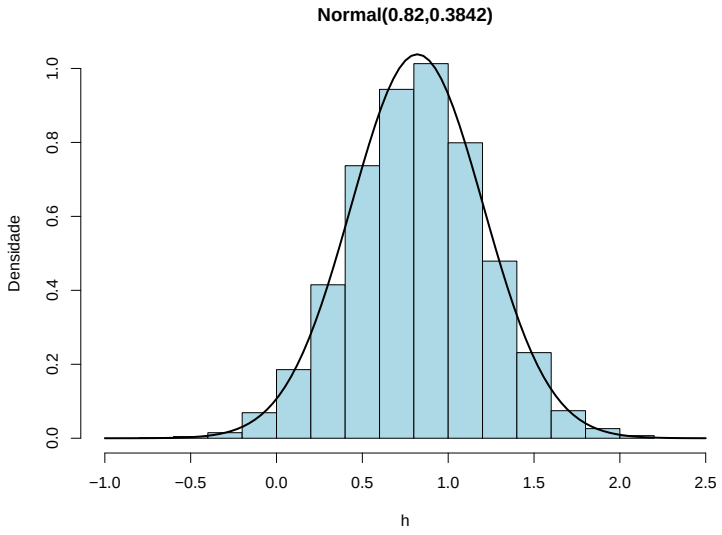
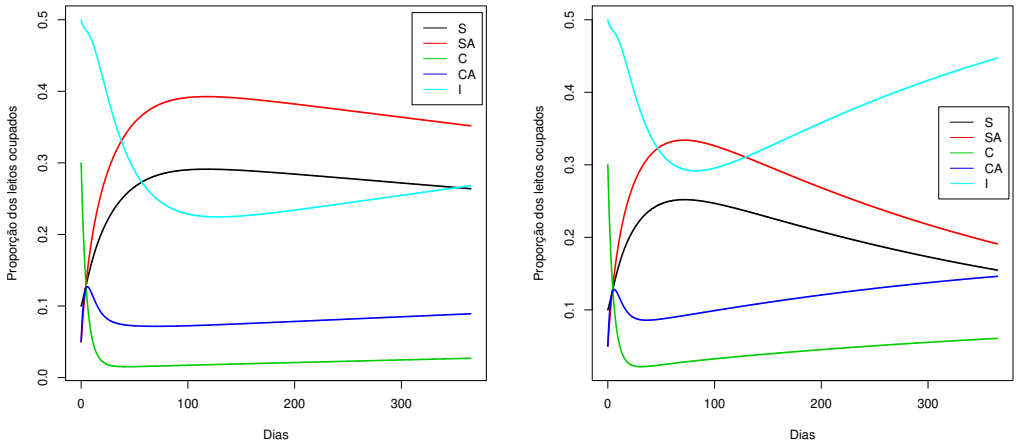


Figura 10: Densidade de probabilidade $h \sim N(0,82; 0,3842)$

De forma análoga ao parâmetro τ, foi assumido uma distribuição de probabilidade Normal Truncada com média igual a $0,82$ e desvio padrão igual a $0,3842$ para que as simulações do parâmetro h fossem realizadas no intervalo (0,1). Foram gerados os Cenários 8 e 9 com os valores para h iguais a $0,9728$ e $0,8968$ respectivamente, não considerando o tratamento da infecção como também a limpeza do ambiente, como ilustrado na Figura 11.

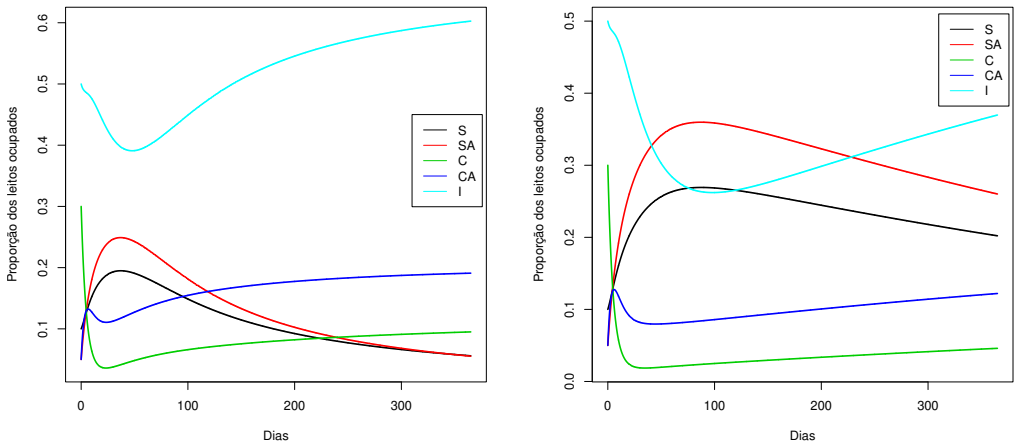
Considerando que o parâmetro h segue uma distribuição Uniforme no intervalo 0 a 1, temos que as proporções de ocupação da UTI, se alteram nos Cenários 10 e 11 com valores referentes $0,6476$ e $0,9359$ como ilustrado na Figura 12, mas

apenas tal parâmetro não apresenta estabilidade embora percebe-se que se comparado o Cenário 10 com o 11 é notável maior prevalência de pacientes suscetíveis, com ou sem exposição aos antibióticos, quando considerado altos níveis de assepsia das mãos.



(a) $h = 0,9728$ (b) $h = 0,8968$

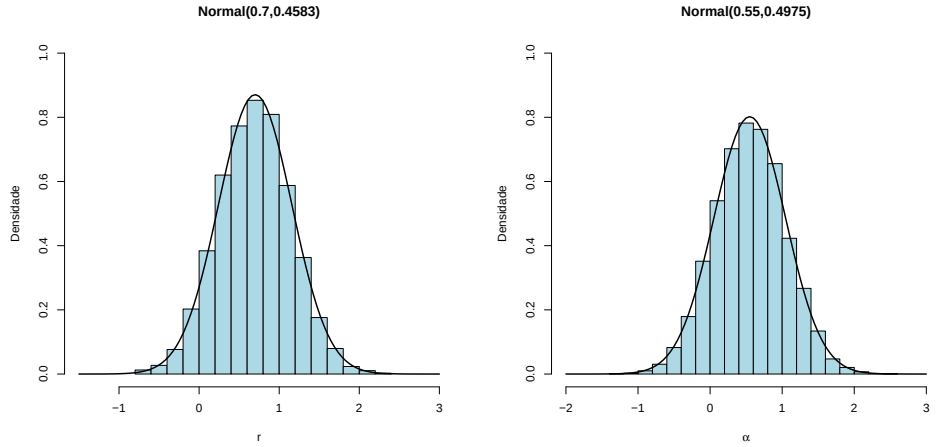
Figura 11: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 8 e 9 respectivamente.



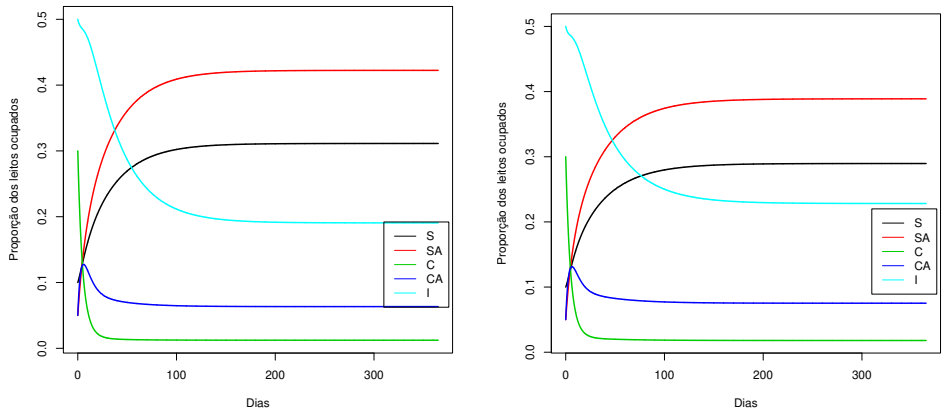
(a) $h = 0,6476$ (b) $h = 0,9359$

Figura 12: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 10 e 11 respectivamente.

Os parâmetros r e α, foram analisados de forma conjunta devido ao produto de ambos na equação (16). Estudando os parâmetros r e α, verifica-se uma estabilidade no comportamento do modelo por volta do dia 200 nos Cenários 12 e 13 alterando a proporção de leitos ocupados de acordo com cada valor gerado aleatoriamente. Em específico, os valores gerados foram iguais a $0,5839$ e $0,707$ para o Cenário 12 enquanto para o Cenário 13 foram gerados os respectivos valores $0,469$ e $0,3853$ como apresentado na Figura 13 (c) e (d) com distribuição Uniforme no intervalo 0 a 1, devido alguns valores obtidos com a distribuição de Normal não pertencerem ao intervalo de interesse.



