

MODELO DE OTIMIZAÇÃO MATEMÁTICA APLICADO AO
PROCESSO DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO HOSPITALAR SOB
EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS

LETÍCIA FERREIRA GODOI

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2021

MODELO DE OTIMIZAÇÃO MATEMÁTICA APLICADO AO
PROCESSO DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO HOSPITALAR SOB
EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS

LETÍCIA FERREIRA GODOI

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 - Brasil
Fevereiro – 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

Godoi, Letícia Ferreira.

Modelo de otimização matemática aplicado ao processo de transmissão da infecção hospitalar sob exposição a antibióticos / Letícia Ferreira Godoi. - Botucatu, 2021

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

Orientador: Daniela Renata Cantane
Capes: 90194000

1. Otimização matemática. 2. Infecção hospitalar.
3. Antibióticos. 4. Heurística.

Palavras-chave: Heurísticas; Infecção hospitalar; Modelo de otimização.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LETÍCIA FERREIRA GODOI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 dias do mês de fevereiro do ano de 2021, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LETÍCIA FERREIRA GODOI, intitulada **MODELO DE OTIMIZAÇÃO MATEMÁTICA APLICADO AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO HOSPITALAR SOB EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE (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, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP. Após a exposição pela mestrande 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.



Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Antônio (in memoriam)
e Débora.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida, saúde, força e determinação que foram fundamentais para o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus pais Antônio (*in memoriam*) e Débora, pela educação, amor, compreensão e apoio que sempre me proporcionaram. Ao meu irmão, Bruno, pelo companheirismo e apoio sempre. Ao Guilherme por todo amor, incentivo e compreensão, mesmo nos momentos mais difíceis.

À Profa. Dra. Daniela Renata Cantane pela orientação e por todas as dicas, sugestões e confiança na elaboração e desenvolvimento do trabalho.

Aos meus colegas e amigos do programa de Pós-Graduação em Biometria, em especial, Lara, Janielly e Roniel, por todos os momentos e valiosos conselhos.

À Profa. Dra. Helenice de Oliveira Florentino Silva, ao Prof. Dr. Angelo Aliano Filho e ao Prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos por todas as importantes sugestões no trabalho.

Aos demais professores e funcionários do departamento de Bioestatística pelo compartilhamento de experiência e conhecimento.

À todos que de alguma forma contribuíram na elaboração deste trabalho.

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

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	ix
SUMMARY	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Infecção hospitalar	3
2.2 Controle e prevenção de infecção hospitalar	5
2.3 Modelos matemáticos aplicados ao processo de transmissão da infecção hospitalar	6
3 CONCEITOS TEÓRICOS	8
3.1 Conceitos básicos de otimização	8
3.2 Algoritmos heurísticos para otimização	10
3.2.1 Busca em Vizinhança Variável	10
3.2.2 Algoritmo genético	13
4 PROPOSTA DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO PARA O CONTROLE DA INFECÇÃO HOSPITALAR	19
4.1 Modelo de otimização proposto	23

4.2	Métodos de solução aplicados ao modelo de otimização proposto	24
4.2.1	Algoritmo VNS aplicado ao problema	24
4.2.2	Algoritmo genético aplicado ao problema	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1	Simulações computacionais utilizando o modelo compartimentado de Doan et al. (2016)	27
5.2	Resultados do modelo de otimização proposto utilizando o algoritmo VNS	34
5.3	Resultados do modelo de otimização proposto utilizando o algoritmo ge- nético	43
5.4	Análise de eficiência dos algoritmos heurísticos aplicados ao problema . .	46
6	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	52

Lista de Figuras

	Página
1 Exemplo de construção da população no AG, baseado em Coello et al. (2007).	13
2 Exemplo do processo de cruzamento no AG, baseado em Coello et al. (2007).	16
3 Exemplo do processo de mutação no AG, baseado em Coello et al. (2007).	17
4 Diagrama do modelo compartimental aplicado ao processo de transmissão de <i>A. baumannii</i> em UTIs, adaptado de Doan et al. (2016).	20
5 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,87$ e $r = 0,7$	29
6 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,50$ e $r = 0,50$	30
7 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0$ e $r = 0,50$	31
8 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,50$ e $r = 0$	32
9 Evolução dos pacientes no Cenário 4 com $h = 0$ e $r = 0$, referente a todos os pacientes e somente aos contaminados, respectivamente.	33
10 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8711$ e $r = 0,8505$.	36
11 (a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e conjunto de pesos P3.	36
12 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,9456$ e $r = 0,4563$.	37
13 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8288$ e $r = 0,9588$.	37
14 Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8691$ e $r = 0,8572$.	38

