

OTIMIZAÇÃO APLICADA AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DE
Acinetobacter spp EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Aurélio de Aquino Araújo

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo
Fevereiro - 2018

OTIMIZAÇÃO APLICADA AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DE
Acinetobacter spp EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Aurélio de Aquino Araújo

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

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo
Fevereiro - 2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Araújo, Aurélio de Aquino.

Otimização aplicada ao processo de transmissão de
Acinetobacter spp em Unidades de Terapia Intensiva / Aurélio
de Aquino Araújo. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Daniela Renata Cantane

Capes: 10104003

1. Otimização. 2. Modelos matemáticos. 3. Infecção
hospitalar. 4. Bactérias. 5. *Acinetobacter baumannii*. 6.
Infecções por *Acinetobacter*.

Palavras-chave: Bactéria; Infecção Hospitalar; Modelo
Matemático; Modelo de Otimização; Otimização.

Dedico

Ao meu pai Pedro (in memorian), a minha mãe Mariza, e aos meus irmãos Helen e Darlen, por todo amor, incentivo e paciência na minha caminhada. Tenho por vocês o maior amor do mundo.

Agradecimentos

- Agradeço a Deus pelo dom da sabedoria e pelos momentos difíceis da programação, em ter colocado anjos na minha vida me auxiliando.

- Ao meu pai Pedro (in memoriam), por tudo que fez por mim ao longo da vida e principalmente pelos seus ensinamentos de amor, carinho e respeito.

- À minha mãe Mariza, que perante as dificuldades durante a minha caminhada, sempre me ensinou a nunca desistir e encarar o mundo sempre de cabeça erguida. Deixo aqui meus sinceros agradecimentos e todo amor que eu possa lhe oferecer.

- Aos meus irmãos Helen e Dalen, por todo amor e carinho ao longo dessa caminhada.

- À minha amiga Lorena, em mostrar que mesmo distante nossa amizade nunca acabou e por sempre estar pronta a me ajudar.

- À minha amiga Rita, por ter me ajudado de diversas formas a minha chegada em Botucatu e por ter sido tão acolhedora quando necessitei de ajuda.

- À minha amiga e também Professora Miriam, pelos seus conselhos nos dias difíceis da vida e sempre me mostrando a luz necessária para cada caminho.

- À Professora Helenice, em me ajudar em devidos trabalhos do mestrado. E mostrando com seu respeito que uma Professora pode ser amada por todos.

- À Dona Selda, pelos seus conselhos do dia a dia.

- Ao Antone, pela ajuda e paciência na programação.

- À Professora Cláudia, pelo incentivo ao projeto.

- À minha orientadora Daniela, pela dedicação na orientação.

- À Capes pelo suporte financeiro,

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	ix
SUMMARY	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 INFECÇÃO HOSPITALAR (IH)	2
2.1 Ocorrência da Infecção Hospitalar	3
2.2 A Matemática e a Infecção Hospitalar	6
3 OTIMIZAÇÃO	9
3.1 Introdução a Teoria de Otimização	9
3.2 A Metaheurística <i>Variable Neighborhood Search</i> (VNS)	11
4 MODELOS MATEMÁTICOS	14
4.1 O Modelo Dinâmico de Transmissão de Infecção em UTIs	14
4.2 Algoritmo VNS para resolução do modelo (10)-(18)	18
5 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS	21
5.1 Ponto de Equilíbrio do Sistema de Equações Diferenciais (4)-(9)	21
5.2 Análise do Comportamento do Modelo (4)-(9)	22

	vi
5.3 Resultados Computacionais para o Modelo de Otimização	28
6 CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

Lista de Figuras

Página

1	Modelo epidemiológico compartimental de Infecção Hospitalar em UTIs (Jamielniak (2014)).	15
2	Comportamento da proporção de pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, da UTI 1.	25
3	Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde e colonizados, respectivamente, da UTI1.	25
4	Comportamento da proporção de pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, da UTI 2	26
5	Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, UTI 2.	26
6	Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, UTI 3.	27
7	Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, UTI 3.	27
8	Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,7$, $w_2=0,2$, $w_3=0,1$	29
9	Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,7$, $w_2=0,2$, $w_3=0,1$	29
10	Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,9$, $w_2=0,05$, $w_3=0,05$	30

11	Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,9$, $w_2=0,05$, $w_3=0,05$	31
12	Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, res- pectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,4$, $w_3=0,2$	32
13	Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,4$, $w_3=0,2$	32
14	Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, res- pectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,1$, $w_3=0,5$	33
15	Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,1$, $w_3=0,5$	33

Lista de Tabelas

Página

1	Métodos de controle e prevenção de infecção por <i>A. baumannii</i> (Vieira & Picoli, 2015)	6
2	Condições Iniciais	23
3	Parâmetros utilizados nas simulações computacionais	24

OTIMIZAÇÃO APLICADA AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DE *Acinetobacter spp* EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Autor: AURÉLIO DE AQUINO ARAÚJO

Orientadora: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE

RESUMO

Originadas na década de 1970, as Infecções Hospitalares vêm cada vez mais tomando proporções colossais, acarretando óbito em cerca de 30% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os pacientes diagnosticados com a infecção permanecem muito tempo internados, gerando um custo muito alto para os hospitais. No ambiente hospitalar a bactéria *Acinetobacter baumannii* é a principal responsável por tais infecções, devido a sua facilidade de sobreviver em ambientes secos e úmidos, podendo sobreviver tanto no organismo humano, quanto nos ambientes que os profissionais da saúde entram em contato (computadores, equipamentos médicos, etc). Os principais vetores desta bactéria são os próprios agentes de saúde, visto que os pacientes na UTI estão todos acamados. No entanto, medidas de higienização são extremamente necessárias para conter surtos da infecção. Por outro lado, devido as emergências nestas unidades, muitas vezes não há tempo hábil para tais procedimentos.

Visto que é impossível uma medida total de higienização e uma taxa nula de contato da equipe de trabalho com o ambiente em UTIs, é importante conhecer quais são as mínimas medidas necessárias para a diminuição de infecções hospitalares. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é propor e analisar um modelo que descreva a dinâmica de transmissão da infecção dentro de uma UTI, considerando pacientes e profissionais da saúde, assim como, propor um modelo de otimização visando determinar quais as mínimas medidas de higienização são necessárias para a minimização do número de pacientes infectados. Uma metaheurística *Variable Neighborhood Search* foi proposta para resolução do modelo de otimização. Para validação dos modelos foram realizadas simulações computacionais. Tais simulações mostraram que as medidas de higienização e contato com ambiente exercem grande influência na transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii*, e que a metodologia de otimização proposta é capaz de determinar medidas mínimas para o controle das infecções.

OPTIMIZATION APPLIED TO THE TRANSMISSION PROCESS OF *Acinetobacter spp* IN INTENSIVE CARE UNITS

Author: AURÉLIO DE AQUINO ARAÚJO

Adviser: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE

SUMMARY

Originated in the 1970s, Hospital Infections come every time more taking colossal proportions, causing death in about 30% of patients in Intensive Care Units (ICU). Patients diagnosed with infections remain long hospitalized, generating a very high cost for hospitals. In the hospital environment, *Acinetobacter baumannii* is the main responsible for such infections due to their ease of survival in dry and humid, and can survive both in the human body and in the environments that health workers contact (computers, medical equipment, etc.). The main vectors of this bacterium are the health agents themselves, since the patients in the ICU are all bedridden. However, hygiene measures are extremely necessary to contain outbreaks of infection. On the other hand, due to emergencies in these units, there is often no time for such procedures.

Since a total sanitation measure and it is important to know the minimum measures necessary for the decrease of infections. In this context, the objective

of this work is to propose and analyze a model that describes the dynamics of transmission of infection within an ICU, considering patients and health professionals, as well as to propose an optimization model aiming to determine the minimum hygienic measures are needed to minimize the number of infected patients. A *Variable Neighborhood Search* Metaheuristic was proposed to solve the optimization model. For validation of the models were carried out computational simulations. These simulations showed that hygiene and contact with environment influences the transmission of *Acinetobacter baumannii* bacteria and that the proposed optimization methodology is able to determine minimum measures for the control of infections.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Bassanezi (2011) uma boa forma de entender um problema real é dividi-lo em diversos compartimentos. Estes compartimentos facilitam a formulação de modelos matemáticos, principalmente modelos que representam alguma dinâmica. Atualmente, modelos compartimentais são utilizados em diversas áreas, na busca de entendimento da modelagem matemática e resolução de problemas.

De acordo com Arenales et al. (2007), os modelos matemáticos são descritos a partir de observações de fenômenos, processos ou sistemas. A formulação de um modelo é realizada transformando as observações (físicas, químicas, biológicas, econômicas, etc) em equações matemáticas a partir das leis que as regem. A formulação do modelo necessita de algumas sofisticações ou simplificações razoáveis, para que a solução seja coerente com o problema original. A validação do modelo é feita por meio dos resultados obtidos com maior proximidade do problema real.

Depois de caracterizado o problema a ser modelado, é necessário escolher os parâmetros e definir as variáveis a serem consideradas. Com o modelo corretamente formulado pode-se, a partir de sua resolução, tirar conclusões reais e decidir melhorias para o modelo. Caso contrário, é necessário rever todas as variáveis que foram propostas (Arenales et al., 2007).

Tal processo de modelagem tem sido extensivamente utilizado na área de epidemiologia, na tentativa de entender processos, tomar decisões e resolver problemas nesta área. Desta forma, a modelagem matemática aplicada as causas da infecção hospitalar, tem auxiliado cada vez mais a compreensão e controle desta doença. Segundo Costa (2010), a higienização das mãos, e erro humano nas cirurgias, a resistência microbiana, e estrutura do hospital são fatores que podem ser

entendidos e controlados com auxílio de modelos matemáticos. Dessa forma, o autor deixa claro que a modelagem matemática pode ser utilizada como auxílio na tomada de decisão visando melhorar o controle da infecção hospitalar.