(a) $r \sim N(0,7; 0,4583)$ (b) $\alpha \sim N(0,55; 0,4975)$

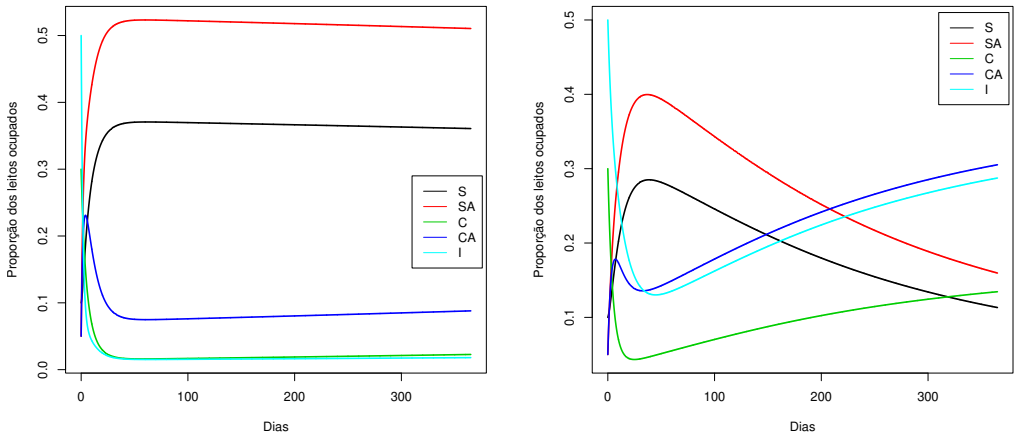


(c) $r = 58\%$ e $\alpha = 70\%$ (Cenário 12) (d) $r = 47\%$ e $\alpha = 38\%$ (Cenário 13)

Figura 13: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016).

O parâmetro referente a limpeza do ambiente retorna melhores resultados quando é considerado maior ou igual a 50%, mesmo não considerando a higiene das mãos e o tratamento da infecção.

Analisando o comportamento em conjunto dos parâmetros τ e h e assumindo uma distribuição Uniforme para ambos, foram gerados os Cenários 14 com $h = 0,9629$ e $\tau = 0,5267$ enquanto no Cenário 15 temos $h = 0,6476$ e $\tau = 0,0882$. Ambas as figuras apresentam uma melhora significativa se comparado aos Cenários 9 e 10, apenas com a combinação do tratamento da infecção e a higiene das mãos. O Cenário 14 apresenta estabilidade no modelo após os 60 dias considerando 96% de higiene das mãos (h), e 53% do tratamento da infecção (τ). O Cenário 15 apresenta um aumento na proporção dos pacientes colonizados e suscetíveis, expostos ou não aos antibióticos, e uma redução na proporção dos pacientes infectados , se comparando ao Cenário 10, onde é considerada a mesma porcentagem de higiene das mãos, h, mas não é considerado o tratamento da infecção, τ, como ilustrado na Figura 14.



(a) $\tau = 0,5267$ e $h = 0,9629$ (Cenário 14) (b) $\tau = 0,0882$ e $h = 0,6476$ (Cenário 15)

Figura 14: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016).

O estudo dos parâmetros r, α e h por meio da distribuição de probabilidade Uniforme $(0, 1)$ não trouxe alterações significativas por já apresentar estabilidade na dinâmica das variáveis do modelo, diferentemente do que foi observado com relação aos parâmetros r, α e τ quando estudados em conjunto. O Cenário 16, considerando

r, α e τ iguais a $0,5013; 0,2059$ e $0,8368$, respectivamente, apresenta estabilidade após os 60 dias e a proporção de pacientes infectados é de 1% após os 40 dias como representado na Figura 15. O Cenário 16 apresenta uma alteração significativa comparando ao Cenário 1 proposto por Doan et al. (2016), já que o mesmo apresenta menores proporções de pacientes infectados e colonizados sem exposição aos antibióticos.

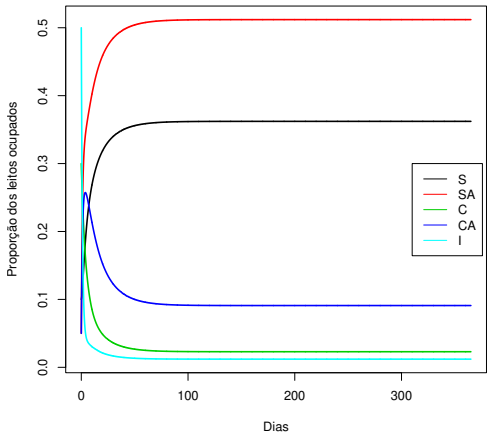


Figura 15: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o Cenário 16.

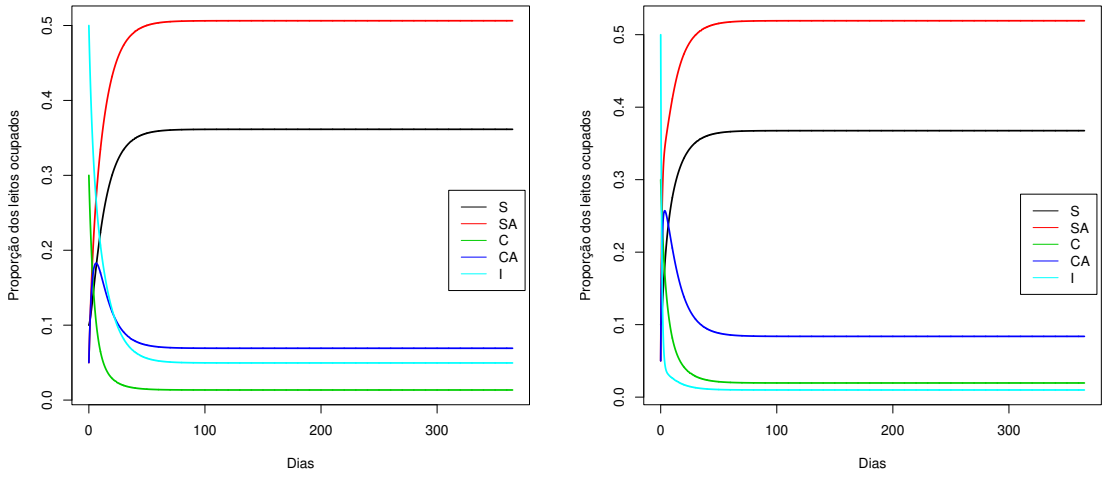
Baseado nos valores descritos na Tabela 2, visando ter um controle da dinâmica das variáveis de estado do modelo estudado quando assumir uma distribuição de probabilidade Normal, foram calculados intervalos com 95% de confiança para cada um dos parâmetros, os quais estão dispostos na Tabela 4. Com o intuito que os números aleatórios de uma distribuição Normal não alterassem o comportamento do modelo, com números fora do intervalo de interesse $(0, 1)$, foi utilizada a distribuição de probabilidade Normal Truncada, utilizando os limites inferiores e superiores dos intervalos de confiança para a construção da mesma.

Assumindo distribuição de probabilidade Normal Truncada para os parâmetros τ, h, r e α com média, desvio padrão e intervalo com 95% de confiança específicos de cada parâmetro, foi gerado o Cenário 17. O Cenário 17 apresenta estabilidade após os 60 dias e menor proporção de pacientes infectados se comparado ao Cenário 1 como ilustrado na Figura 16. Os valores gerados aleatoriamente para os parâmetros τ, h, r e α foram $0,1215; 0,8213; 0,6588$ e $0,5233$ respectivamente.

Tabela 4: Intervalo com 95% de confiança para os parâmetros estudados.

Parâmetro	IC 95%
τ	$0,0268 - 0,1332$
h	$0,7447 - 0,8953$
r	$0,6123 - 0,7877$
α	$0,4525 - 0,6475$

Considerando uma distribuição Uniforme $(0,1)$ para os parâmetros τ, h, r e α, foi criado o Cenário 18. O mesmo apresenta estabilidade após os 60 dias e menor proporção de pacientes infectados se comparado ao Cenário 18. Os valores concebidos aleatoriamente para os parâmetros foram $0,9410; 0,5160; 0,2625$ e $0,6335$ respectivamente.