15	(a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 20$ e conjunto de pesos P6.	39
16	Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8826$ e $r = 0,8123$.	40
17	(a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 100$ e conjunto de pesos P6.	41
18	Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,4989$ e $r = 0,8197$.	41
19	Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,9542$ e $r = 0,4645$.	44

Lista de Tabelas

	Página
1	Definição de parâmetros e suas unidades (Doan et al., 2016). 22
2	Condições iniciais, em proporção, associadas aos pacientes. 28
3	Parâmetros utilizados no modelo matemático (Doan et al., 2016). 28
4	Valores da função objetivo para os casos apresentados. 34
5	Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ 35
6	Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 20$ 38
7	Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 100$ 40
8	Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e $E_0 = 2500$ 42
9	Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e $E_0 = 5000$ 43
10	Resultados do algoritmo genético com $G = 10$ e $P = 100$ 44
11	Resultados do algoritmo genético com $G = 20$ e $P = 100$ 45
12	Resultados do algoritmo genético com $G = 100$ e $P = 100$ 45
13	Coefficientes de variação do algoritmo VNS. 47
14	Coefficientes de variação do algoritmo genético. 48

MODELO DE OTIMIZAÇÃO MATEMÁTICA APLICADO AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO HOSPITALAR SOB EXPOSIÇÃO A ANTIBIÓTICOS

Autora: LETÍCIA FERREIRA GODOI

Orientadora: Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE

RESUMO

A infecção hospitalar é uma doença que possui incidência em todo o mundo, sendo caracterizada como a invasão de microrganismos estranhos no corpo decorrente de procedimentos realizados em ambientes hospitalares, e é capaz de desencadear diversos sintomas e complicações. Normalmente, a doença é associada a bactérias sendo uma espécie muito presente em hospitais a *Acinetobacter baumannii*. O desafio de profissionais de saúde e pesquisadores está em sua contenção, uma vez que apresenta resistência à diversas classes dos antibióticos utilizados para o tratamento da doença. Assim, o presente trabalho apresenta o estudo de um modelo matemático, composto por um sistema de equações diferenciais ordinárias, que traduz o processo de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* em um cenário de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e a proposição de um modelo de otimização

acoplado a este sistema a fim de encontrar as medidas necessárias de contenção da doença por meio da higienização das mãos e limpeza do ambiente para que a colonização e infecção de pacientes sejam mínimas. Os métodos de resoluções do modelo de otimização foram por meio de heurísticas devido as características peculiares do modelo. Os parâmetros encontrados pela metodologia proposta minimizam a porcentagem de pacientes infectados e colonizados, sendo uma ferramenta importante aos gestores da saúde para análise e decisão sobre o impacto da aplicação das medidas de controle no processo de transmissão da infecção.

Palavras-chave: Modelo de otimização, Infecção hospitalar, Heurísticas.

**MATHEMATICAL OPTIMIZATION MODEL APPLIED IN THE
PROCESS OF TRANSMISSION OF HOSPITAL INFECTION UNDER
EXPOSURE TO ANTIBIOTICS**

Author: LETÍCIA FERREIRA GODOI

Adviser: Prof. Dr. DANIELA RENATA CANTANE

SUMMARY

Hospital infection is a disease that has an incidence worldwide, and it is characterized as the invasion of foreign microorganisms in the body from procedures performed in hospital environments. It is capable of triggering various symptoms and complications. Usually, the disease is associated with bacteria and a species very present in hospitals is *Acinetobacter baumannii*. The challenge for health professionals and researchers is to contain it since it is resistant to several classes of antibiotics used to treat the disease. Thus, the present study is carried out in a mathematical model, composed of a system of ordinary differential equations, which translates the transmission process of the bacterium *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit (ICU). Optimization model is proposed in order to find the necessary measures to contain the disease through hand hygiene and environment cleaning

so the colonization and infection of patients are minimal. The methods of solving the optimization model were by heuristics. The parameters found by the proposed methodology minimize the percentage of infected and colonized patients, being an important tool for health managers for analysis and decision on the impact of the application of control measures in the process of infection transmission.

Keywords: Optimization model, Hospital infection, Heuristics.

1 INTRODUÇÃO

Infecção hospitalar consiste em todo processo infeccioso adquirido por meio de qualquer procedimento que seja realizado em ambiente hospitalar, podendo ser identificada durante a permanência do paciente no hospital ou após sua alta. Recentemente passou a ser conhecida também como infecção relacionada à assistência à saúde, levando em consideração infecções provenientes de procedimentos terapêuticos realizados em clínicas ou assistência domiciliar (Veronesi & Focaccia, 2015).

Segundo World Health Organization (2016), em média 1 a cada 10 pacientes adquire ao menos uma infecção hospitalar em todo o mundo, porém o problema normalmente recebe atenção pública somente em casos de surto ou epidemia.