Por outro lado, a literatura apresenta poucos trabalhos com investigações de modelos matemáticos para análise do processo de transmissão da infecção (Cooper et al., 2004; Raboud et al., 2005; Jamielniak, 2014). Assim, acredita-se que o presente trabalho tenha uma contribuição nesta área, visto que o objetivo aqui é desenvolver um modelo matemático para descrever o processo de transmissão de infecção da bactéria *Acinetobacter baumannii* em UTIs e também propor um modelo de otimização visando obter um controle ótimo desta infecção baseado no contato com ambiente e higienização. Tais modelos consideram compartimentos envolvendo pacientes e profissionais da saúde. Para resolução do modelo de otimização é proposta uma metaheurística *Variable Neighborhood Search* (VNS).

O trabalho está organizado da seguinte maneira: No Capítulo 2 são abordados aspectos gerais da Infecção Hospitalar. O Capítulo 3 aborda conceitos da teoria de otimização. Em seguida, no Capítulo 4 são apresentados e discutidos os modelos propostos para descrição da dinâmica do processo de transmissão de infecção hospitalar e o modelo de otimização visando determinar quais as mínimas medidas de higienização são necessárias para a minimização do número de pacientes infectados. No Capítulo 5 encontram-se os resultados das simulações computacionais realizadas. Finalmente, no Capítulo 6 encontram-se as conclusões do trabalho.

2 INFECÇÃO HOSPITALAR (IH)

A década de 1970, período no qual o país vivia a ditadura militar, foi marcada pela ampliação da economia, originando assim, a entrada de indústrias multinacionais e

promovendo o crescimento de indústrias voltadas para a área da saúde. Diante disso, os hospitais privados tiveram um crescimento significativo, sem nenhum controle de qualidade, proporcionando o surgimento da era da Infecção Hospitalar (IH). (Silva & Lacerda, 2011).

Em 1981, 150 mil pessoas morreram devido a Infecção Hospitalar, sendo a quarta causa de morte no país, fazendo com que o governo introduzisse um processo para o controle da IH (Lacerda, 2002). Contudo, em 1983 o Brasil publicou a primeira regulamentação sobre Controle da Infecção Hospitalar (CIH), tornando obrigatória a existência de uma Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH) imposta pela portaria 930/1993 com objetivo de determinar critérios para a prevenção e o controle das IHS em todo território nacional (Silva & Lacerda, 2011). Em 1987, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável pela proteção e segurança da saúde pública denominado *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), publicou uma norma de precaução universal de isolamento de substâncias corporais estabelecendo cuidados básicos com todos os pacientes, independentemente do seu diagnóstico (Lacerda, 2005).

Em 1993 o Ministério da Saúde (MS) publicou no Brasil a Portaria 930/1993, visando uma intervenção nos casos de infecções hospitalares. Em 1996 foram revisadas as medidas tomadas pela CDC, hoje denominadas “precauções baseadas na transmissão” e “precaução padrão”. No ano posterior foi aprovada a Lei 9431/97, que tornava obrigatório o CCIH e o PCIH (Programa Controle da Infecção Hospitalar) independente do tamanho do hospital. O PCIH fez verificações de casos da IH e definiu fatores relacionados ao risco de sua transmissão. (Lacerda, 2005; Silva & Lacerda, 2011).

2.1 Ocorrência da Infecção Hospitalar

A IH acontece após o período de internação do paciente no ambiente hospitalar ou após a sua alta, uma vez que o paciente tenha permanecido algum tempo no ambiente hospitalar e tenha recebido algum procedimento médico nesse ambiente.

A CDC estipula o prazo de 48 a 72 horas para manifestação da infecção hospitalar, mas alguns hospitais, seguindo um modelo clínico, adotam 48 horas, uma vez que apresentam procedimentos terapêuticos invasivos.

A infecção hospitalar também pode ser adquirida em hemodiálise, cuidados domiciliares (*home care*) etc. Diante disso, o nome infecção hospitalar passou a ser chamado de Infecção relacionada à Assistência à Saúde (IrAS).

A Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) é uma parte do setor de saúde chamado Centro de Terapia Intensiva (CTI). Tal setor é também composto pela Unidade Semi-Intensiva, Unidade Coronariana (UCO) e outros (AMIB, 2017). A UTI, onde admitem os pacientes graves que necessitam de acompanhamento para manter suas funções vitais, é considerada a área mais crítica nos hospitais, para transmissão de IrAS (Henes et al., 2013).

A permanência de pacientes em um UTI é longa, por esse fato o custo é muito elevado, sendo três vezes maior do que o custo com pacientes que não se encontram com nenhum tipo de infecção. No entanto, a grande preocupação não é apenas o fator econômico, mas também o fator social envolvido em todo este processo, sendo uma responsabilidade sócio-econômica, envolvendo custos e os fatores emocionais dos familiares (Magran et al., 1999; Rabhae et al., 2000).

As IHS são provocadas por bactérias do gênero *Acinetoobacter spp.* que é caracterizado por quatro espécies: *Acinetoobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetoobacter pittii* e *Acinetoobacter nosocomialis*.

Em 1970, foi inicialmente observado que as bactérias *Acinetobacter spp.* tem grande resistência a antibióticos, ocasionando um grande índice de mortalidade. Devido a essa resistência, a bactéria se espalhou e alcançou diferentes localidades (cidades, países etc.), causando surtos simultâneos em diversos ambientes (Costa, 2010).

O maior número de casos de IH nas UTIs é causado pela bactéria *A. baumannii* (Vieira & Picoli, 2015). Estudos realizados nos Estados Unidos relatam que de 5 a 10% das infecções por esta bactéria ocorrem por pneumonias associadas a

mecanismos de ventilação em UTI, acarretando morte de alguns pacientes. A causa de mortalidade por infecção pela *A. baumannii* varia de 7,8 a 23% em pacientes hospitalizados e de 10 a 43% em pacientes internados em UTIs. Ressalta-se que a permanência média da bactéria no organismo é de 3 dias a 5 meses (Costa, 2010).

Os riscos de transmissão e infecção são definidos da seguinte forma: procedimentos invasivos, aparelhos eletrônicos (monitores, aparelhos de raio-X, teclado de computadores), pessoa com vírus da Aids, período muito longo de hospitalização, dispositivos vasculares e urinários. Não está comprovado, nos estudos de epidemiologia, que a contaminação possa ocorrer da forma paciente-paciente, mas profissionais da saúde podem se contaminar no manuseio de pacientes infectados e propagar para pacientes não-infectados (Vieira & Picoli, 2015; Costa, 2010). Como a bactéria tem grande facilidade de sobreviver em qualquer tipo de ambiente, seja em objetos secos e úmidos (detergente, sabão, água destilada), os profissionais da saúde têm uma grande contribuição na transmissão dessa bactéria. O manuseio de alguns objetos de trabalho com mãos esterilizadas incorretamente podem gerar também a infecção hospitalar (Costa, 2010; Vieira & Picoli, 2015). Assim, foram adotadas mundialmente algumas medidas gerais para o controle de IHS, as quais estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Métodos de controle e prevenção de infecção por *A. baumannii* (Vieira & Picoli, 2015)

Método	Especificação
Controle do ponto de origem	Deteção da origem no cenário de surtos
Precauções padrões	Higiene das mãos e o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs)
Limpeza e desinfecção ambiental	Contaminação ambiental generalizada é frequentemente relatada em cenário epidêmico e reservatórios ambientais provavelmente desempenham um papel neste panorama
Coorte de pacientes	Agrupar colonizados e infectados em uma unidade específica
Coorte da equipe de profissionais	Designar equipe médica para cuidar apenas de pacientes colonizados e infectados
Isolamento clínico de paciente	Requerido em alguns casos de surto a fim de interromper a transmissão e permitir a completa desinfecção ambiental
Administração de antibióticos	Programas para promover o uso criterioso de antibióticos a fim de prevenir a emergência de mecanismos de resistência
Tentativa de Controle	Identificação de pacientes colonizados ou infectados para que as intervenções possam ser implementadas

2.2 A Matemática e a Infecção Hospitalar

As doenças infecciosas já eram estudadas por Hipócrates (460-370 a.C.). Nessa época, os ensinamentos eram da forma “ensinando e praticando”. Tal conhecimento era passado de pai para filho, pois não existia nenhum órgão de ensino (Rebolo, 2006).

Com o passar dos séculos, Daniel Bernoulli (1700-1782) publicou, em 1760, um artigo apresentando um dos primeiros modelos matemáticos para doenças infecciosas, validando a eficiência de vacinação de pessoas saudáveis. Após um século e meio outras teorias matemáticas de transmissão das doenças infecciosas foram desenvolvidas (Nepomuceno, 2005).

Um dos mais importantes conceitos envolvido na aplicação da Matemática na epidemiologia foi apresentado por Hamer em 1906. O conceito, também denominado “princípio de ação de massa”, permitiu a epidemiologia ter o seu desenvolvimento e disseminação. O crescimento de uma epidemia depende do número de indivíduos suscetíveis, colonizados e da taxa de contato da população de indivíduos suscetíveis e infectados. A propagação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis pela densidade de indivíduos infecciosos. Em meados do século XX, a modelagem matemática de problemas reais teve um grande avanço, obtendo vários modelos matemáticos em diversas áreas de conhecimento, inclusive para infecção hospitalar (Amaku, 2001).

Os primeiros estudos realizados com simulação na área de controle de infecção hospitalar foram desenvolvidos por Sébille & Valleron (1997), incluindo no seu modelo pacientes e equipe de trabalho na transmissão da doença. Através de parâmetros estimados e observados em um hospital, foi concluído que a higienização das mãos tem um efeito significativo na colonização da equipe de trabalho, mas a higienização das mãos e uso de antibióticos teve um efeito restrito sobre a colonização dos pacientes. Além disso, os autores comparam o uso de dois antibióticos, obtendo resistência em apenas um deles.

Cooper et al. (2004) observaram, a partir de um modelo matemático, que a higienização das mãos é um dos fatores de maior impacto na infecção. Outras modelagens também foram propostas para entendimento do processo de infecção hospitalar, como exemplo D’Agata et al. (2005); Raboud et al. (2005). Trabalhos como Grundman et al. (2002) e Anderson & May (1991) apresentam estudos de coorte, estudando o processo de infecção dentro de um grupo exposto.