(a) (Cenário 17) $\tau = 0,1215$, $h = 0,8213$, $r = 0,6588$ e $\alpha = 0,5233$

(b) (Cenário 18) $\tau = 0,9410$, $h = 0,5160$, $r = 0,2625$ e $\alpha = 0,6335$

Figura 16: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 17 e 18.

Considera-se a distribuição de probabilidade Beta para gerar valores aleatórios dentro do intervalo $(0,1)$, a qual é uma distribuição assimétrica, devido às particularidades de cada parâmetro. A distribuição de probabilidade Beta (a,b) modela funções densidade de probabilidade no intervalo (0,1), possuindo dois parâmetros

a e b que modelam a forma da distribuição (Mood et al., 1974).

Para definir os valores dos parâmetros da distribuição a e b, considerou-se a média da distribuição de probabilidade Normal igual a média da distribuição de probabilidade Beta (a, b), isto é, para os parâmetros τ, h, r e α foram calculados a e b específicos como demonstrado na Equação 17. Assim, seja X uma varável aleatória com distribuição Beta com parâmetros a e b, tem-se que:

$$E(X) = \frac{1}{1+\frac{b}{a}}; \tag{17}$$

$$Var(X) = \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)}. \tag{18}$$

Observando o parâmetro referente ao tratamento da infecção τ e, considerando média igual a $0,08$, encontra-se uma relação entre os parâmetros da distribuição de probabilidade Beta, resultando em $a = 2$, $b = 23$ e variância igual a $0,003$. Com o intuito de melhor compreender a forma da distribuição de probabilidade com tais parâmetros, foram gerados, aleatoriamente, 10000 valores desta distribuição, por meio da função "rbeta", como ilustrado na Figura 17.

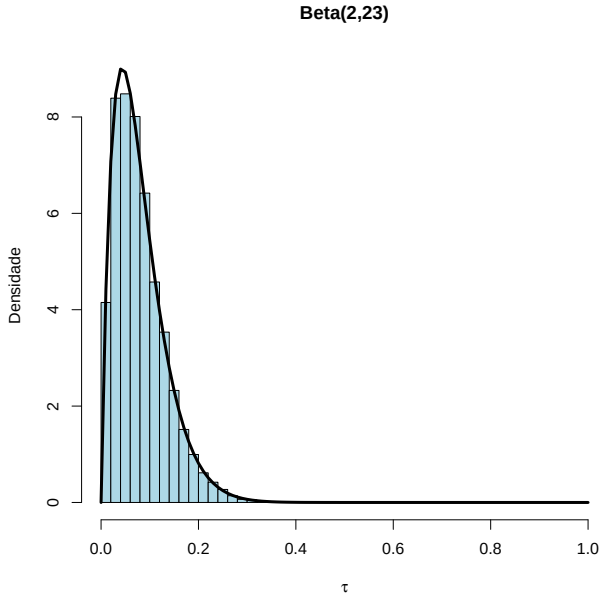


Figura 17: Densidade de probabilidade do parâmetro $\tau \sim \text{Beta}(2, 23)$.

Reduzindo a variabilidade com base nos parâmetros encontrados, permanecendo com média igual a $0,08$, obtêm-se $a = 4$ e $b = 46$, resultando na variância igual a $0,0014$. Aumentando a variabilidade, com base nos parâmetros encontrados disponíveis na Figura 17, permanecendo com média igual a $0,08$, encontra-se $a = 1$, $b = 11,5$ e variância igual a $0,006$. Ambos histogramas estão apresentados na Figura 18.

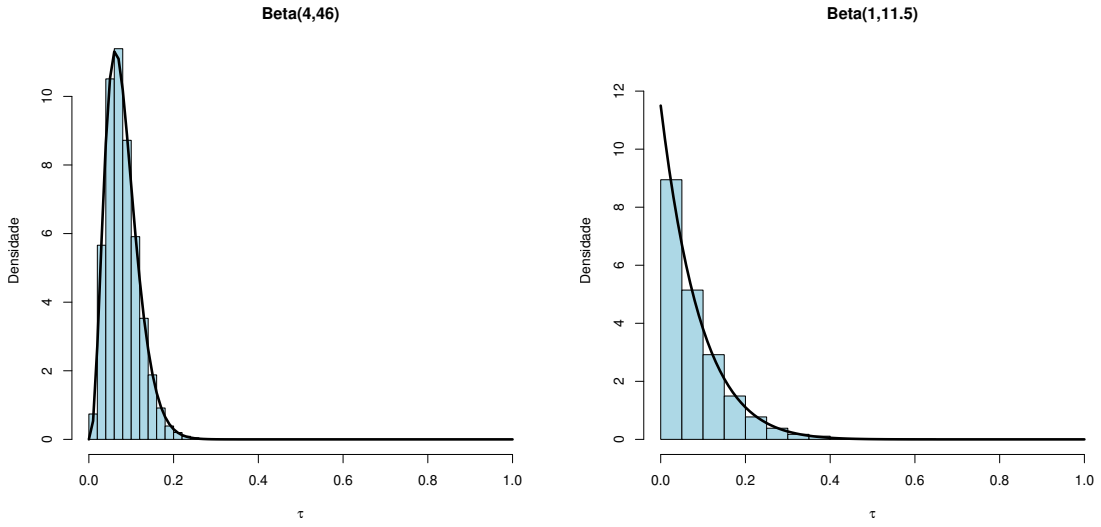


Figura 18: Densidades de probabilidade do parâmetro $\tau \sim \text{Beta}(4, 46)$ e $\tau \sim \text{Beta}(1; 11, 5)$ respectivamente.

De forma análoga ao parâmetro τ, foram calculados os parâmetros da distribuição de probabilidade Beta (a, b), de acordo com a média da distribuição de probabilidade Normal, disponível na Figura 10, para o parâmetro h, relacionado à higiene das mãos dos profissionais de saúde.

Assumindo média igual a $0,82$, os valores dos parâmetros da distribuição Beta extraídos da equação 17, foram iguais a $a = 41$ e $b = 9$, com a variância igual a $0,003$. Foram gerados aleatoriamente 10000 valores da distribuição de probabilidade Beta $(41, 9)$, assim a densidade de probabilidade do parâmetro h segue conforme ilustrando na Figura 19.

Restringindo a variabilidade da distribuição tomando como base os valores apresentados na Figura 19, conservou-se média igual a $0,82$, por consequência segue

que $h \sim \text{Beta}(82, 18)$ com variância igual a $0,0015$. Ampliando a variabilidade, de forma similar mantendo o valor da média constante, segue que $h \sim \text{Beta}(20,5; 4,5)$ com variância igual a $0,006$. Os histogramas que ilustram a forma das distribuições citadas estão disponíveis na Figura 20.

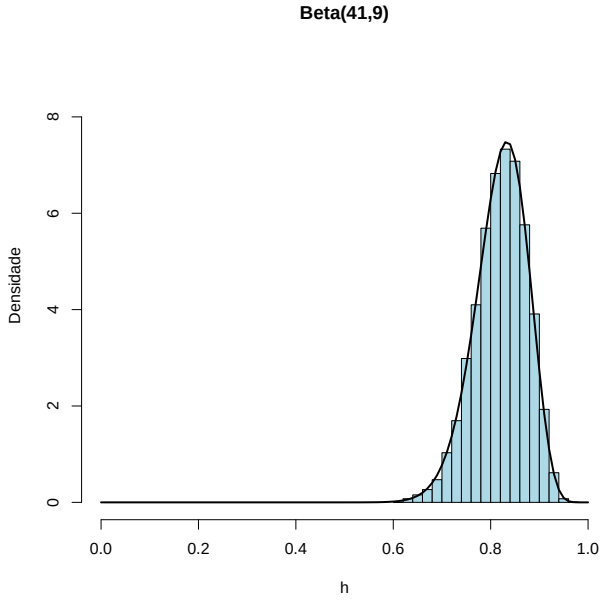


Figura 19: Densidade de probabilidade do parâmetro $h \sim \text{Beta}(41, 9)$.