Entre os principais microrganismos responsáveis pela doença estão as bactérias, sendo muitas as suas formas de propagação em hospitais. Alguns dos fatores determinantes para a alta taxa de contaminação consistem no uso inadequado de dispositivos invasivos e antibióticos, diagnóstico e terapia de alto risco, doenças graves principalmente envolvendo imunossupressão, e baixa aplicação de precauções para controle e prevenção de infecções (World Health Organization, 2016).

A doença é ainda mais incidente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde os pacientes se encontram mais gravemente adoecidos. Segundo World Health Organization (2016), em países de alta renda, a contaminação de pacientes neste cenário pode chegar a 30%, e nos países em desenvolvimento esta proporção pode ser até três vezes maior.

A contenção da infecção normalmente é realizada por meio de antibióticos, porém as bactérias são capazes de desenvolver resistência à diversas classes desses medicamentos, evidenciando a importância das demais medidas de controle,

como higienização de mãos e limpeza do ambiente, que apresentam grande influência no processo.

Devido a esta dificuldade na contenção da doença, pesquisadores e profissionais utilizam ferramentas matemáticas que são capazes de auxiliar na tomada de decisões. Neste contexto, uma ferramenta muito utilizada consiste na otimização que, por meio do seu uso adequado, é capaz de determinar as medidas necessárias para que doenças sejam contidas. A modelagem é capaz de aproximar um problema real por meio de variáveis, equações, funções e inter-relações com suas derivadas, como é o caso das equações diferenciais ordinárias, e os modelos de otimização nos permitem um entendimento sistemático do processo de transmissão da doença para que a busca por métodos de controle tenha maior eficácia.

O presente trabalho tem como objetivo o estudo do modelo matemático proposto por Doan et al. (2016) aplicado ao processo de transmissão da infecção hospitalar em UTIs levando em consideração a exposição aos antibióticos, e propor um modelo de otimização identificando as medidas de controle necessárias para minimizar a proporção de pacientes colonizados e infectados no cenário.

O trabalho está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2 é apresentada uma revisão de literatura, com um breve histórico sobre infecção hospitalar, métodos de controle e modelos matemáticos que traduzem seu processo de transmissão. Na sequência, o Capítulo 3 apresenta os conceitos básicos de otimização e os algoritmos heurísticos utilizados. No Capítulo 4 é apresentado o modelo matemático de Doan et al. (2016) e é proposto um modelo de otimização para o controle da infecção hospitalar, assim como são apresentados também os métodos de resolução utilizados. O Capítulo 5 apresenta os resultados obtidos assim como suas discussões, e o Capítulo 6 apresenta as conclusões do trabalho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Infecção hospitalar

A infecção hospitalar esteve presente desde o surgimento dos ambientes hospitalares, mas foi no século XIX em que ocorreram as grandes contribuições na área. Grandes nomes estão relacionados a estas contribuições, como o do médico Ignaz Semmelweis com seu estudo relacionado à febre puerperal.

Ignaz Semmelweis verificou que a mortalidade por febre puerperal era maior quando associada aos procedimentos realizados em ambientes hospitalares. Dessa forma, passou a defender a higienização de mãos dos profissionais de saúde antes do contato com o paciente (Loudon, 2013).

Outro nome muito conhecido nesta área é de Florence Nightingale, uma enfermeira que trouxe contribuições relacionadas às condições sanitárias com sua Teoria Ambientalista. Nightingale afirmou que existem cinco conceitos básicos que devem estar presentes para que o ambiente permaneça saudável: água pura, ar puro, drenagem eficiente, limpeza e luz (Gilbert, 2020).

No mesmo século, Joseph Lister, baseado nos estudos de Pasteur, apresentou uma técnica eficiente para diminuir a contaminação por microrganismos em incisões cirúrgicas (Lister, 1870; Fontana, 2006). Os estudos levaram a uma queda significativa nas taxas de infecção hospitalar, trazendo melhorias para os hospitais assim que passaram a ser implementados.

Com as contribuições de Alexander Fleming com seus estudos sobre a penicilina, o medicamento antibiótico tornou a contenção de infecções hospitalares mais eficiente, revolucionando a área médica no incentivo para que outros antimicro-

bianos fossem estudados (Fontana, 2006).

Em seguida, na década de 1970, houve um aumento significativo na incidência de bacilos Gram-negativos resistentes envolvidos em infecções hospitalares. Estes bacilos são classificados como bactérias e, entre elas, encontrava-se um gênero já identificado por diversos nomes, hoje sendo definido por *Acinetobacter spp.*, que corresponde a uma das principais bactérias causadoras da colonização e infecção de pacientes (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) consiste em uma espécie de bactérias capaz de desenvolver resistência à diversas classes dos antibióticos mais comumente utilizados para tratamento (Pilonetto et al., 2004). Tem facilidade de adaptação a mudanças ambientais e são normalmente associadas a ambientes aquáticos. Estão muito presentes em hospitais, podendo ocorrer sua transmissão através de reservatórios humanos ou materiais inanimados (Bergogne-Berezin & Towner, 1996; Howard et al., 2012; Vieira & Picoli, 2015).