Jamielniak (2014) propôs um modelo matemático em tempo discreto para descrever a transmissão de *A. baumannii* em uma UTI brasileira. Para este modelo foram analisadas as estabilidade e sensibilidade em tempo determinístico e também foram realizadas simulações e avaliações usando uma abordagem estocástica com objetivo de tomar medidas eficazes para tal controle.

Diante das discursões anteriormente, pode ser notado que os modelos matemáticos da literatura, abordada na área de epidemiologia, são voltados apenas para a compreensão do processo de transmissão de infecção hospitalar. Não foram observados, nesta literatura, trabalhos que se preocupem com a otimização das formas de controle da infecção. Portanto, a proposta apresentada neste trabalho poderá contribuir com esta área ainda não explorada.

3 OTIMIZAÇÃO

Neste capítulo apresenta-se uma breve introdução à teoria de otimização, abordando alguns conceitos básicos e a metaheurística *Variable Neighborhood Search* (VNS) para resolução de problemas de otimização. O interesse neste capítulo é apresentar ao leitor apenas os conceitos necessários para o entendimento da metodologia abordada nessa dissertação. Caso o leitor necessite maiores informações sobre a teoria de otimização são indicadas as referências Arenales et al. (2007) e Hansen & Mladenović (1999).

3.1 Introdução a Teoria de Otimização

A otimização é um processo matemático no qual se deseja obter a melhor combinação de variáveis dentro de um processo, atendendo certas limitações ou imposições e visando atingir um objetivo pré - estabelecido. A teoria de otimização é muito ampla, tratando de técnicas de modelagem, métodos de resolução de modelos, estudo de convergências de algoritmos computacionais e muitos outros.

A modelagem na área de otimização inicia-se com o conhecimento do problema a ser tratado, identificando o objetivo a ser atingido (maximizar ou minimizar determinado fator), assim como as variáveis de decisão envolvidas neste processo de otimização. Devem ser conhecidas todas as restrições impostas sobre o processo.

Identificados o objetivo, as variáveis e as restrições, o próximo passo é a codificação destes em uma linguagem matemática. O produto resultante da modelagem é chamado *modelo de otimização* ou *problema de otimização*.

Segundo Boyd & Vandenberghe (2004) um problema de otimização

consiste em maximizar ou minimizar uma função dentro de um conjunto preestabelecido (conjunto de restrições). O modelo de otimização pode ser expresso da seguinte forma.

$$\text{minimize (ou maximize) } f(x) \quad (1)$$

sujeito a

$$g(x) \leq 0 \text{ (ou } g(x) = 0 \text{ ou } g(x) \geq 0), \quad (2)$$

$$x \in R^n. \quad (3)$$

Em que: x é o vetor que contém as variáveis de decisão, a função $f : R^n \rightarrow R$ é chamada de função objetivo; as restrições $g : R^n \rightarrow R^p$ delimitam o espaço das soluções do problema.

Definição 1: Uma solução é chamada de solução factível ou solução viável se esta atende a todas as restrições do problema.

Definição 2: Uma solução factível que otimiza (maximiza ou minimiza) a função objetivo é chamada solução ótima.

Dependendo da natureza do problema (1)-(3), este recebe uma classificação dentro da teoria de otimização:

- *Problema de Programação Não Linear* (PPNL): se $f(x)$ e/ou $g(x)$ forem não lineares, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, $x_i \in R$, $i = 1, 2, \dots, n$.

- *Problema de Programação Linear* (PPL): Se $f(x)$ e $g(x)$ forem lineares, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, $x_i \in R$, $i = 1, 2, \dots, n$.

- *Problema de Programação Linear Inteira* (PPLI): se $f(x)$ e $g(x)$ forem lineares, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, x_i inteiro para todo i , $i = 1, 2, \dots, n$.

- *Problema de Programação Linear Inteira Mista* (PPLIM): se $f(x)$ e $g(x)$ forem lineares, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, x_i inteiro para algum i , $i = 1, 2, \dots, n$.

- *Problema de Programação Não Linear Inteira* (PPNLI): se $f(x)$ e/ou $g(x)$ forem não lineares, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, x_i inteiro para todo i , $i = 1, 2, \dots, n$.

Para resolução do modelo (1)-(3) deve-se observar a sua classificação, pois existem métodos específicos para cada uma dessas classes. Sendo estes métodos exatos ou heurísticos.

Métodos exatos são aqueles que determinam a solução ótima do problema em questão, podendo ser provado por técnicas matemáticas que a solução encontrada é exata. Os métodos heurísticos determinam solução aproximada para o problema, tal solução pode ser a solução ótima ou estar muito próxima da ótima, mas nada se pode comprovar quanto a esta otimalidade. As vantagens dos métodos heurísticos são a facilidade de implementação, a capacidade de aplicação a qualquer tipo de problema dentre as classificações descritas, e alguns métodos heurísticos (metaheurísticas) fornecem soluções factíveis muito próximos do ótimo global. Cuidados devem ser tomados na escolha da metaheurística a ser usada, e também deve-se analisar a real necessidade de aplicação de um método aproximativo ao invés de um método exato. Uma metaheurística bastante utilizada e que tem apresentado excelentes resultados é *Variable Neighborhood Search* (Algoritmo de Busca em Vizinhança).

3.2 A Metaheurística *Variable Neighborhood Search* (VNS)

A metaheurística VNS foi desenvolvida por Hansen & Mladenović (1999), e baseia-se na varredura de vizinhanças de uma dada solução inicial em busca de soluções melhores para o problema. Assim, definidas as estruturas e o número de vizinhanças a serem usadas ($N^k, k = 1, \dots, Kmax$), a partir de uma solução inicial x , é realizada uma exploração nas vizinhanças definidas com sucessivas atualizações de boas soluções até que todo espaço de busca seja explorado a partir de vizinhos de soluções locais.

Segue o algoritmo básico:

Algoritmo VNS

Dado $Kmax$ e definidas as vizinhanças $N_k(x)$, $k=1,...,Kmax$ faça:

1. Determine aleatoriamente uma solução factível inicial x e faça $k \leftarrow 1$;
2. Enquanto $k \leq Kmax$
 - 2.1 Encontre o Melhor Vizinho $x_1 \in N_k(x)$ usando o algoritmo MV;
(% perturbação e busca local)
 - 2.2 Se x_1 for melhor que x faça
 $x \leftarrow x_1$; $k \leftarrow 1$; (% movimento)
 - 2.3 senão
 $k \leftarrow k + 1$;
 - 2.4 Fim-Se;
- 3 Fim-Enquanto;
- 4 Faça $x^* \leftarrow x$. (% Melhor solução)

Algoritmo MV (% algoritmo auxiliar)

Dado $lmax$ faça: (% $lmax$ é o número de iterações)

1. Gere aleatoriamente $x_1 \in N_k(x)$ e faça $l \leftarrow 1$
2. Enquanto $l \leq lmax$
 - 2.1 Perturbe x_1 (% gere aleatoriamente $x_2 \in N_k(x_1)$)
 - 2.2 Se x_2 for melhor que x_1 faça
 $x_1 \leftarrow x_2$;
 - 2.3 Fim-se;
 - 2.4 $l \leftarrow l + 1$;
3. Fim-Enquanto;
4. Retorne com x_1 .

No próximo capítulo são propostos dois modelos, um modelo que descreve a dinâmica de transmissão da infecção dentro de uma UTI e um modelo de

otimização, considerando pacientes e profissionais da saúde, visando determinar quais as mínimas medidas de higienização e contato com ambiente, necessárias para a minimização do número de pacientes infectados.

4 MODELOS MATEMÁTICOS

Neste capítulo, propõe-se dois modelos, um modelo para descrever o processo de transmissão de infecção hospitalar causada pela bactéria *Acinetobacter baumannii* em UTIs, e outro modelo visando determinar quais as mínimas medidas de higienização e contato com ambiente, necessárias para a minimização do número de pacientes infectados.

4.1 O Modelo Dinâmico de Transmissão de Infecção em UTIs

Nesta sessão é proposto um modelo matemático que descreve a dinâmica de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* para humanos em UTIs. Para a descrição do modelo considera-se que os leitos na UTI denominados como a seguir:

Leitos S: são leitos ocupados por pacientes que são suscetíveis a infecção.

Leitos C: são leitos ocupados por pacientes que estão em estado de observação, com suspeita de terem sido infectados, diz-se pacientes colonizados.

Leitos I: são leitos ocupados por pacientes que tenham a infecção já confirmada.

Leitos V: são leitos que não estão ocupados (vazios).

Outras denominações são dadas para os profissionais da saúde:

Profissionais E: são aqueles suscetíveis à infecção.

Profissionais H: são aqueles que transitaram na UTI e foram coloniza-

dos.

Conforme ilustrado na Figura 1, existe uma taxa λ de admissão de novos pacientes na UTI. Destes, existe uma proporção de ϕ pacientes colonizados e $(1 - \phi)$ suscetíveis. Dentro da UTI, pacientes que estão com suspeita da infecção saem do compartimento de suscetíveis e entram no compartimento de colonizados com uma taxa σ . É considerado que não há transmissão da bactérias *A. baumannii* pela respiração de pacientes-pacientes e pacientes-equipe. A colonização de pacientes devido ao ambiente (contatos com objetos do tipo computador, raio-X, etc) é menor do que a colonização da equipe de trabalho devido ao ambiente. Segundo Jamielniak (2014) a colonização de pacientes é $\frac{1}{5}$ da colonização da equipe de trabalho devido ao ambiente, isto é devido ao fato de que a equipe tem mais contato com as superfícies que podem estar contaminadas, ou seja, sendo τ_1 a contaminação devido ao ambiente, então $\sigma = \frac{\tau_1}{5}$. Quando um paciente colonizado é diagnosticado com a infecção, este é transferido para o compartimento dos isolados, sendo esta taxa de transferência igual a μ . Os pacientes suscetíveis, colonizados e isolados são recuperados do seu estado de enfermo ou vão a óbito a uma taxa de γ_1 , γ_2 e γ_3 , respectivamente.