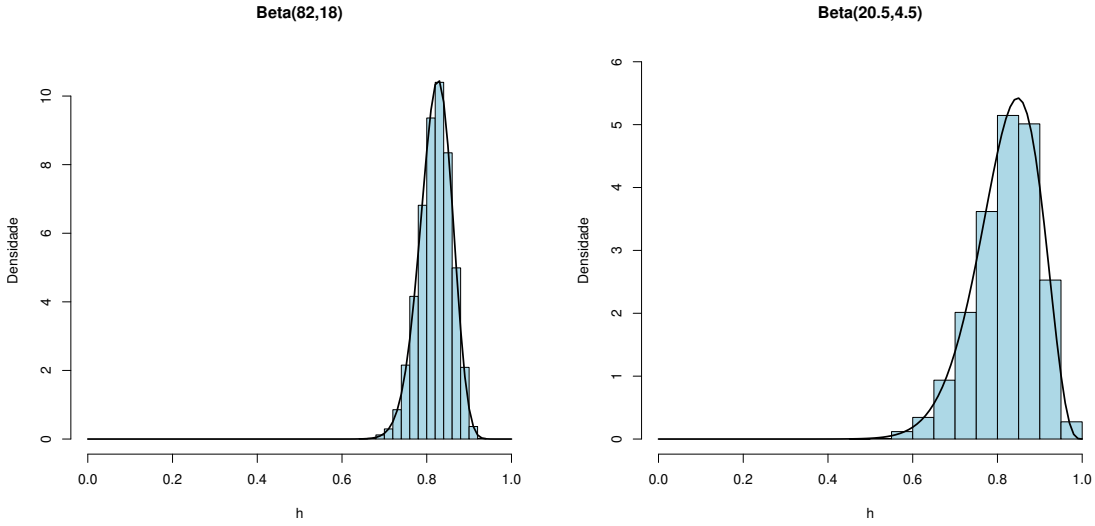


Figura 20: Densidades de probabilidade do parâmetro $h \sim \text{Beta}(82, 18)$ e $h \sim \text{Beta}(20,5; 4,5)$ respectivamente.

Estudando os parâmetros referente à limpeza do ambiente r e eficácia da limpeza α, assume-se distribuições de probabilidade Beta (a, b) específicas para r e α. Os valores para a e b foram calculados considerando as médias das distribuições de probabilidade Normal, disponíveis na Figura 13, iguais às médias das distribuições de probabilidade Beta.

Dos resultados obtidos da Equação 17, com média de r igual a $0,7$ e média de α igual a $0,55$, os valores de $a = 7$ e $b = 3$, com variância igual a $0,02$ seguem de acordo com o parâmetro r, enquanto os valores de $a = 11$ e $b = 9$, com variância igual a $0,012$ seguem de acordo com o parâmetro α. A representação gráfica das distribuições foram construídas por meio de 10000 valores gerados aleatoriamente de acordo com as respectivas distribuições de probabilidade como apresentado na Figura 21.

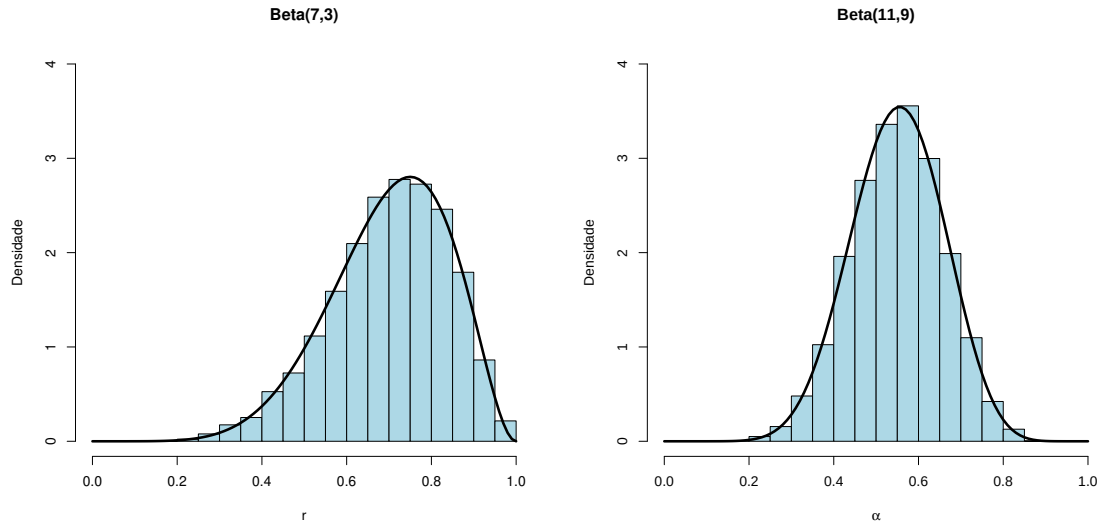


Figura 21: Densidades de probabilidade dos parâmetros $r \sim \text{Beta}(7, 3)$ e $\alpha \sim \text{Beta}(11, 9)$ respectivamente.

Visando reduzir a variabilidade de ambos parâmetros, r e α, baseado nos valores obtidos para a e b, foram calculados novos valores para a e b. Fixando a média igual a $0,7$ para o parâmetro r, considera-se que $r \sim \text{Beta}(14, 6)$ com variância igual a $0,01$, enquanto para o parâmetro α fixou-se a média igual a $0,55$, encontra-se que $\alpha \sim \text{Beta}(22, 18)$ com variância igual a $0,006$, como ilustrado na Figura 22. De forma

análoga, com o interesse de aumentar a variabilidade de ambos os parâmetros r e α, as respectivas médias permanecem fixadas considerando que $r \sim \text{Beta}(3,5;1,5)$ com variância igual a $0,035$ enquanto $\alpha \sim \text{Beta}(5,5;4,5)$ com variância igual a $0,0225$, como apresentado na Figura 23.

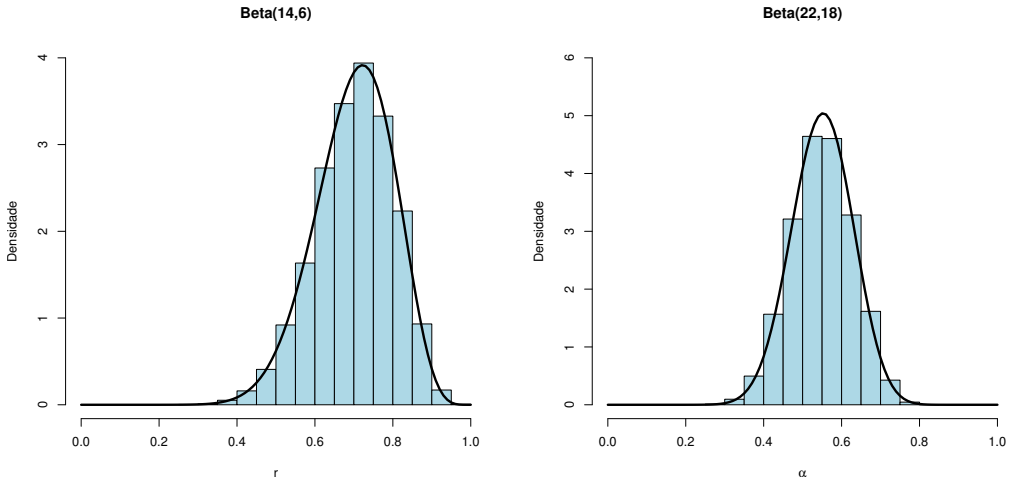


Figura 22: Densidades de probabilidade dos parâmetros $r \sim \text{Beta}(14,6)$ e $\alpha \sim \text{Beta}(22,18)$ respectivamente.

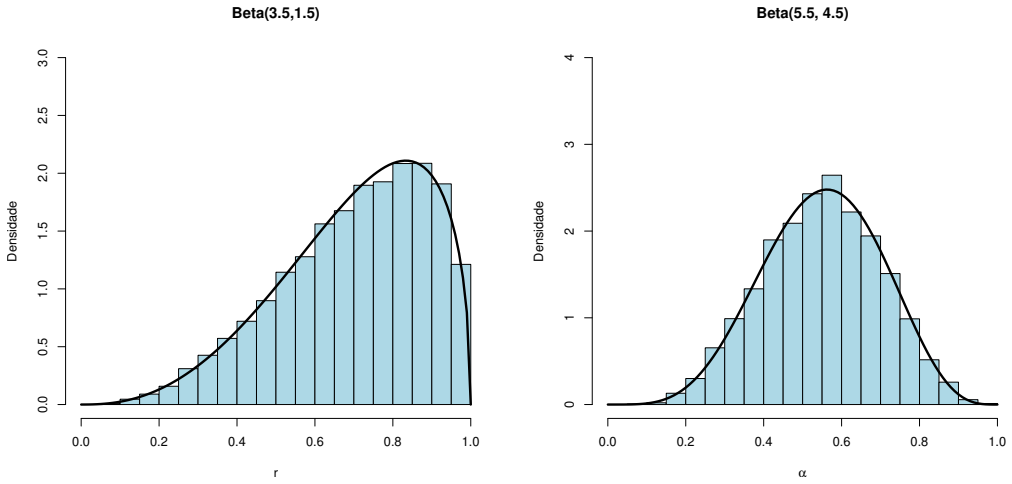


Figura 23: Densidades de probabilidade dos parâmetros $r \sim \text{Beta}(3,5;1,5)$ e $\alpha \sim \text{Beta}(5,5;4,5)$ respectivamente.