A bactéria em questão causa maior preocupação em ambientes hospitalares uma vez que os pacientes presentes nestes cenários já se encontram com alguma enfermidade, facilitando a possível infecção. Pacientes que sofrem com doenças imunossupressoras acabam se tornando mais vulneráveis, podendo acarretar ainda mais impactos abrangendo diversas áreas, como o aumento do tempo de permanência no hospital e, conseqüentemente, distúrbios socioeconômicos (Howard et al., 2012; Khan et al., 2017).

Sua invasão pode acontecer por tecidos úmidos, como membranas mucosas ou áreas de pele exposta, seja por acidente ou lesão (Howard et al., 2012). É considerada responsável por diversos tipos de infecções, como bacteremia, infecção do trato urinário e meningite secundária, porém a maioria dos casos encontrados consiste em infecção de corrente sanguínea e pneumonia nosocomial, afetando principalmente pacientes internados em UTIs (Bergogne-Berezin & Towner, 1996; Oliveira, 2007; Vieira & Picoli, 2015).

A resistência bacteriana, processo natural do microrganismo em busca

de sobrevivência, se tornou um dos principais problemas de saúde pública. Segundo Santos (2004), um dos fatores que influenciaram na aceleração deste processo pode ser considerado o uso indiscriminado de antibióticos em meio hospitalar.

2.2 Controle e prevenção de infecção hospitalar

A alta taxa de contaminação em ambientes hospitalares incluem diversos fatores, desde condições higiênicas inadequadas e infraestrutura precária até o uso inadequado de medicamentos e dispositivos. Porém, o fator que apresenta maior impacto para a prevenção da infecção consiste na higienização das mãos dos profissionais de saúde (Allegranzi et al., 2011).

Vieira & Picoli (2015) enfatiza a necessidade da boa higienização de mãos e limpeza do ambiente, uma vez que a contaminação ambiental é vista com frequência em cenários de epidemia.

Segundo World Health Organization (2016), em média, 61% da higienização das mãos não segue as práticas recomendadas. Mukhopadhyay (2018) também evidencia que, em todo o mundo, UTIs apresentam menor nível de conformidade com a higiene das mãos.

Dentre as principais recomendações para prevenção e controle da *A. baumannii* apresentadas por World Health Organization (2017), podemos destacar a implementação de estratégias para higiene das mãos, vigilância de culturas, isolamento de pacientes e limpeza do ambiente.

A higienização das mãos tem grande importância e apresenta alto impacto benéfico para o controle e prevenção das infecções. Já a vigilância de culturas, seja por monitoramento clínico de sintomas ou testes laboratoriais, é essencial para a contenção da bactéria, assim como as precauções de contato, visando sempre a alocação apropriada do paciente e uso dos equipamentos de proteção individual. Em relação a limpeza do ambiente, esta deve ser priorizada, e para que seja realizada da maneira correta é recomendada a promoção de programas educacionais para a equipe.

Para facilitar o entendimento do processo de transmissão da bactéria *A. baumannii* e, possivelmente, aplicar com maior eficiência as medidas de contenção, alguns pesquisadores optam pela modelagem matemática, que permite traduzir e aproximar o cenário real por meio de equações matemáticas, trazendo previsões das variáveis de interesse.

2.3 Modelos matemáticos aplicados ao processo de transmissão da infecção hospitalar

Segundo Witelski & Bowen (2015), um modelo matemático pode ser caracterizado como uma ferramenta que traduz um problema real usando de relações matemáticas por meio de equações, inequações e taxas de variação, fornecendo previsões matemáticas de determinadas variáveis de interesse. O nível de detalhamento, complexidade e aproximação do modelo pode variar de acordo com a quantidade de fatores levados em consideração.

Na literatura foram encontrados modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de transmissão da bactéria *A. baumannii* e cada modelo aborda este processo de maneira distinta. Enquanto alguns modelos levam em consideração apenas compartimentos relacionados aos pacientes, outros incluem também os profissionais de saúde como variáveis de estado no cenário de estudo. Um componente também visto em alguns modelos é a consideração de um compartimento destinado ao derramamento de bactérias no ambiente.

Existe distinção também em relação aos parâmetros envolvidos nos modelos matemático encontrados, enquanto alguns consideram o uso de antibióticos e a taxa de sucesso no tratamento com o medicamento, outros optam por considerar apenas as demais formas de contenção da doença como higienização de mãos e limpeza ambiental.