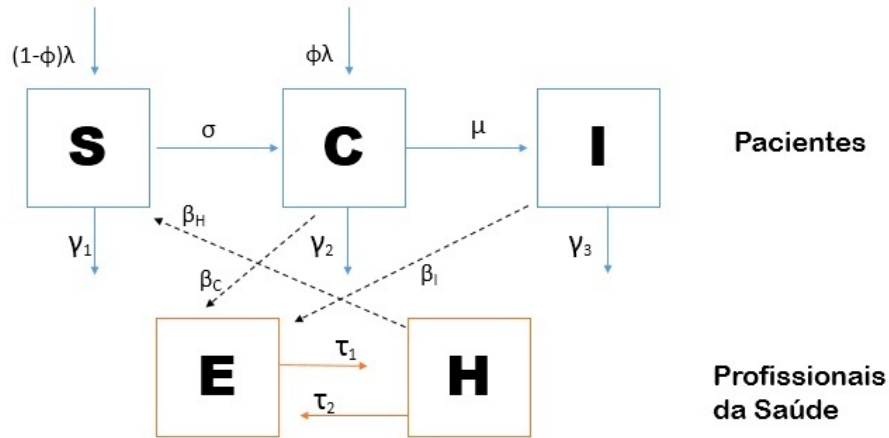


Figura 1: Modelo epidemiológico compartimental de Infecção Hospitalar em UTIs (Jamielniak (2014)).

A taxa de procedimento de higienização tomada pela equipe de traba-

lho é dada por τ_2 . As taxas de contato média de profissionais da saúde colonizados com pacientes suscetíveis, colonizados e isolados são dadas por β_H , β_C e β_I respectivamente.

A dinâmica associada ao modelo compartimental da Figura 1 pode ser descrita pelo sistema a seguir

$$\frac{dS(t)}{dt} = (1 - \phi)V(t)\lambda - \sigma S(t) - \gamma_1 S(t) - (\beta_H H(t)) S(t) \quad (4)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = (\beta_H H(t)) S(t) + \sigma S(t) + \phi\lambda V(t) - \mu C(t) - \gamma_2 C(t) \quad (5)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \mu C(t) - \gamma_3 I(t) \quad (6)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -(\beta_C C(t) + \beta_I I(t)) E(t) + \tau_2 H(t) - \tau_1 E(t) \quad (7)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \tau_1 E(t) - \tau_2 H(t) + (\beta_C C(t) + \beta_I I(t)) E(t) \quad (8)$$

$$V(t) = 1 - (S(t) + C(t) + I(t)) \quad (9)$$

Em que as variáveis de estado $S(t)$, $C(t)$, $I(t)$, $E(t)$, $H(t)$ e $V(t)$, são definidas como

- $S(t) \rightarrow$ proporção de leitos da UTI ocupados por pacientes suscetíveis no tempo t ;
- $C(t) \rightarrow$ proporção de leitos da UTI ocupados por pacientes colonizados no tempo t ;
- $I(t) \rightarrow$ proporção de leitos da UTI ocupados por pacientes isolados no tempo t ;
- $E(t) \rightarrow$ proporção de profissionais de saúde da equipe de trabalho não colonizados no tempo t ;
- $H(t) \rightarrow$ proporção de profissionais de saúde da equipe de trabalho colonizados no tempo t .

- $V(t) \rightarrow$ proporção de leitos vazios na UTI no tempo t ;

Os pacientes nos leitos e a equipe de trabalho têm contato no dia a dia. Com isso, analogamente a equipe de trabalho tem β_H contatos com indivíduo suscetível, correspondente a uma taxa $\phi_H = \beta_H H(t)$, que representa a densidade de contatos com trabalhadores colonizados. Analogamente, considere que a equipe de trabalho tem, em média, β_C e β_I contatos com pacientes colonizados e isolados, uma taxa $\phi_P = \beta_C C(t) + \beta_I I(t)$, a qual representa o número de contatos com pacientes colonizados e isolados (Jamielniak, 2014).

N_L denotará neste trabalho o número total de leitos da UTI destinados a pacientes e N_E o número total de profissionais da saúde.

Jamielniak (2014) verificou por meio da análise de estabilidade e simulação que a sensibilidade do seu modelo discreto está relacionada às taxas de contaminação do ambiente e higienização.

Com o intuito de minimizar o processo da infecção hospitalar causada pela bactéria *Acinetobacter baumannii*, propõe-se neste trabalho um modelo de otimização que visa minimizar a proporção de leitos ocupados por pacientes isolados. Outros dois objetivos são determinar taxas ótimas de contaminação pelo ambiente e higienização da equipe de trabalho que mantenham o controle da infecção na UTI. O interesse neste problema é abarcar situações em que não se tem tempo hábil de correta higienização, devido as emergências da UTI, mas mesmo assim, deve-se evitar a contaminação pelo ambiente devido ao atendimento das emergências. O modelo de otimização é proposto a seguir:

$$\min \int_0^T (w_1 I^2(t) - w_2 \tau_1^2 + w_3 \tau_2^2) dt \quad (10)$$

s.a.

$$\frac{dS(t)}{dt} = (1 - \phi)V(t)\lambda - \sigma S(t) - \gamma_1 S(t) - (\beta_H H(t)) S(t) \quad (11)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = (\beta_H H(t)) S(t) + \sigma S(t) + \phi \lambda V(t) - \mu C(t) - \gamma_2 C(t) \quad (12)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \mu C(t) - \gamma_3 I(t) \quad (13)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -(\beta_C C(t) + \beta_I I(t)) E(t) + \tau_2 H(t) - \tau_1 E(t) \quad (14)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \tau_1 E(t) - \tau_2 H(t) + (\beta_C C(t) + \beta_I I(t)) E(t) \quad (15)$$

$$V(t) = 1 - (S(t) + C(t) + I(t)) \quad (16)$$

$$(\tau_1, \tau_2) \geq 0 \quad (17)$$

O sistema contempla uma condição inicial:

$$S(0) = S_0, C(0) = C_0, I(0) = I_0, E(0) = E_0, H(0) = H_0 \quad (18)$$

Para resolução do modelo é proposto o seguinte heurística VNS, denominada VNS-IH.

4.2 Algoritmo VNS para resolução do modelo (10)-(18)

As restrições do problema de otimização (10)-(18) são dadas pelo sistema de equações diferenciais ordinárias (4)-(9), o qual pode ser resolvido utilizando o Método de Runge Kutta, com a condição inicial (18).

A integral em (10) pode ser resolvida utilizando métodos numéricos, como exemplo o método clássico $\frac{1}{3}$ de Simpson.

Para a definição das vizinhanças para o VNS-IH considera-se dada a condição inicial S_0, C_0, I_0, E_0, H_0 , e obtidos aleatoriamente τ_1 e τ_2 factíveis. τ_1 e τ_2 devem ser tais que gerem soluções factíveis para o problema (10)-(18), ou seja, as

soluções de estado do sistema de equações diferenciais devem ser positivas e menor que 1, pois trata-se de proporções.

Assim, definindo x como uma solução da forma $x = ((\tau_1, \tau_2) / \tau_1 \text{ e } \tau_2 \text{ factíveis})$, as vizinhanças de x são definidas como:

$$N^1(x) = \{ (\tau_1, \tau_2^*) / \tau_1 \text{ e } \tau_2^* \text{ são factíveis e } \tau_2^* > \tau_2 \};$$

$$N^2(x) = \{ (\tau_1, \tau_2^*) / \tau_1 \text{ e } \tau_2^* \text{ são factíveis e } \tau_2^* < \tau_2 \};$$

$$N^3(x) = \{ (\tau_1^*, \tau_2) / \tau_1^* \text{ e } \tau_2 \text{ são factíveis e } \tau_1^* > \tau_1 \};$$

$$N^4(x) = \{ (\tau_1^*, \tau_2) / \tau_1^* \text{ e } \tau_2 \text{ são factíveis e } \tau_1^* < \tau_1 \};$$

Algoritmo VNS-IH

Dadas as vizinhanças $N^1(x)$, $N^2(x)$, $N^3(x)$, $N^4(x)$ em que $x = ((\tau_1, \tau_2) / \tau_1 \text{ e } \tau_2 \text{ factíveis})$, faça:

1. Determine uma solução factível x e faça $k \leftarrow 1$
2. Enquanto $k < 4$
 - 2.1 Encontre o Melhor Vizinho $x_1 \in N_k(x)$ usando o algoritmo MV;
 - 2.2 Se $J(x_1, t) < J(x, t)$ faça (% J=funcional em (10))

$$x \leftarrow x_1; k \leftarrow 1;$$
 - 2.3 senão

$$k \leftarrow k + 1;$$
 - 2.4 Fim-Se;
- 3 Fim-Enquanto;
- 4 Faça $x^* \leftarrow x$. (% Melhor solução)

Algoritmo MV

Dada $lmax$ faça:

1. Gere aleatoriamente $x_1 \in N_k(x)$ e faça $l \leftarrow 1$
2. Enquanto $l \leq lmax$
 - 2.1 Perturbe x_1 (% gere aleatoriamente $x_2 \in N_k(x_1)$)
 - 2.2 $J(x_2, t) < J(x_1, t)$ faça (% J=funcional em (10))

$x_1 \leftarrow x_2;$

2.3 Fim-se;

2.4 $l \leftarrow l + 1;$

3. Fim-Enquanto;

4. Retorne com x_1 .

No capítulo seguinte serão apresentados e discutidos os resultados numéricos para a simulação do modelo que descreve a transmissão da infecção (4)-(9) e o modelo de otimização (10)-(18)

5 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS

Neste capítulo são apresentadas as simulações para o modelo (4)-(9), visando analisar o comportamento e o ponto de equilíbrio do sistema de equações que descreve o processo de transmissão da infecção hospitalar. Além disso, são apresentados os resultados computacionais obtidos para o modelo de otimização (10)-(18) utilizando a metaheurística VNS-IH

Todos os resultados computacionais foram obtidos utilizando computador Intel Corel i5 8GB de memória RAM do Laboratório de Informática (LCI) do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu.