Com a finalidade de observar a dinâmica das variáveis de estado do modelo, foram montados os Cenários 19 e 20 com valores gerados aleatoriamente conside-

rando as distribuições de probabilidade Beta $(4, 46)$, Beta $(82, 18)$, Beta $(14, 6)$ e Beta $(22, 18)$ para os parâmetros τ, h, r e α. Os valores gerados aleatoriamente para os parâmetros estudados no Cenário 19 e 20, estão disponíveis na Tabela 5 e a representação gráfica dos mesmos estão disponíveis na Figura 24.

Os Cenários 19 e 20, apresentam estabilidade na dinâmica das variáveis de estado por volta dos 60 dias, mantendo a proporção de ocupação dos leitos por pacientes colonizados (C e C_A) e infectados (I) abaixo de 10%.

Tabela 5: Valores gerados por meio de distribuições de probabilidade Beta (a, b).

Parâmetros (a, b)	Cenário 19	Cenário 20
τ $(4, 46)$	0,1383	0,0749
h $(82, 18)$	0,7496	0,7295
r $(14, 6)$	0,7793	0,3692
α $(22, 18)$	0,4872	0,6390

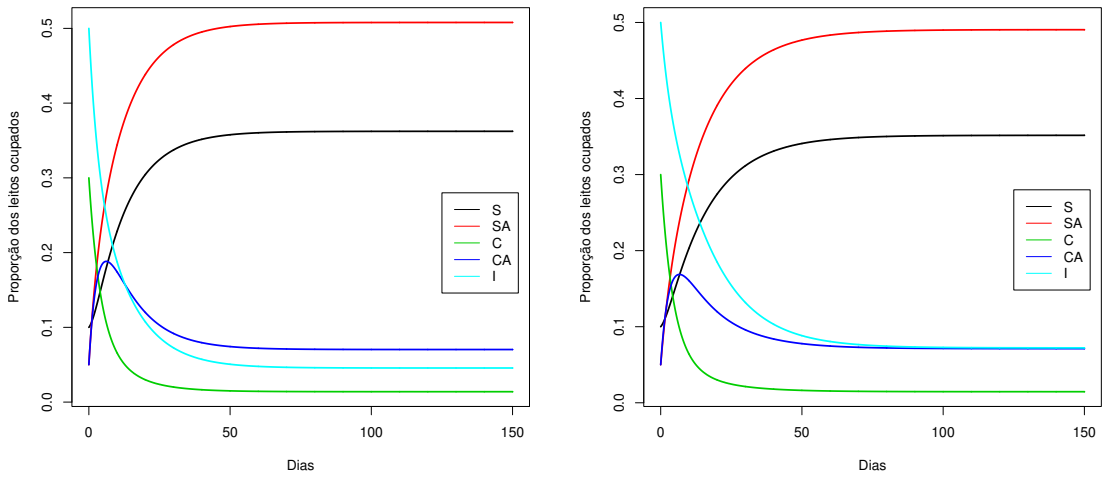


Figura 24: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 19 e 20 respectivamente.

Observando a dinâmica das variáveis de estado do modelo, considerando as distribuições de probabilidade Beta $(2, 23)$, Beta $(41, 9)$, Beta $(7, 3)$ e Beta $(11, 9)$ para os parâmetros τ, h, r e α, foram gerados os Cenários 21 e 22. A Figura 25

apresenta a dinâmica das variáveis de estado para os Cenários 21 e 22, com os valores obtidos aleatoriamente por meio das distribuições Beta (a, b), disponíveis na Tabela 6.

De forma semelhante aos Cenários 19 e 20, os Cenários 21 e 22 apresentam estabilidade por volta dos 60 dias, mantendo a proporção de ocupação dos leitos por pacientes colonizados (C e C_A) e infectados (I) abaixo de 10%.

Tabela 6: Valores gerados por meio de distribuições de probabilidade Beta (a, b).

Parâmetros (a, b)	Cenário 21	Cenário 22
τ $(2, 23)$	0,0696	0,2976
h $(41, 9)$	0,7570	0,8280
r $(7, 3)$	0,6799	0,7738
α $(11, 9)$	0,6199	0,7780

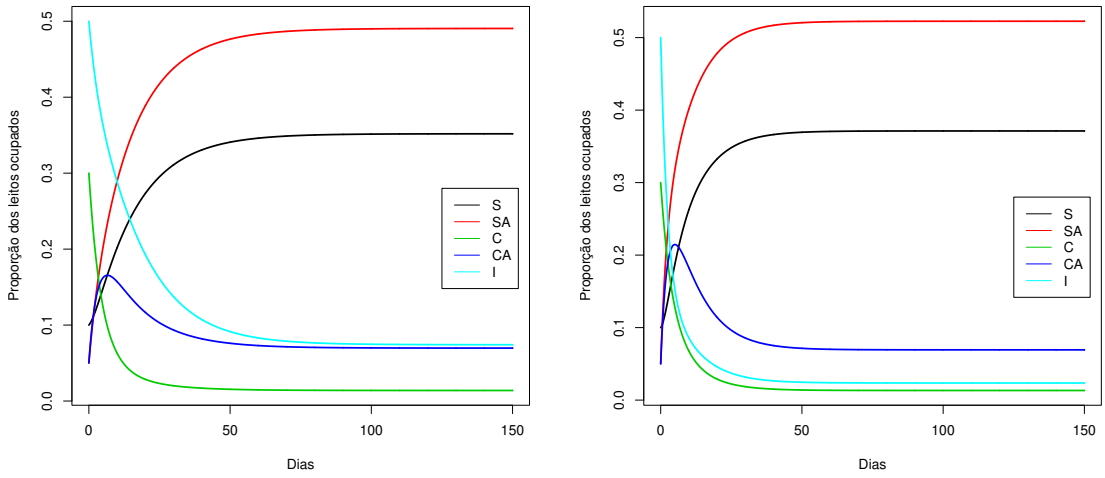


Figura 25: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 21 e 22 respectivamente.

Analisando a dinâmica das variáveis de estado do modelo, considerando para os parâmetros τ, h, r e α as distribuições de probabilidade Beta $(1; 11, 5)$, Beta $(20, 5; 4, 5)$, Beta $(3, 5; 1, 5)$ e Beta $(5, 5; 4, 5)$, foram gerados os Cenários 23 e 24. A Figura 26 ilustra a dinâmica das variáveis de estado para os Cenários 23 e 24, com

os valores obtidos aleatoriamente por meio das distribuições Beta (a, b), disponíveis na Tabela 7.

A dinâmica das variáveis de estado nos Cenários 23 e 24, seguem de forma semelhante aos demais cenários gerados por meio da distribuição de probabilidade Beta. Apresentam estabilidade por volta dos 60 dias mantendo baixa a proporção de ocupação dos leitos por pacientes colonizados (C e C_A) e infectados (I).

Tabela 7: Valores gerados por meio de distribuições de probabilidade Beta (a, b).

Parâmetros (a, b)	Cenário 23	Cenário 24
τ $(1; 11, 5)$	0,1677	0,1283
h $(20, 5; 4, 5)$	0,9037	0,7755
r $(3, 5; 1, 5)$	0,6170	0,8309
α $(5, 5; 4, 5)$	0,4716	0,5587

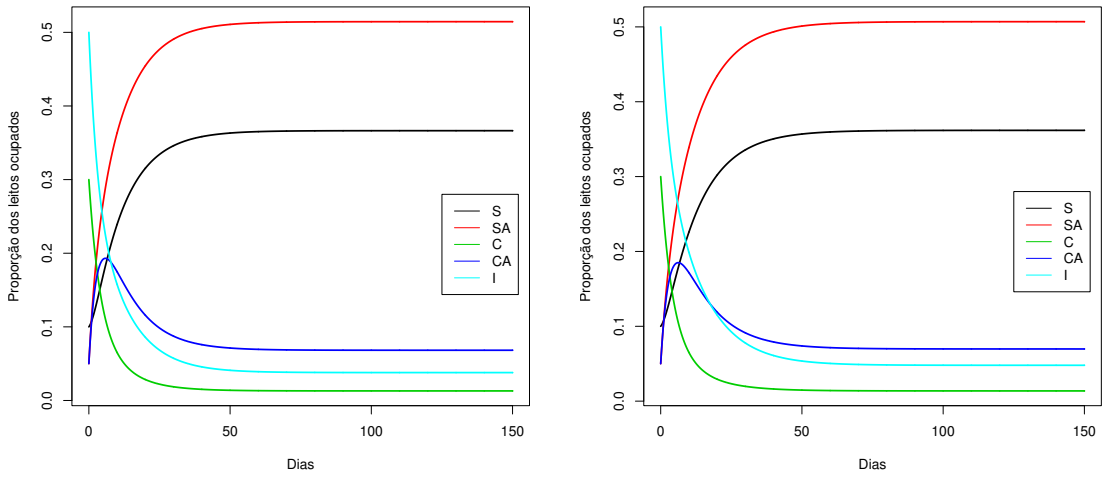


Figura 26: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para os Cenários 23 e 24 respectivamente.