Costa (2010) propôs um modelo determinístico que descreve a dinâmica de transmissão da infecção causada pela bactéria *A. baumannii* em uma UTI,

considerando pacientes suscetíveis, colonizados e infectados, contaminação do ambiente e a inadequação da higienização das mãos dos profissionais da saúde.

Tan et al. (2014) desenvolveram um modelo para quantificar o impacto do consumo de medicamentos antibióticos na prevalência de infecções provocadas por *A. baumannii* ao longo do tempo.

Jamielniak (2014) propôs um modelo em tempo discreto, com abordagem determinística e estocástica, descrevendo a transmissão de *A. baumannii* levando em consideração, além dos pacientes suscetíveis, colonizados e infectados, os profissionais da saúde saudáveis e colonizados.

Wang et al. (2015) apresentaram um modelo matemático com o intuito de avaliar o efeito de determinadas medidas, como o corte de profissionais e melhoria no saneamento ambiental, para o combate à infecção hospitalar.

Doan et al. (2016) propuseram um modelo matemático, considerado neste trabalho, a fim de avaliar o impacto das intervenções contra a transmissão da infecção hospitalar por meio da bactéria *A. baumannii* em uma UTI, levando em conta pacientes com e sem exposição aos antibióticos. O modelo considera ainda um compartimento destinado ao derramamento de bactérias no ambiente.

Araújo (2018) baseado na ideia de Jamielniak (2014) propôs um modelo determinístico descrevendo a dinâmica de transmissão da infecção hospitalar dentro de uma UTI considerando pacientes e profissionais da saúde, além de propor um modelo de otimização visando determinar quais as medidas de higienização necessárias para a minimização de pacientes infectados.

A seguir são apresentados alguns conceitos teóricos de Otimização utilizados neste trabalho.

3 CONCEITOS TEÓRICOS

Segundo Nocedal & Wright (2006), a otimização consiste em uma importante ferramenta matemática quando se diz respeito à tomada de decisões, podendo ser aplicada em diversos problemas. O processo de construção de um modelo de otimização é caracterizado pela determinação de objetivos, variáveis e restrições. Os principais conceitos relacionados à este processo são apresentados a seguir.

3.1 Conceitos básicos de otimização

Em um problema de otimização é definida uma função objetivo F a ser minimizada, podendo apresentar uma ou mais dimensões, sendo responsável por relacionar cada solução x , pertencente ao conjunto S , a um valor correspondente. Pode ser apresentado da seguinte forma:

$$\begin{aligned} &\text{minimizar} && F(x) \\ &\text{sujeito a} && x \in S \subset \mathbb{R}^n. \end{aligned} \tag{1}$$

A programação matemática consiste no estudo dos problemas de otimização e pode ser classificada de diversas formas. É chamada de programação linear quando a função objetivo é linear e o conjunto $S \neq \emptyset$ é formado por equações e inequações lineares; assim, se a função objetivo e/ou as restrições não forem lineares, o termo usado é programação não linear (Goldbarg & Luna, 2005). Existem outros tipos de classificações como programação em redes, irrestrita, restrita, quadrática, dinâmica, entre outras.

Além disso, os problemas podem ser classificados como mono-objetivos

quando a função objetivo é única. No caso em que os problemas apresentam mais de uma função e estas se mostram conflitantes, são chamados de multiobjetivos.

Os métodos de resolução para problemas de otimização são variados, e a escolha deve ser feita de acordo com as características do problema. Os métodos exatos são muito utilizados e possibilitam a obtenção da melhor solução possível para o problema com um custo computacional considerável. Em problemas nos quais a aplicação de métodos exatos é limitada, seja pelo esforço computacional, ou por complexidade do problema, as heurísticas são empregadas, pois podem apresentar maior flexibilidade no tratamento de algumas características do problema em questão (Arenales et al., 2007; Goldberg & Luna, 2005).

Para resolver um problema de otimização multiobjetivo, a abordagem mais natural é a escalarização, que consiste em transformar o problema em mono-objetivo, com uma única função. Segundo Deb (2001), um método muito utilizado é o de Soma Ponderada, em que atribui-se um peso $w_k \geq 0$ para cada objetivo e realiza-se a soma:

$$F(x) = \sum_{k=1}^n w_k F_k(x) = w_1 F_1(x) + w_2 F_2(x) + \dots + w_n F_n(x), \quad (2)$$

sendo $\sum_{k=1}^n w_k = 1$ e $F_k(x)$ a representação de cada função normalizada.

Em relação às soluções do problema, devem obedecer todas as restrições dispostas, sendo estas responsáveis por determinar o espaço de soluções admissível ao problema em questão, e podem ser apresentadas de diversas formas, como por meio de um sistema de equações, inequações, ou equações diferenciais. Estas soluções, que obedecem todas as restrições dispostas no problema, são ditas soluções factíveis.