5.1 Ponto de Equilíbrio do Sistema de Equações Diferencias (4)-(9)

Utilizando o software MAPLE 17 foi encontrado um ponto de equilíbrio para o Modelo (4)-(9), o qual esta descrito a seguir.

$$\left\{ \begin{array}{l} S = -\frac{(C^*\gamma_2\gamma_3 + C^*\gamma_3\lambda + C^*\gamma_3\mu + C^*\lambda\mu - \gamma_3\lambda)}{\gamma_3(\gamma_1 + \lambda)} \\ C = C^* \\ I = \mu C^*\gamma_3 \\ E = -\left(\frac{-(\gamma_3\tau_2(C^*\gamma_1\gamma_3\lambda\phi + C^*\gamma_1\lambda\mu\phi - C^*\gamma_2\gamma_3\lambda\phi - C^*\gamma_3\lambda\mu\phi))}{(C^*(\beta_C\gamma_3 + \beta_I\mu) + \gamma_3\tau_1)\beta_H(C^*(\gamma_2\gamma_3 + \gamma_3\lambda + \gamma_3\mu + \lambda\mu) - \gamma_3\lambda)} \right) \\ H = -\left(\frac{-(\gamma_1\gamma_3\lambda\phi) + C^*\gamma_1\gamma_2\gamma_3 + C^*\gamma_1\gamma_3\mu + C^*\gamma_2\gamma_3\lambda}{(C^*(\beta_C\gamma_3 + \beta_I\mu) + \gamma_3\tau_1)\beta_H(C^*(\gamma_2\gamma_3 + \gamma_3\lambda + \gamma_3\mu + \lambda\mu) - \gamma_3\lambda)} \right) \\ V = (1 - (S + C + I)) \end{array} \right. \quad (19)$$

em que a proporção de pacientes colonizados é dada por C^* e $S = S(t)$, $C = C(t)$, $I = I(t)$, $E = E(t)$, $H = H(t)$ e $V = V(t)$ são definidos como anteriormente.

Observa-se que o ponto de equilíbrio determinado depende da proporção de pacientes colonizados.

5.2 Análise do Comportamento do Modelo (4)-(9)

Para analisar o comportamento do Modelo proposto (4)-(9), foi implementado na linguagem C o Método Runge Kutta de quarta ordem com o passo $h=0.01$ para resolução do sistema de equações diferenciais.

Como o período da permanência média da bactéria no organismo é de 3 dias a 5 meses, foi considerado neste estudo o tempo para todas simulações de 152 dias.

O Departamento de Informática de Saúde do Sistema Único de Saúde (DATASUS) considera uma média de 15 leitos por UTI no Brasil (Jamielniak, 2014). Segundo ANVISA (2017), para a equipe de profissionais da saúde que atuam na UTI são indicados a cada 10 leitos: 1 médico plantonista, 1 fisioterapeuta, 1 enfermeiro

assistencial e também 1 técnico de enfermagem para cada 2 leitos. Portanto, utilizou-se neste trabalho simulações com 16 profissionais de saúde e 15 leitos na UTI.

Para as simulações computacionais foram utilizadas três instâncias, com diferentes quantidades de enfermos em leitos, simulando diferentes tipos de UTIs, conforme a tabela a seguir.

Tabela 2: Condições Iniciais			
Instâncias	Leitos	Número	Proporção
UTI 1	S	8	0,53
	C	4	0,27
	I	3	0,20
	E	11	0,69
	H	5	0,31
UTI 2	S	4	0,27
	C	3	0,20
	I	8	0,53
	E	8	0,50
	H	8	0,50
UTI 3	S	2	0,13
	C	11	0,73
	I	2	0,13
	E	7	0,44
	H	9	0,56

Para as simulações do modelo dinâmico utilizou-se valores para as taxas τ_1 e τ_2 de modo que não tenha higienização da equipe de trabalho, ou seja, $\tau_2 = 0$ e $\tau_1 = 0,030$. Estes valores foram utilizados por serem observados nas simulações da literatura (Jamielniak (2014)).

Os demais parâmetros para simulação do modelo foram obtidos a partir da literatura desta área, conforme descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros utilizados nas simulações computacionais

Parâmetros	Taxas	Referência
γ_1	0,099	Godoy (2012)
γ_2	0,089	Godoy (2012)
γ_3	0,081	Godoy (2012)
ϕ	0,018	Dalben et al. (2013)
$\sigma = \frac{\tau_1}{5}$	0,006	Jamielniak (2014)
λ	0,306	Dalben et al. (2013)
μ	0,470	Dalben et al. (2013)
β_H	0,060	Santana et al. (2007)
β_C	0,060	Santana et al. (2007)
β_I	0,015	Jamielniak (2014)
N_L	15,00	Jamielniak (2014)
N_E	16,00	Jamielniak (2014)

Foram realizadas as simulações de todas as instâncias descritas na Tabela 2. Estas diferentes instâncias descrevem diferentes situações de UTIs, variando o número inicial de pacientes infectados, colonizados e suscetíveis, assim como diferentes situações de proporção de pessoas da equipe de trabalho que estão inicialmente colonizadas. O objetivo é analisar o compartimento desses diferentes compartimentos durante um período de 152 dias. Os resultados das simulações estão apresentados a seguir.

Instância: UTI 1

Nesta instância foi considerada uma UTI com, inicialmente, uma proporção de $\frac{3}{15}$ dos pacientes isolados e $\frac{4}{15}$ colonizados. Os resultados desta simulação estão ilustrados nas Figuras 2 e 3.

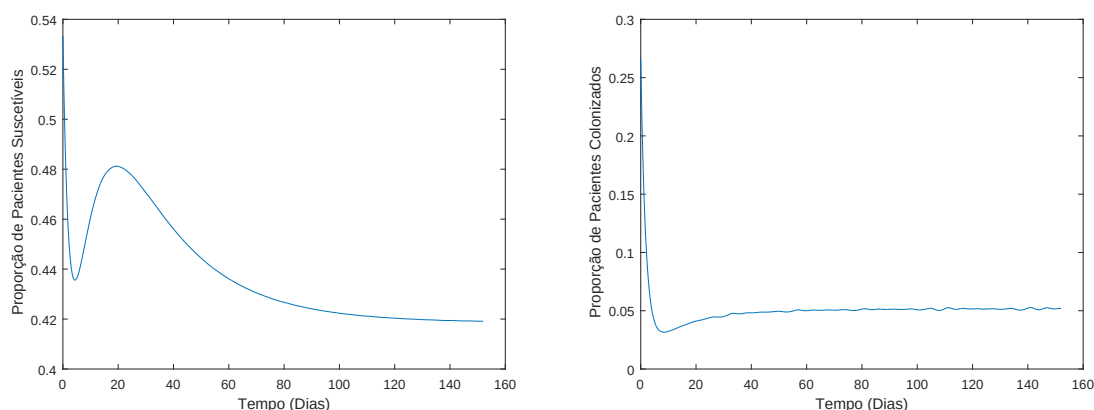


Figura 2: Comportamento da proporção de pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, da UTI 1.

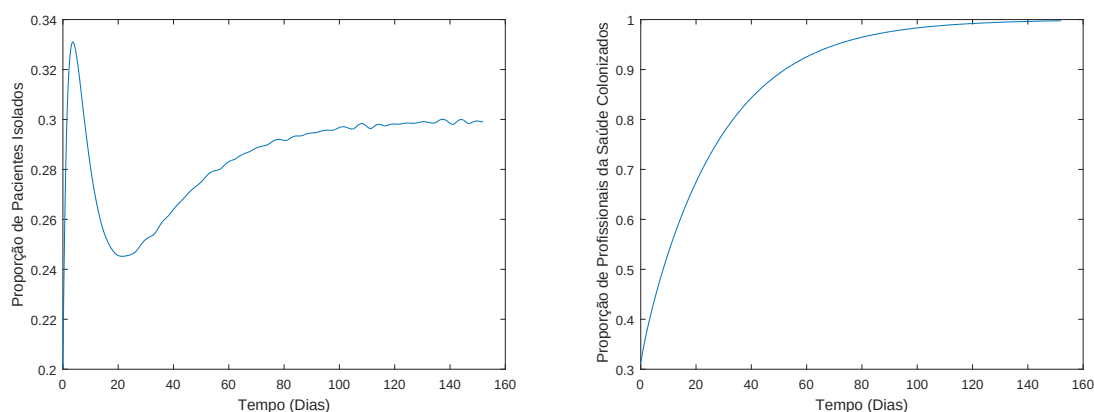


Figura 3: Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde e colonizados, respectivamente, da UTI1.

Nas Figuras 2 e 3 pode ser observado que, por falta de controle sobre as medidas de higienização, acarretou uma grande variação na proporção de pessoas contaminadas durante o período inicial, tanto em pacientes como em profissionais. Após aproximadamente 120 dias a doença se estabilizou, mas se estabilizou com aproximadamente 33 % de pacientes contaminados e todos os profissionais colonizados.

Instância: UTI 2

Nesta instância foi considerada uma UTI com, inicialmente, uma pro-

porção de $\frac{8}{15}$ dos pacientes contaminados e $\frac{3}{15}$ dos pacientes colonizados. Os resultados encontrados estão ilustrados nas Figuras 4 e 5.