Com a finalidade de ter maior controle da dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto, foram calculados três intervalos de confiança assintóticos para a distribuição Beta(a, b), específicos de cada parâmetro estudado. Também é disponibilizado os valores dos quantis de cada distribuição, considerando que 95% dos

valores gerados aleatoriamente pertençam ao intervalo.

A Tabela 8, disponibiliza os intervalos de confiança assintóticos das distribuições de probabilidade Beta$(4, 46)$, Beta$(2, 23)$ e Beta$(1; 11, 5)$, referentes ao parâmetro τ. Na Tabela 9 são apresentados os quantis das mesmas distribuições da Tabela 8. Os quantis foram gerados por meio da função "qbeta"com vetor de probabilidade igual a $0,025$ e $0,975$ para as três distribuições.

Tabela 8: Intervalo de Confiança de 95% para o parâmetro τ.

$\tau \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para τ
Beta $(4, 46)$	$(0,0461; 0,1139)$
Beta $(2, 23)$	$(0,0362; 0,1238)$
Beta $(1; 11, 5)$	$(-0,1160; 0,2760)$

Tabela 9: Quantis $2,5\%$ e $97,5\%$ para o parâmetro τ da distribuição Beta (a, b).

$\tau \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para τ
Beta $(4, 46)$	$(0,0227; 0,1687)$
Beta $(2, 23)$	$(0,0102; 0,2112)$
Beta $(1; 11, 5)$	$(0,0022; 0,2744)$

Comparando os valores da Tabela 9 com os disponíveis na Tabela 4, referente ao parâmetro τ, observa-se que o intervalo de confiança gerado, por meio da distribuição de probabilidade Normal, está inserido nos intervalos dos quantis da distribuição de probabilidade Beta(a, b). Demonstrando que os valores obtidos para o parâmetro τ, por meio da distribuição de probabilidade Beta, são favoráveis ao controle da dinâmica das variáveis de estado sem o risco de valores fora do intervalo 0 a 1 aparecer nas iterações do modelo.

Desta forma, considera-se que os intervalos apresentados na Tabela 9 satisfazem o objetivo do trabalho expondo quais valores τ pode assumir. Os valores disponíveis de τ, quando combinado aos demais parâmetros, apresentam estabilidade na dinâmica das variáveis de estado, permanecendo com baixa prevalência dos

pacientes colonizados (C e C_A) e infectados I na proporção de ocupação dos leitos.

Na Tabela 10, são disponibilizados três intervalos de confiança assintóticos das distribuições de probabilidade Beta$(82, 18)$, Beta$(41, 9)$ e Beta$(20, 5; 4, 5)$, referentes ao parâmetro h. A Tabela 11, informa os quantis das mesmas distribuições citadas na Tabela 10, calculados com o vetor de probabilidade igual a $0, 025$ e $0, 975$ para as três distribuições.

Tabela 10: Intervalo de Confiança de 95% para o parâmetro h.

$h \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para h
Beta $(82, 18)$	$(0, 5965; 1, 0435)$
Beta $(41, 9)$	$(0, 7681; 0, 8719)$
Beta $(20, 5; 4, 5)$	$(0, 5101; 1, 1299)$

Tabela 11: Quantis $2, 5\%$ e $97, 5\%$ para o parâmetro h da distribuição Beta (a, b)

$h \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para h
Beta $(82, 18)$	$(0, 7394; 0, 8885)$
Beta $(41, 9)$	$(0, 7034; 0, 9124)$
Beta $(20, 5; 4, 5)$	$(0, 6509; 0, 9410)$

Verificando as semelhanças entre os valores fornecidos na Tabela 11 e os valores de h dispostos Tabela 4, nota-se que o intervalo de confiança gerado por meio da distribuição de probabilidade Normal está contido em dois dos intervalos dos quantis, gerados por meio de distribuições de probabilidade Beta$(41, 9)$ e Beta$(20, 5; 4, 5)$. O intervalo gerado por meio da distribuição de probabilidade Beta$(82, 18)$ possui o limite superior contido no intervalo gerado por meio da distribuição de probabilidade Normal. Em resumo, a distribuição de probabilidade Beta apresenta valores admissíveis para o parâmetro h visando o controle da dinâmica das variáveis de estado, diferente das demais distribuições para o mesmo parâmetro.

Assim, considera-se que apenas dois dos intervalos dispostos na Tabela 11 satisfazem o objetivo do trabalho exibindo quais valores admissíveis para h. Quando

combinado os valores de h com os demais parâmetros, a dinâmica das variáveis do modelo proposto apresenta estabilidade, permanecendo com a capacidade de leitos ocupados por pacientes colonizados (C e C_A) e infectados I abaixo de 10%.

A Tabela 12 disponibiliza três intervalos de confiança assintóticos para a distribuição de probabilidade Beta(a, b), específicas de cada parâmetro e, a Tabela 13 informa os quantis das distribuições apresentadas na Tabela 12 para r e α.

Tabela 12: Intervalo de Confiança de 95% para os parâmetros r e α.

$r \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para r	$\alpha \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para α
Beta $(14, 6)$	$(0,4228; 0,9772)$	Beta $(22, 18)$	$(0,4981; 0,6019)$
Beta $(7, 3)$	$(0,3281; 1,0718)$	Beta $(11, 9)$	$(0,3265; 0,7735)$
Beta $(3,5; 1,5)$	$(0,3901; 1,0099)$	Beta $(5,5; 4,5)$	$(0,2401; 0,8599)$

Tabela 13: Quantis $2,5\%$ e $97,5\%$ para os parâmetros r e α da distribuição Beta (a, b).

$r \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para r	$\alpha \sim$ Beta(a, b)	Intervalo de variação para α
Beta $(14, 6)$	$(0,4880; 0,8742)$	Beta $(22, 18)$	$(0,3962; 0,6991)$
Beta $(7, 3)$	$(0,3999; 0,9252)$	Beta $(11, 9)$	$(0,3350; 0,7555)$
Beta $(3,5; 1,5)$	$(0,2838; 0,9715)$	Beta $(5,5; 4,5)$	$(0,2541; 0,8270)$

Analisando os valores das Tabelas 13 e 4, observa-se que o intervalos de confiança, gerado por meio de uma distribuição de probabilidade Normal, para r, está incluso nos três intervalos dos quantis, gerados por meio da distribuição de probabilidade Beta(a, b). De forma análoga, o intervalo de confiança para α, gerado por meio de uma distribuição de probabilidade Normal, está incluso nos três intervalos dos quantis gerados por meio da distribuição de probabilidade Beta(a, b).

Consequentemente, considera-se que os intervalos da Tabela 13, referente a r e α, satisfazem o objetivo do trabalho, dado que os mesmos expõem valores que tais parâmetros podem assumir. Em uma análise isolada apenas para r e α,

demonstra que o ambos apresentam estabilidade na dinâmica das variáveis de estado após 130 dias, como ilustrado na Figura 13, porém, quando combinados aos demais parâmetros estudados, identifica-se uma estabilidade por volta dos 60 dias, com baixa prevalência de leitos ocupados por pacientes colonizados (C e C_A) e infectados I.

5.2 Discussão

De acordo com a análise de sensibilidade do modelo, verificou-se que os parâmetros r e α, limpeza e eficácia da mesma, trazem uma certa estabilidade para o modelo. A higienização das mãos dos profissionais da saúde, h, altera a proporção de ocupação dos leitos, mas apenas ela não consegue inverter a proporção final dos pacientes permanecendo mais indivíduos infectados no ambiente mesmo considerando uma higienização de 79%.

O parâmetro referente ao tratamento das infecções, τ, altera a proporção de ocupação dos leitos reduzindo a proporção dos pacientes infectados e aumentando a proporção dos pacientes colonizados, quando fixado os parâmetros referentes ao sucesso no tratamento contra infecções, σ, auto resolução dos sintomas, η, taxa de transmissão cruzada, β, taxa de transmissão ambiente/ paciente, ζ e taxa de mortalidade, f, em constantes. Quando o parâmetro τ é simulado conjuntamente com o parâmetro h observam-se resultados melhores se comparados aos estudos individuais de cada parâmetro.