Em um problema de minimização, a busca é feita de modo a encontrar uma solução factível que apresenta menor valor da função objetivo, valor este conhecido como mínimo global. Esta solução é dita solução ótima. Já em problemas de maximização, a busca é pelo máximo global, que consiste no maior valor da função objetivo.

Dizemos que uma solução $x^{(1)}$ domina $x^{(2)}$, ambas pertencentes a S , se $F_k(x^{(1)}) \leq F_k(x^{(2)})$, para $k = 1, \dots, n$ e existe pelo menos uma componente \bar{k} pertencente a $\{1, \dots, n\}$ tal que $F_{\bar{k}}(x^{(1)}) < F_{\bar{k}}(x^{(2)})$. Usa-se a notação $x^{(1)} \preceq x^{(2)}$.

Em otimização multiobjetivo, uma solução $x^* \in S$ é dita Pareto-ótima se, e somente se, não existe uma solução $x' \in S$ para a qual $x' \preceq x^*$. Dessa forma, as soluções Pareto-ótimas também podem ser chamadas de soluções não dominadas, cujas imagens pertencem a chamada Fronteira de Pareto.

3.2 Algoritmos heurísticos para otimização

Segundo Ehrgott & Gandibleux (2000), as heurísticas podem ser definidas como técnicas que buscam boas soluções a um custo computacional razoável, mas não são capazes de garantir a otimalidade do problema. Seguem duas principais abordagens, a primeira relacionada ao princípio de direções de busca e a segunda às populações de soluções utilizando noções de dominância.

Os métodos de busca local iniciam o procedimento com uma solução inicial e se aproximam de uma parte da fronteira de pontos não dominados. Já nos métodos baseados na população, todos os pontos são atraídos para a fronteira não dominada, sendo muito empregados em problemas multiobjetivo (Ehrgott & Gandibleux, 2000).

A seguir são apresentados dois métodos heurísticos, Busca em Vizinhança Variável com uma abordagem de busca local e Algoritmo Genético com a abordagem baseada em populações.

3.2.1 Busca em Vizinhança Variável

Busca em Vizinhança Variável, *Variable Neighborhood Search* (VNS), é uma metaheurística para resolução de problemas na área da otimização. Proposto por Mladenović & Hansen (1997), o método consiste em uma busca sistemática de soluções em uma vizinhança, que é caracterizada como um conjunto de valores próximos à solução atualmente avaliada.

Este método propõe a ideia da mudança de vizinhança avaliando os valores em busca de mínimos ou máximos globais. A técnica consegue evitar os mínimos e máximos locais uma vez que a busca é feita sucessivamente e em todas as vizinhanças pré-determinadas. Desta forma, um mínimo local em determinada vizinhança pode não ser um mínimo local em outra estrutura de vizinhança. Já em relação aos mínimos globais, estes se apresentam necessariamente como mínimos locais em todas as estruturas de vizinhança construídas (Hansen et al., 2010).

O Algoritmo 1 descreve o método VNS, no qual devem ser definidos o número de vizinhanças k_{max} e suas estruturas $N_k(x)$, sendo $k = 1, \dots, k_{max}$, de acordo com o problema. Em seguida, é determinada uma solução inicial factível x , e por meio de um laço de repetição, que engloba todas as estruturas de vizinhança construídas, deve ser gerada uma nova solução factível x' pertencente à vizinhança de x , $N(x)$.

Este processo é realizado por meio de uma busca local, como mostra o Algoritmo 2, em que é definido um número máximo de iterações l_{max} . Os valores das funções objetivos são comparados e o menor valor é armazenado, uma vez que o objetivo do problema seja de minimização. Este mecanismo é feito até que a varredura em todas as vizinhanças seja concluída, e então encontramos uma solução x^* que possui o menor valor para a função objetivo entre todas as demais avaliadas.

Algoritmo 1: VNS geral

Entrada: Dados k_{max} e $N_k(x)$ vizinhanças

Determine uma solução inicial factível x ;

$k \leftarrow 1$;

enquanto ($k \leq k_{max}$) **faça**

 Determine o melhor vizinho $x' \in N_k(x)$ usando um método de
 busca local;

se ($F(x') < F(x)$) **então**

$x \leftarrow x'$;

$k \leftarrow 1$;

senão

$k \leftarrow k + 1$;

fim

fim

$x^* \leftarrow x$;

Saída: Solução x^*

Algoritmo 2: Busca local

Entrada: Dado l_{max}

Gere aleatoriamente $x' \in N_k(x)$;

$l \leftarrow 1$;

enquanto $l \leq l_{max}$ **faça**

 Gere $x'' \in N_k(x')$;

se ($F(x'') < F(x')$) **então**

$x' \leftarrow x''$;

fim

$l \leftarrow l + 1$;

fim

Saída: Retorne x'

Este método pode ser amplamente utilizado, desde problemas na área industrial até problemas aplicados à biociências, como listado por Hansen et al. (2010).