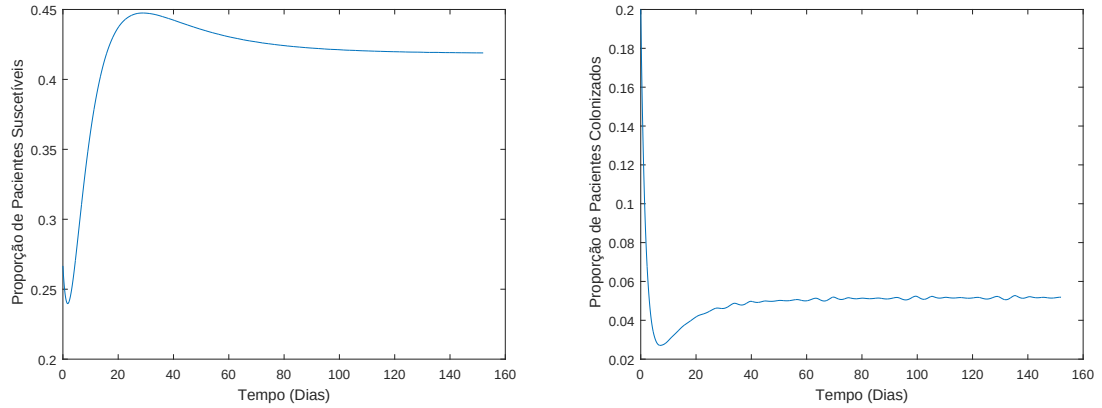


Figura 4: Comportamento da proporção de pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, da UTI 2

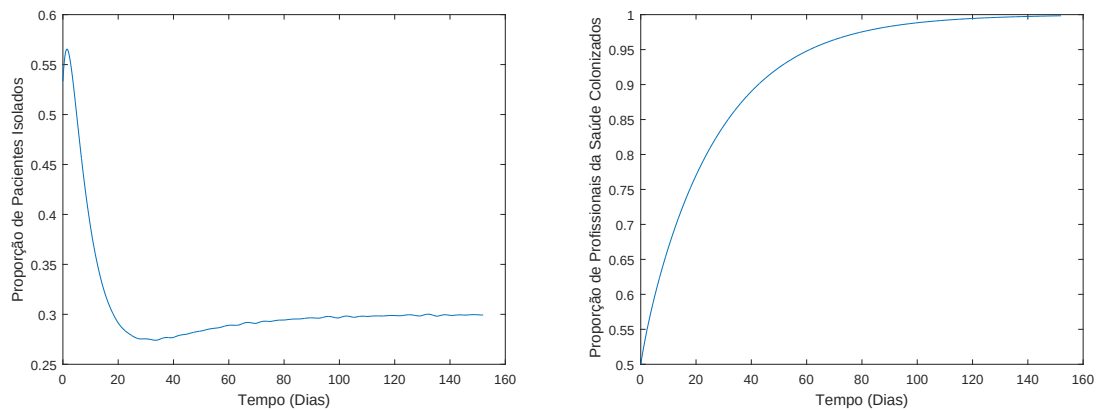


Figura 5: Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, UTI 2.

Nas Figuras 4 e 5 pode ser observado que, na mesma situação da UTI 1 quanto as medidas de higienização, acarretou uma grande variação na proporção de pessoas infectadas durante o período inicial, tanto em pacientes como em profissionais. Após aproximadamente 100 dias a doença se estabilizou, mas com mais de 40% de pacientes contaminados e todos os profissionais colonizados.

Instância: UTI 3

Nesta instância foi considerada uma UTI com uma proporção inicial elevada de pacientes colonizados, $\frac{11}{15}$, e uma fração de $\frac{2}{15}$ de pacientes contaminados. Os resultados encontrados estão ilustrados nas Figuras 6 e 7.

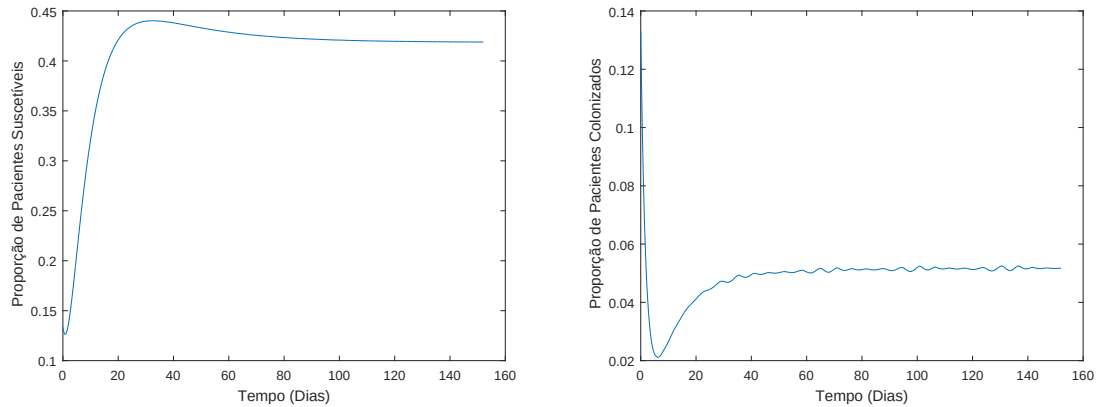


Figura 6: Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, UTI 3.

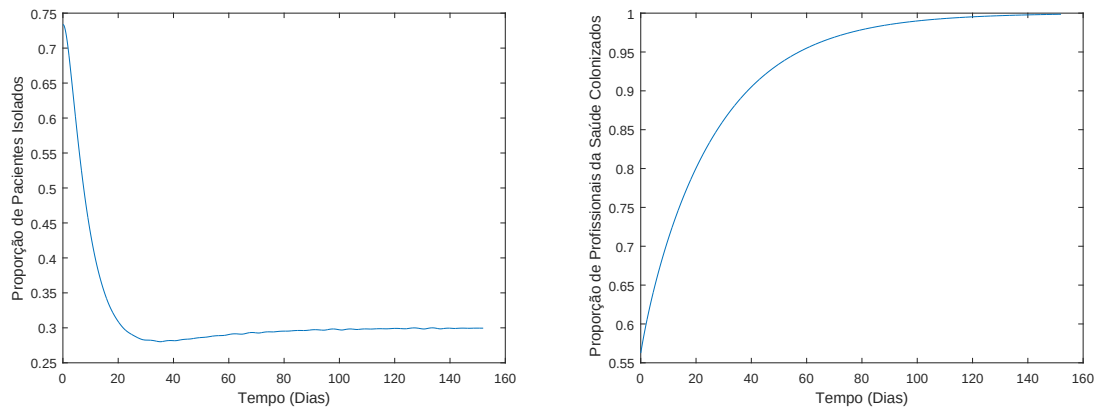


Figura 7: Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, UTI 3.

Nas Figuras 6 e 7 pode ser observado que nas mesmas condições discutidas quanto as medidas de higienização, nesta UTI ocorreu uma grande variação na proporção de pessoas infectadas durante o período inicial, tanto em pacientes como os profissionais. Após aproximadamente 80 dias a doença se estabilizou com aproxi-

madamente 30% de pacientes contaminados e todos os profissionais colonizados.

Pode-se verificar nas Figuras de 2 a 7 que o modelo proposto descreve a dinâmica de transmissão da bactéria ao longo de 152 dias em três diferentes UTIs. Nestas UTIs, a proporção de pacientes e profissionais da saúde contaminados atinge valores altos ao longo do tempo, sendo que o pico de contaminação ocorre por volta de 20 dias e posteriormente tende a se estabilizar em valores elevados, dependendo da quantidade inicial de pacientes colonizados e infectados. Na UTI 3, comparando o início com os últimos dias de observação, pode-se ser notado que ocorreu um aumento de 17 % na quantidade de indivíduos contaminados, isto pode ter ocorrido devido ao alto valor da proporção de indivíduos colonizados

Na tentativa de encontrar taxas que minimizem o processo de transmissão da infecção hospitalar e verificar o quanto essas taxas interferem no comportamento desse processo, é proposto um algoritmo VNS.

5.3 Resultados Computacionais para o Modelo de Otimização

Nesta seção são apresentados os resultados computacionais referente a aplicação do VNS-IH para a resolução do modelo de otimização (10)-(17). O VNS proposto foi implementado em Matlab R2012a.

Para aplicação do VNS-IH foi utilizada a condição inicial definida na instância UTI 1 e os parâmetros descritos na Tabela 3.

Foi utilizado nos testes computacionais o período total de 152 dias ($T = 152$).

A função objetivo do modelo foi normalizada com os pesos w_1 , w_2 e w_3 tais que $w_1 + w_2 + w_3 = 1$, conforme orientação de Deb (2001) para situações similares.

A seguir serão apresentados os resultados numéricos para resolução do

modelo de otimização (10)-(17) para diferentes valores de peso w_i , $i= 1,2,3$, dando diferentes importância para a proporção de pacientes infectados durante o processo de otimização.

i) Cenário 1:

Neste cenário foram considerados os pesos $w_1=0,7$, $w_2=0,2$, $w_3=0,1$.

Resolvendo o Modelo (10)-(17), o VNS-IH encontrou os valores de $\tau_1 = 0,0100$, $\tau_2 = 0,500$ e $J(t) = 2,3917$, as dinâmicas das proporções de pacientes e profissionais estão ilustradas nas Figuras a seguir.

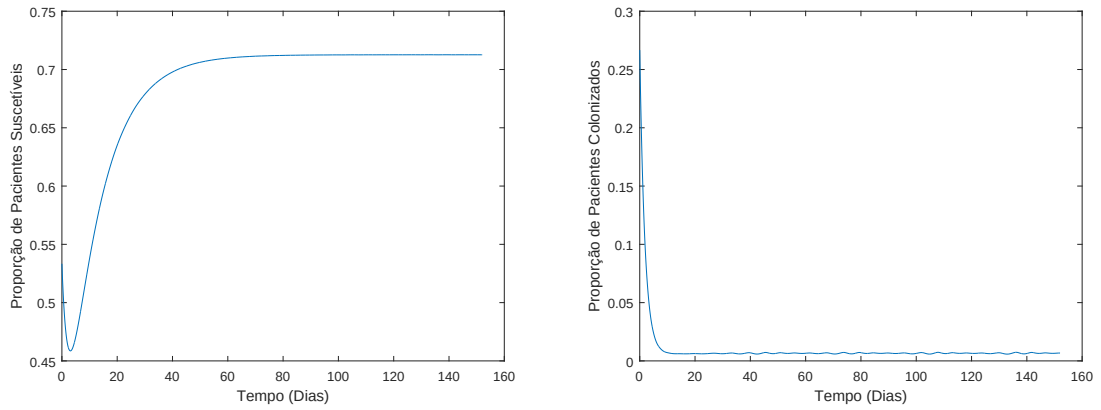


Figura 8: Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,7$, $w_2=0,2$, $w_3=0,1$.