A limpeza do ambiente (r) e a eficácia da mesma (α), quando simulada com a higiene das mãos (h), não apresenta alterações significativas devido o ambiente estar limpo. Entretanto, quando os parâmetros referente a limpeza e eficácia da mesma são simulados conjuntamente ao parâmetro referente ao tratamento das infecções, τ, observa-se melhores resultados onde a proporção de ocupação dos leitos por pacientes infectados é de 1% com menos de 40 dias.

Quando gerado valores aleatórios dentro do intervalo de confiança assumindo uma distribuição de probabilidade Normal, o modelo volta a apresentar estabilidade e, apresenta um cenário melhor que o gerado utilizando os valores descritos no trabalho apresentado por Doan et al. (2016), devido a menor proporção de pacientes

infectados. De forma análoga, assumindo uma distribuição de probabilidade Uniforme, o modelo apresenta estabilidade após os 60 dias e, aparentemente, um cenário melhor que o cenário gerado assumindo uma distribuição Normal devido a proporção de ocupação dos leitos por pacientes infectados em torno de 1%.

Os valores gerados aleatoriamente, considerando a distribuição de probabilidade Beta, com parâmetros a e b específicos para cada parâmetro do modelo estudado, apresenta melhores resultados por retornar valores dentro do intervalo (0,1), coerentes com a realidade dos profissionais de saúde.

6 CONCLUSÕES

Com a aplicação da metodologia proposta no modelo matemático, obteve-se valores satisfatórios para os parâmetros do mesmo. Considerando que as condições iniciais utilizada no método numérico foram desfavoráveis ao controle da doença, os valores obtidos por meio da distribuição de probabilidade Beta (a, b) permitiram com que a dinâmica das variáveis de estado do modelo estabilizassem antes dos 100 dias em condições favoráveis ao controle da doença.

O conhecimento sobre as particularidades das distribuições de probabilidades utilizadas foram necessárias para identificar qual distribuição melhor se adequa as especificidades dos parâmetros estudados. Como as simulações das distribuições fazem uso de variáveis aleatórias, de acordo com as características de cada parâmetro, a distribuição de probabilidade Beta(a, b) apresentou melhores resultados devido a grande flexibilidade de forma, conseguindo assim se adaptar aos parâmetros.

Desta forma, com valores conhecidos para um conjunto de parâmetros de um modelo epidemiológicos, a dinâmica das variáveis de estado do modelo tendem a tomar proporções reais e aplicáveis, tornando as tomadas de decisões para o controle de doenças mais acessíveis.

O presente trabalho desperta interesse para que em trabalhos futuros realizem análises, por meio de simulações, de dois ou mais parâmetros para identificar as possíveis relações que existem entre os parâmetros do modelo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

In: **Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil**. OPAS/OMS, 03 de junho de 2021.

ANDRADE, D. D.; ANGERAMI, E. L. Reflexões acerca das infecções hospitalares às portas do terceiro milênio. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v.32, n.4, p.492–497, 1999.

ARENALES, S. H. D. V.; SALVADOR, J. A. **Cálculo Numérico: Uma Abordagem para o ensino a Distância**. EdUFSCAR, 2010.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas do contorno**. LTC, 2010.

CANTANE, D. R.; SILVA, H. D. O. F.; GODOI, L. F.; DE AQUINO ARAÚJO, A. Modelo de Otimização Aplicado à Dinâmica de Transmissão da Bactéria Responsável pela Infecção Hospitalar em UTIs. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.7, n.1, 2020.

COOPER, B.; MEDLEY, G.; SCOTT, G. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. **Journal of Hospital Infection**, v.43, n.2, p.131–147, 1999.

COSTA, K. G.; ET AL. Transmissão de Acinetobacter baumannii resistente em uma unidadede terapia intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico, 2010. Tese (Doutorado) - .

CRUZ, R. F.; SANTOS, K. A. F.; SOUZA, R. D. D. Instrução de Trabalho de procedimentos e condutas para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde 2017/2019., 2017.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; METZ, J. A. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R 0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. **Journal of mathematical biology**, v.28, n.4, p.365–382, 1990.

DOAN, T. N.; KONG, D. C.; MARSHALL, C.; KIRKPATRICK, C. M.; MCBRYDE, E. S. Modeling the impact of interventions against Acinetobacter baumannii transmission in intensive care units. **Virulence**, v.7, n.2, p.141–152, 2016.

FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.59, n.5, p.703–706, 2006.

LOPES, L. M. M.; SANTOS; DOS, S. M. P. Florence Nightingale: apontamentos sobre a fundadora da enfermagem moderna. **Revista de Enfermagem Referência**, v.serIII, n.2, p.181–189, 2010.

LOPES, M. L.; CORDEIRO, P. M.; OLIVEIRA, B. K. F. D.; SILVA, M. A. D.; ALBUQUERQUE, F. H. S.; MATA, M. M. D. Higienização das mãos na assistência de enfermagem ao paciente crítico em hospital universitário do Amazonas. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v.9, n.3, p.375–381, 2020.

MACIEL, C. D. C. S.; CÂNDIDO, H. R. L. F. Infecção hospitalar: principais agentes e drogas administradas. **Veredas Favip-Revista Eletrônica de Ciências**, v.3, n.1, 2013.

MELLO, M. H. D. P. L.; DA SILVA, R. F. D. O Número Básico de Reprodução de uma Doença e a Matriz Próxima Geração. **Cadernos do IME-Série Matemática**, p.27–41, 2019.

MERSMANN, O.; TRAUTMANN, H.; STEUER, D.; BORNKAMP, B. **truncnorm: Truncated Normal Distribution**, 2018. R package version 1.0-8.

MONTESINOS-LÓPEZ, O. A.; HERNÁNDEZ-SUÁREZ, C. M. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. **Salud pública de México**, v.49, p.218–226, 2007.

MOOD, A. M.; GRAYBILL, F. A.; BOES, D. C. **Introduction to the Theory of Statistics 1974**. McGraw-Hill Kogakusha, 1974.

OLIVEIRA, R. D.; MARUYAMA, S. A. T. Controle de infecção hospitalar: histórico e papel do estado. **Revista eletrônica de enfermagem**, v.10, n.3, 2008.

PEREIRA, M. S.; SILVA, A. C.; TIPPLE, A. F. V.; DO PRADO, M. A.; ET AL. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v.14, n.2, p.250–257, 2005.

RUBINSTEIN, R. Y.; KROESE, D. P. **Simulation and the Monte Carlo method**. John Wiley & Sons, 2016.

DOS SANTOS, L. M.; DE SOUZA, F. S. Uma análise do modelo SIR aplicado ao estudo da influenza A (H1N1). In: , 2012. **Anais do Congresso de Matemática Aplicada e Computaciona CMAC Nordeste 2012**; resumos. , 2012.

SANTOS, N. D. Q. Resistência bacteriana no contexto de infecção hospitalar. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v.13, n.SPE, p.64–70, 2004.

SOETAERT, K.; PETZOLDT, T.; SETZER, R. W. Solving Differential Equations in R: Package deSolve. **Journal of Statistical Software**, v.33, n.9, p.1–25, 2010.

WANG, X.; XIAO, Y.; WANG, J.; LU, X. A mathematical model of effects of environmental contamination and presence of volunteers on hospital infections in China. **Journal of theoretical biology**, v.293, p.161–173, 2012.

APÊNDICE A

Métodos Numéricos para Equações Diferenciais Ordinárias

Devido alguns sistemas de equações diferenciais não apresentarem soluções analíticas ou ainda, soluções difíceis de serem determinadas, métodos numéricos são utilizados para obter uma aproximação da solução de um problema de valor inicial, podendo estender-se facilmente para resolução de sistemas de equações lineares (Boyce & DiPrima, 2010).

Com t sendo a variável independente e y a incógnita (variável dependente) as equações diferenciais ordinárias (EDOs) de ordem n são equações em que estão envolvidas a função $y = y(t)$ e suas derivadas, $y^j = \frac{d^j y}{dt^j}$, até a n-ésima ordem. Seguindo essas premissas, tais equações apresentam-se da forma:

$$F(t, y(t), y(t)', y(t)'', ..., y^{(n)}(t)) = 0. \tag{19}$$

Dentre os métodos numéricos para EDO, os mais utilizados são os métodos de Runge-Kutta de 1º, 2º, 3º e 4ª ordens, sendo que os referentes às duas primeiras ordens são também conhecidos com Métodos de Euler e Euler aperçoado, respectivamente (Arenales & Salvador, 2010).