3.2.2 Algoritmo genético

Algoritmo genético (AG) consiste em um método desenvolvido por John Holland, baseado no processo natural de seleção, levando em consideração a sobrevivência do indivíduo mais apto, podendo ser aplicado em problemas de otimização mono ou multiobjetivo (Goldberg, 1989).

Métodos como o AG são muito úteis principalmente quando empregados para a resolução de problemas reais de limitada aplicação de abordagens exatas. Normalmente é utilizado em problemas que apresentam objetivos conflitantes, tornando difíceis as escolhas para um tomador de decisão (Konak et al., 2006).

Segundo Goldberg (1989), o AG se diferencia dos demais métodos pois é capaz de trabalhar com a codificação do conjunto de parâmetros, além da busca ser realizada em um conjunto de pontos.

Os termos comumente utilizados no método AG são provenientes do processo natural, sendo assim, cada solução do problema é chamada de indivíduo, e as estruturas que contêm suas informações são os cromossomos. Os genes representam a unidade básica do cromossomo e a população refere-se ao conjunto de todos os cromossomos e indivíduos. Os termos descritos estão exemplificados na Figura 1 para melhor visualização e entendimento.

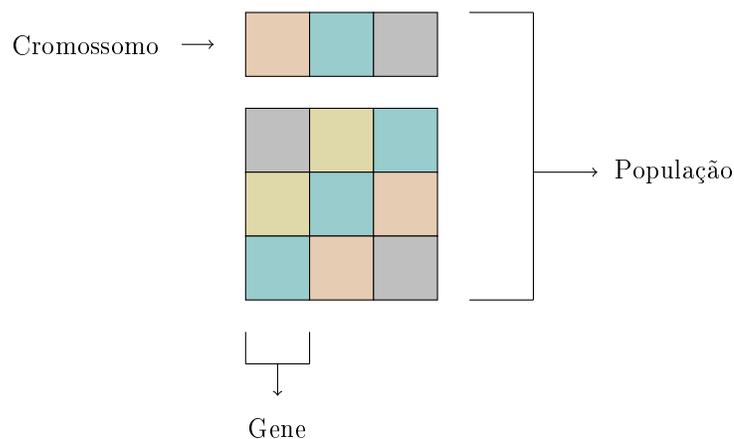


Figura 1: Exemplo de construção da população no AG, baseado em Coello et al. (2007).

O processo de avaliação pode ser realizado de diversas formas, sendo os mais utilizados métodos que consideram a classificação de nichos na população. O método proposto por Srinivas & Deb (1994) é denominado *Nondominated Sorting Genetic Algorithm* (NSGA) e é muito utilizado em problemas de diversas áreas, levando em consideração os conceitos de dominância para classificação dos indivíduos.

Primeiramente é realizada a classificação dos indivíduos de acordo com seu nível de dominância. Considerando as funções objetivos do problema, são determinados os pontos não dominados, encontrando assim o primeiro nível. Estes pontos são retirados do conjunto e é realizada uma nova classificação, até que todos sejam alocados em um nível de dominância.

Dessa forma, os pontos pertencentes ao mesmo nível recebem um mesmo valor de *fitness*, sendo este decrescente de acordo com o nível de dominância em que o ponto se encontra. Os pontos pertencentes ao primeiro nível recebem um valor maior, e este valor vai sofrendo decréscimos até que sejam atribuídos valores de *fitness* aos pontos do último nível de dominância.

Segundo Srinivas & Deb (1994), o próximo passo deve ser o cálculo da função *share* entre os pontos localizados no mesmo nível:

$$sh(d_{ij}) = \begin{cases} 1 - \left(\frac{d_{ij}}{\sigma_{share}} \right)^2, & \text{se } d_{i,j} < \sigma_{share} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}, \quad (3)$$

sendo d_{ij} a distância euclidiana normalizada da imagem das soluções x_i e x_j pelas funções objetivo, e σ_{share} a máxima distância permitida para que sejam membros do mesmo nicho.

A distância euclidiana normalizada entre os pontos i e j é calculada da seguinte forma:

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{k=1}^K \left(\frac{F_k^i - F_k^j}{F_k^{\max} - F_k^{\min}} \right)^2}, \quad (4)$$

sendo F_k^i e F_k^j a k -ésima função objetivo nas soluções x_i e x_j , respectivamente.

Segundo Deb (2001), o parâmetro σ_{share} deve ser determinado cautelosamente pois apresenta grande influência no desempenho do método. Uma forma é definir seu cálculo da seguinte forma:

$$\sigma_{share} = \frac{\sum_{k=1}^K (F_k^{\max} - F_k^{\min})}{P - 1}, \quad (5)$$

onde P representa o tamanho da população.