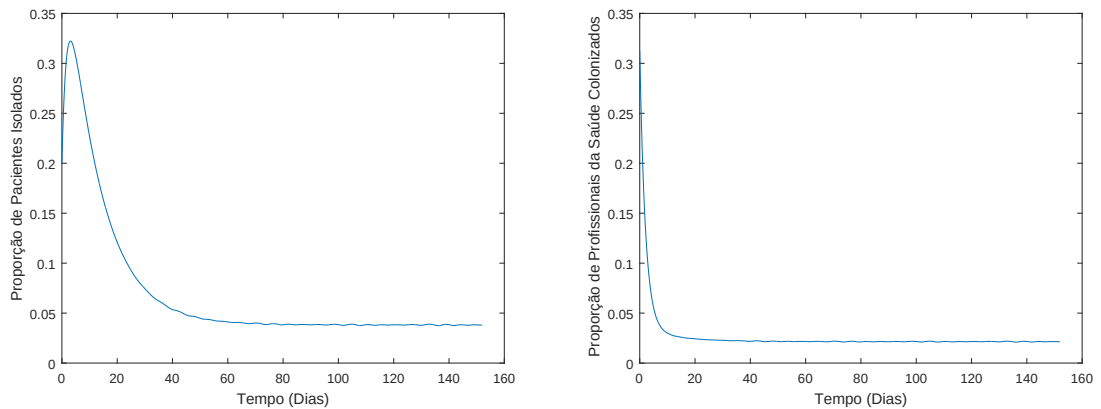


Figura 9: Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,7$, $w_2=0,2$, $w_3=0,1$.

Nas Figuras 8 e 9 pode ser observado que as proporções de pacientes e profissionais colonizados e isolados se estabilizam em níveis baixos ao longo do tempo. Com isso, conclui-se que as medidas de higienização tomadas foram eficazes, com o uso de um pequeno valor para a taxa τ_1 de contatos com ambiente e um moderado valor para a taxa τ_2 de higienização do ambiente. Além disso, a proporção de pacientes isolados em relação a UTI 1, sem o processo de otimização, diminuiu cerca de 31 % em 80 dias.

ii) Cenário 2:

Neste cenário foram considerados os pesos $w_1=0,9$, $w_2=0,05$, $w_3=0,05$.

Resolvendo o Modelo (10)-(18) o VNS encontrou os valores de $\tau_1 = 0,0110$, $\tau_2 = 0,500$ e $J(t) = 1,5838$, os quais estão ilustrados nas Figuras a seguir.

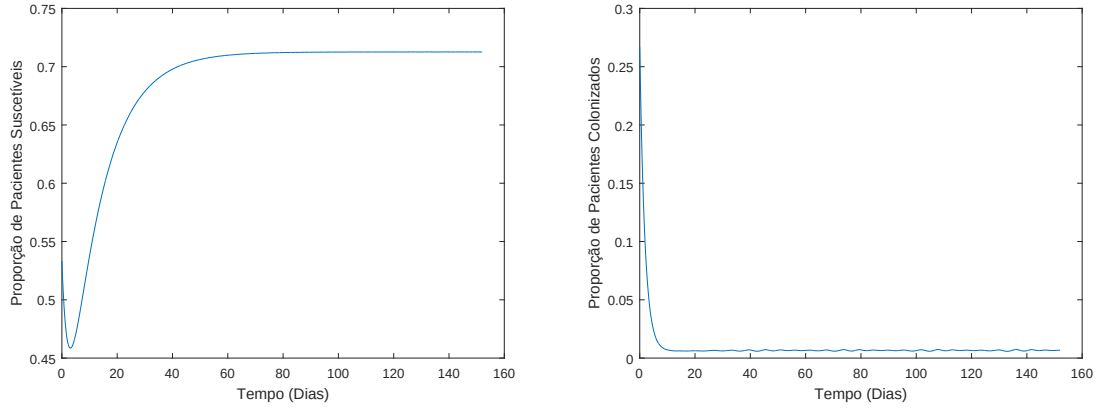


Figura 10: Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,9$, $w_2=0,05$, $w_3=0,05$.

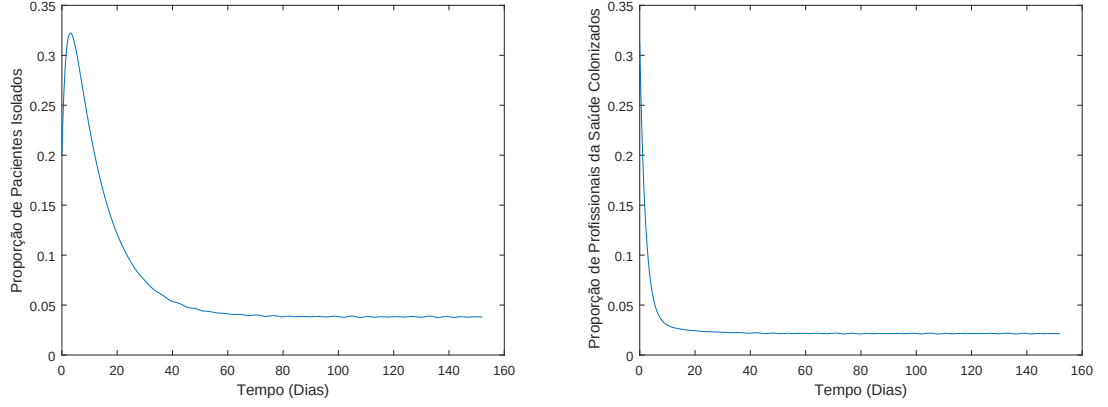


Figura 11: Comportamento da proporção de pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,9$, $w_2=0,05$, $w_3=0,05$.

Nas Figuras 10 e 11 pode ser observado que, diante do Cenário 2, determinou-se uma taxa τ_1 pequena, ou seja, pouco contato com o ambiente e higienização média da equipe de trabalho, isto é, podendo não fazer a devida higienização quando a emergências não permitir, mas devendo evitar os contatos com o ambiente. Deste modo, as proporções de pacientes e profissionais colonizados e isolados estabilizam em níveis baixos e além disso a proporção de pacientes isolados estabilizou-se em aproximadamente 60 dias com uma proporção de 5 %.

iii) Cenário 3:

Neste cenário foram considerados os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,4$, $w_3=0,2$.

Resolvendo o Modelo (10)-(18) o VNS encontrou os valores de $\tau_1 = 0,500$, $\tau_2 = 0,500$ e $J(t) = 1,3027$, os quais estão ilustrados nas Figuras a seguir.

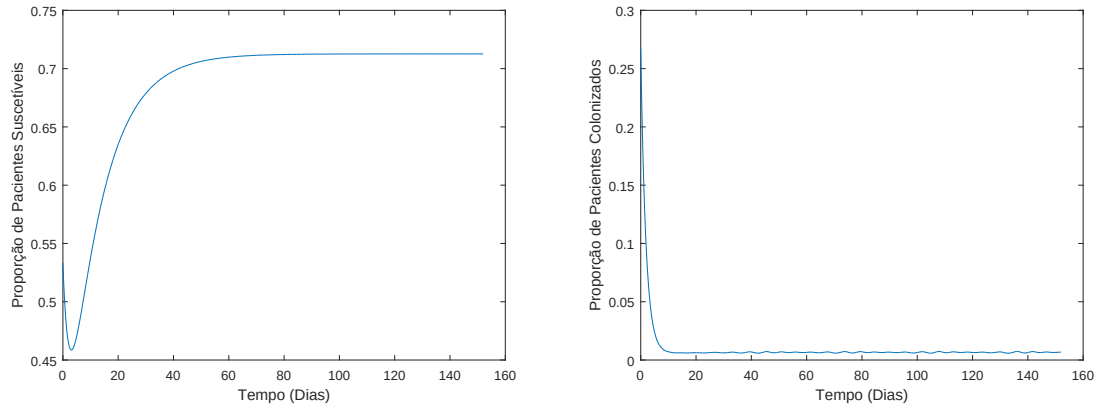


Figura 12: Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,4$, $w_3=0,2$.

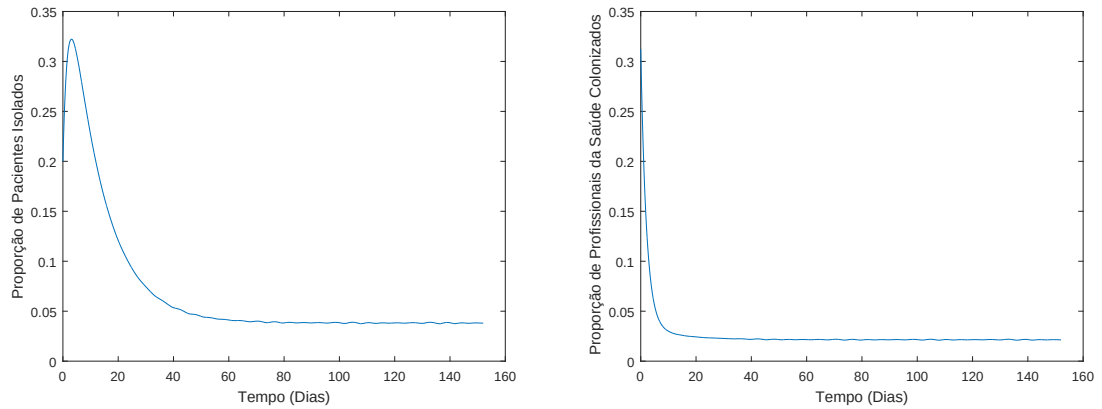


Figura 13: Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,4$, $w_3=0,2$.

Nas Figuras 12 e 13 pode ser observado que a partir do modelo de otimização e do VNS proposto, foi possível determinar medidas moderadas de higienização τ_1 e τ_2 capazes de estabilizarem em níveis baixos as proporções de pacientes colonizados, isolados e também de profissionais da saúde. Desta forma, foi possível reduzir a proporção de pacientes isolados a um nível de aproximadamente 5% em 60 dias e profissionais da saúde a menos 4% em aproximadamente 20 dias.

iv) Cenário 4:

Neste cenário foram considerados os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,1$, $w_3=0,5$.

Resolvendo o Modelo (10)-(18) o VNS encontrou os valores de $\tau_1 = 1,7551 \times 10^{-9}$, $\tau_2 = 1,000$ e $J(t) = 81,0632$, os quais estão ilustrados nas Figuras a seguir.