Considerando os métodos apresentados, o método de Runge-Kutta de 4ª ordem será utilizado pois apresenta melhor precisão se comparado aos demais métodos citados anteriormente (Boyce & DiPrima, 2010). Para melhor entendimento do mesmo, consideramos o problema de valor inicial (PVI) para equações de primeira ordem e a função de interesse:

$$\begin{cases} \dfrac{dy}{dt} & = & f(t, y(t)), \\ \\ y(t_0) & = & y_0. \end{cases} \tag{20}$$

O método de Runge-Kutta de 4ª ordem é expresso pela Equação 21, e consiste em calcular a mesma, repetidamente, utilizando o resultado de cada passo h para a realização do próximo. Assim, obtém-se uma sequência de valores $y_0, y_1, ..., y_n, ...$ que se aproximam da solução exata nos pontos $t_0, t_1, ..., t_n, ...$

$$y_{n+1} = y_n + h\left(\frac{k_{n_1} + 2k_{n_2} + 2k_{n_3} + k_{n_4}}{6}\right), \tag{21}$$

em que,

$$k_{n_1} = f(t_n, y_n); \tag{22}$$

$$k_{n_2} = f(t_n + 0,5h; y_n + 0,5hk_{n_1}); \tag{23}$$

$$k_{n_3} = f(t_n + 0,5h; y_n + 0,5hk_{n_2}); \tag{24}$$

$$k_{n_4} = f(t_n + h, y_n + hk_{n_3}). \tag{25}$$

O valor de cada passo pode ser ajustado de acordo com o sistema a ser resolvido. Visando manter o erro de truncamento local constante, o tamanho de h reduz a medida que t aumenta. Assim, quanto menor for o tamanho de h, o método retornará uma solução mais próxima da solução exata do problema. A intenção é usar apenas os passos necessários para manter um controle melhor das aproximações.

A estrutura do método, para qualquer linguagem de programação, segue de acordo com o Algoritmo 1 baseado nas informações dada por Boyce & DiPrima (2010). Para mais detalhes consultar Arenales & Salvador (2010), Boyce & DiPrima (2010).

Algoritmo 1: Método de Runge-Kutta 4 ª ordem

Passo 1. Definir a função $f(t, y)$;

Passo 2. Declarar a solução inicial y_0 e t_0;

Passo 3. Declarar o tamanho do passo h e o número de passos n;

Passo 4. Escreva y_0 e t_0

Passo 5. Para $1 \leq i \leq n$ calcule;

Passo 6. $k_1 = f(t, y)$

$$k_2 = f(t + 0.5 * h, y + 0.5 * h * k_1)$$

$$k_3 = f(t + 0.5 * h, y + 0.5 * h * k_2)$$

$$k_4 = f(t + h, y + h * k_3)$$

$$y = y + \frac{h(k_1 + 2 * k_2 + 2 * k_3 + k_4)}{6}$$

$$t = t + h$$

Passo 7. Retorne t e y;

Passo 8. Fim

Tal método foi utilizado constantemente no desenvolvimento deste trabalho retornando a solução do sistema de EDO apresentando convergência e estabilidade do sistema.

APÊNDICE B

Número Reprodutivo Básico R_0 referente ao ambiente

$$
\begin{aligned}
R_0 \;=\;& \zeta((((-\theta(\Phi_1-\Phi_2)\tau(1-\sigma)+\Phi_3\theta^2+(\Phi_3\gamma_C+\Phi_1\tau+\Phi_1 f+\Phi_2\eta+\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta+\\
&+(f+\eta+\tau)(\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2+\gamma_C\Phi_1))\mu_U(1-h)+\Phi_3\theta^2+(\Phi_3\gamma_C+\Phi_2\tau+\Phi_2 f+\Phi_2\eta+\\
&+\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta(f+\eta+\tau)(\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2+\gamma_C\Phi_2))U_A(1-h)+U(1-h)(-\theta(\Phi_1-\Phi_2)\tau(1-\sigma)+\\
&+\Phi_3\theta^2+(\Phi_3\gamma_C+\Phi_1\tau+\Phi_1 f+\Phi_2\eta+\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta+(f+\eta+\tau)(\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2+\\
&+\gamma_C\Phi_1))\mu_U(1-h))\gamma_U(1-h)+((-\theta(\Phi_1-\Phi_2)\tau(1-\sigma)+2\Phi_3\theta^2+(2\Phi_3\gamma_C+(\Phi_1+\Phi_2)\tau+\\
&+(\Phi_1+\Phi_2)f+2\eta\Phi_2+2\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta+2((\frac{1}{2}\Phi_1+\frac{1}{2}\Phi_2)\gamma_C+\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2)(f+\eta+\tau))\lambda(1-h)+\\
&+(\Phi_3\theta^2+(\Phi_3\gamma_C+\Phi_2\tau+\Phi_2 f+\Phi_2\eta+\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta+(f+\eta+\tau)(\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2+\\
&+\gamma_C\Phi_2))\varepsilon(1-h))U_A(1-h)+U(1-h)(-\theta(\Phi_1-\Phi_2)\tau(1-\sigma)+\Phi_3\theta^2+(\Phi_3\gamma_C+\Phi_1\tau+\Phi_1 f+\Phi_2\eta+\\
&+\Phi_3(\lambda+\varepsilon))\theta+(f+\eta+\tau)(\lambda\Phi_1+\varepsilon\Phi_2+\gamma_C\Phi_1))\lambda(1-h))\frac{1}{l_2}
\end{aligned}
$$

Em que,

$$
l_2 \;=\; r(-\theta\tau(1-\sigma)+(f+\tau)\theta+\gamma_C(f+\eta+\tau))(\lambda(1-h)+\varepsilon(1-h)+\gamma_U(1-h))\alpha(\lambda+\varepsilon+\theta+\gamma_C))
$$

Número Reprodutivo Básico R_0 referente ao pacientes

$$
\begin{aligned}
R_0 &= (\beta(h-1)(-(\theta\Omega_1+\theta_A)(\mu_U\gamma_U+\lambda)\tau(1-\sigma)+(((-\frac{117}{50}\eta-\frac{117}{50}f-\frac{117}{50}\tau-\frac{117}{50}\theta\Omega_2)\lambda+\\
&+(-\frac{117}{50}\theta_A\Omega_2-\frac{117}{50}(f+\eta+\tau)\Omega_1)\varepsilon+(-\frac{117}{50}\theta_A\Omega_2+(-\frac{117}{50}\eta-\frac{167}{50}f-\frac{167}{50}\tau)\Omega_1+\\
&\gamma_{C_A}\Omega_2)\theta+(\frac{167}{50}\gamma_C\Omega_2+f+\tau)\theta_A-\frac{167}{50}(\gamma_C\Omega_1-\frac{50}{167}\gamma_{C_A})(f+\eta+\tau)\mu_U+\\
&(\frac{167}{100}\theta\Omega_2+\frac{167}{100}\eta+\frac{167}{100}f+\frac{167}{100}\tau)\lambda+\frac{167}{100}((f+\eta+\tau)\Omega_1+\theta_A\Omega_2)(\varepsilon+\gamma_C+\theta))\gamma_U)+\\
&+\frac{167}{100}\gamma_{U_A}((\theta\Omega_2+\eta+f+\tau)\lambda+((f+\eta+\tau)\Omega_1+\theta_A\Omega_2)(\varepsilon+\gamma_C+\theta))\mu_U+\\
&+(\theta\Omega_2+\eta+f+\tau)\lambda^2+((\frac{167}{100}\theta\Omega_2+\theta_A\Omega_2+(\Omega_1+\frac{167}{100})(f+\eta+\tau))\varepsilon+\\
&+(\eta\Omega_1+\gamma_{C_A}\Omega_2+\theta_A\Omega_2)\theta+(f+\tau)\theta_A)+\gamma_{C_A}(f+\eta+\tau)\lambda+\frac{167}{100}(\varepsilon+\gamma_C+\theta)\varepsilon((f+\\
&+\eta+\tau)\Omega_1+\theta_A\Omega_2)))(\frac{1}{l_1})
\end{aligned}
$$

Em que,

$$
\begin{aligned}
l_1 &= (((-\mu_U+1)\gamma_U+\mu_U\gamma_{U_A}+\lambda+\varepsilon)((-\lambda\theta-\theta_A(\varepsilon+\gamma_C+\theta))\tau(1-\sigma)+((f+\tau)\theta_A+\\
&+\gamma_{C_A}(f+\eta+\tau))))
\end{aligned}
$$