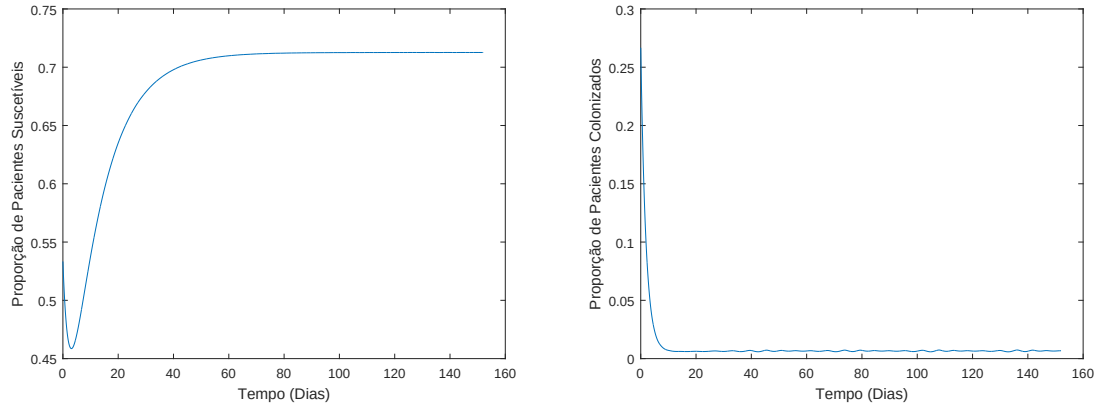


Figura 14: Comportamento da proporção dos pacientes suscetíveis e colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,1$, $w_3=0,5$.

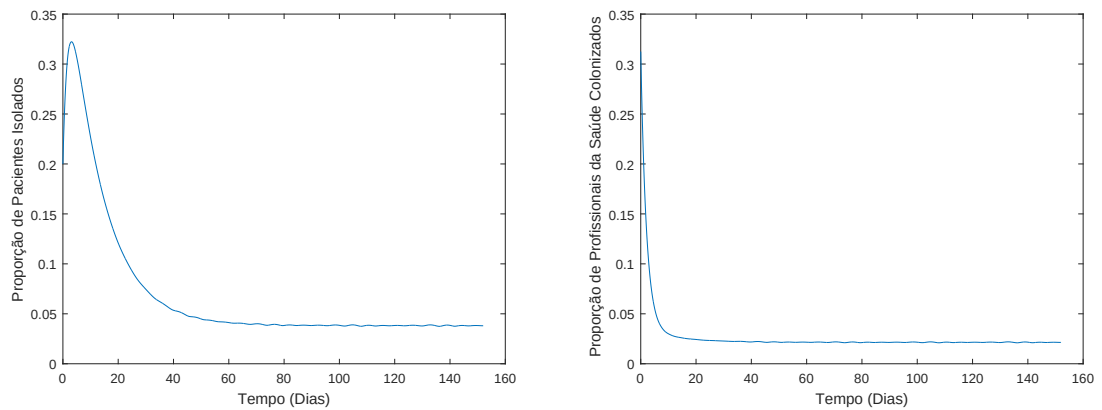


Figura 15: Comportamento da proporção dos pacientes isolados e profissionais da saúde colonizados, respectivamente, com os pesos $w_1=0,4$, $w_2=0,1$, $w_3=0,5$.

Nas Figuras 14 e 15 pode ser observado que o comportamento das curvas de proporções em todos os compartimentos estudados apresentam o mesmo comportamento que as dos demais cenários discutidos, mesmo com τ_1 e τ_2 com as melhores condições possíveis. Neste cenário, a proporção de pacientes contaminados chega a aproximadamente 5 % em 70 dias.

Observa-se nas Figuras 8 - 15 que o modelo de otimização proposto é capaz de determinar medidas de higiene que estabilizam, em baixo nível, as proporções de pessoas contaminadas e colonizadas nas UTIs entre 50 e 70 dias, dependendo da importância (peso) dada a cada uma das parcelas do funcional do objetivo. O Cenário 3, com $w_1 = 0,4$, $w_2=0,4$ e $w_3=0,2$, forneceu o melhor resultado, pois nas condições discutidas para este cenário, a proporção de infectados baixou para 4 % em 20 dias.

No próximo capítulo serão apresentadas as conclusões deste trabalho.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi proposto um modelo matemático para descrever a dinâmica de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* em UTIs e um modelo visando determinar medidas otimizadas de higienização que minimizem o número de pessoas infectadas nas UTIs. Foi proposto também o Algoritmo VNS-IH para resolver o problema de otimização proposto.

Uma análise do comportamento do modelo dinâmico foi realizada considerando diferentes instâncias, as quais foram descritas por diferentes características de UTIs. O algoritmo VNS-IH foi capaz de resolver o modelo de otimização e determinar medidas praticáveis de higienização e contato com ambiente que façam com que a infecção se extinga ao longo do tempo.

Pode-se concluir que a metodologia proposta apresenta grande potencial como ferramenta para análise e tomada de decisões em ambientes hospitalares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMAKU, M. Estudos de parâmetros epidemiológicos através de modelamento matemático: aspectos estacionários, espaciais e temporais. São Paulo, 2001. Tese (Doutorado) - IF-USP.

AMIB. Regulamento técnico para funcionamento de unidades de terapia intensiva. <http://www.amib.org.br/fileadmin/RecomendacoesAMIB.pdf>, acesso em **Julho**, 2017.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious diseases of humans: dynamics and control**. Oxford University Press, 1991.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC número 7, de 24 de Fevereiro de 2010. <http://portal.anvisa.gov.br>, acesso em **Julho**, 2017.

ARENALES, M.; ARMENTANO, V.; MORABITO, R.; YANASSE, H. **Pesquisa Operacional**. São Paulo: Elsevier, 2007.

BASSANEZI, R. C. Equações diferenciais ordinárias: um curso introdutório. p.12–163, 2011.

BOYD, S.; VANDENBERGHE, L. **Convex Optimization**. Cambridge University Press, 2004.

COOPER, B. S.; MEDLEY, G. F.; STONE, S. P.; KIBBLER, C. C.; COOKSON, B. D.; ROBERTS, J. A.; DUCKWORTH, G.; LAI, R.; EBRAHIM, S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: Stealth dynamics and control catastrophes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.101(27), p.10223–10228, 2004.

COSTA, K. G. Transmissão de *Acinetobacter baumannii* resistente em uma Unidade de Terapia Intensiva: abordagem do ambiente e da higiene das mãos através de um modelo matemático determinístico. Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz.

D'AGATA, E. M. C.; WEBB, G.; HORN, M. A. A Mathematical Model Quantifying the Impact of Antibiotic Exposure and Other Interventions on the Endemic Prevalence of Vancomycin Resistant Enterococci. **The Journal of Infectious Diseases**, v.192(11), p.11–2004, 2005.

DALBEN, M. F.; BASSO, M.; GARCIA, C. P.; COSTA, S. F.; MARIA, C.; TOSCANO; JARVIS, W. R.; LOBO, R. D.; OLIVEIRA, M. S.; LEVIN, A. S. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. **Clinics**, v.68(8), p.33–1128, 2013.

DEB, R. **Multi-objective optimization using evolutionary algorithms**. Chichester New York: John Wiley and Sons, 2001.

GODOY, C. S. M. Infecções por *Acinetobacter baumannii* em adultos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs) de Goiânia e Aparecida de Goiânia. Goiânia, 2012. Dissertação (Mestrado) - UFG.

GRUNDMAN, H.; HORI, S.; WINTER, B.; TAMI, A.; AUSTIN, D. J. Risk factors for the transmission of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. **Journal of Hospital Infection**, v.185(4), p.8–481, 2002.

HANSEN, P.; MLADENOVIĆ, N. Variable Neighborhood Search: Principles and Applications. **European Journal of Operational Research**, v.130, p.449–467, 1999.

HENES, M.; SILVA, S.; FORNARI, J.; BARBABÉ, A.; FERRAZ, R. Incidência de infecção por *Acinetobacter* em uma unidade de tratamento especial de um hospital público do estado de São Paulo. **Science in Health**, v.4(2), p.97–101, 2013.

JAMIELNIAK, J. A. Modelo Epidemiológico discreto para a transmissão de *Acinetobacter baumannii* em UTIs brasileira. Botucatu-SP, 2014. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista - UNESP.

LACERDA, R. A. Produção científica nacional sobre infecção hospitalar e a contribuição da enfermagem: ontem, hoje e perspectivas. **Revista Latina Americana**, v.10(1), p.55–63, 2002.

LACERDA, R. A. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. **Scientific Electronic Library**, v.14(2), p.7–250, 2005.

MAGRAN, A.; HORAN, T.; ANDO, M. P.; SILVER, L. C.; ; JARVIS, W. Infection control and hospital epidemiology. **Guideline for prevention of surgical site infection**, v.9(1), p.12–35, 1999.

NEPOMUCENO, E. G. Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias. Belo Horizonte, 2005. Dissertação (Mestrado) - UFMG.

RABHAE, G.; FILHO, N.; FERNANDES, A. **Infeção do sítio cirúrgico**. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde, 2000. 479-505p.

RABOUD, J.; SAKIN, R.; SIMOR, A.; LOEB, M.; GREEN, K.; LOW, D. E.; MCGEER, A. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.26(7), p.15–607, 2005.

REBOLO, R. A. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco romano: de Cós a Galeno. **Acientlae Studia**, v.4(1), p.45–82, 2006.

SANTANA, S. L.; FURTADO, G. H. C.; COUTINHO, A. P.; MEDEIROS, E. A. S. Assessment of Healthcare Professionals Adherence to Hand Hygiene After alcohol-based Hand Rub Introduction at an Intensive Care Unit in São Paulo. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.28(3), p.7–365, 2007.

SÉBILLE, V.; VALLERON, A. J. A Computer Simulation Model for the Spread of Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens. **Computers and Biomedical Research**, v.30(4), p.22–307, 1997.

SILVA, C. P. R.; LACERDA, R. A. Validação de proposta de avaliação de programa de controle de infecção hospitalar. **Revista Saúde Pública**, v.45(1), p.8–121, 2011.

VIEIRA, P.; PICOLI, S. U. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.19(2), p.151–156, 2015.