O parâmetro *niche count* é calculado como a soma de todas as funções *share* correspondentes aos indivíduos pertencentes ao mesmo nível de dominância,

$$nc_i = \sum_{j=1}^n sh(d_{ij}), \quad i = 1, \dots, P, \quad (6)$$

sendo n o número de indivíduos pertencentes ao nível de dominância.

Com os valores encontrados é calculado o valor de *fitness share* pela divisão do *fitness* de cada indivíduo i por seu respectivo *niche count* (Srinivas & Deb, 1994).

$$fit_share_i = \frac{fitness_i}{nc_i}. \quad (7)$$

Outro processo realizado no AG é o de seleção, que consiste na escolha de indivíduos para deixar descendentes. É responsável pela separação de uma parte da população para participar do processo de cruzamento. Esta seleção pode ser realizada por meio de diversos métodos, entre os mais conhecidos estão os métodos de roleta e de torneio. O método de torneio, utilizado neste trabalho, propõe uma disputa entre indivíduos escolhidos aleatoriamente, e é selecionado o indivíduo que apresentar maior aptidão (Miller & Goldberg, 1995).

O processo de cruzamento ou *crossover* é responsável pelo surgimento de novos indivíduos na população provenientes dos indivíduos selecionados (Goldberg, 1989). A Figura 2 apresenta um exemplo do processo, onde são apresentados dois indivíduos selecionados que são capazes de criar dois novos indivíduos, chama-

dos de filhos, que carregam parte de suas informações.

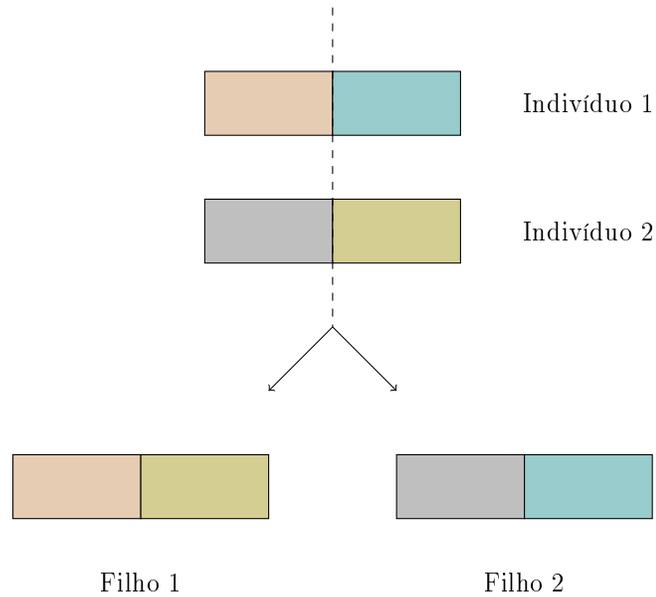


Figura 2: Exemplo do processo de cruzamento no AG, baseado em Coello et al. (2007).

O método funciona levando em conta gerações, e para que se preserve os melhores indivíduos de cada geração é feito o processo de elitismo. A elite é responsável pelo armazenamento dos melhores indivíduos da população em cada geração, ou seja, armazena os indivíduos que apresentam maior aptidão. Assim, o elitismo garante que estes indivíduos não sejam eliminados.

Para evitar a convergência prematura do algoritmo, é realizado o processo de mutação, garantindo a manutenção da diversidade na população em cada geração do AG. Isto é importante para que sempre haja indivíduos com características distintas. A Figura 3 exemplifica de forma sucinta ilustra como ocorre este processo.

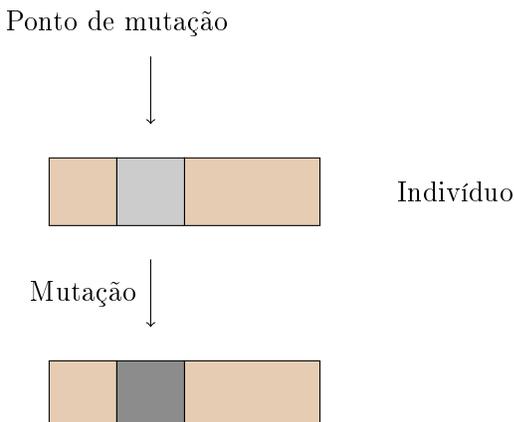


Figura 3: Exemplo do processo de muta o no AG, baseado em Coello et al. (2007).

Assim, deve ocorrer uma reavalia o considerando os novos indiv duos inseridos na popula o. Ap s a aplica o de todos os operadores,   realizada a atualiza o, onde   separada a mesma quantidade inicial de indiv duos para que se inicie uma nova gera o.

Para a implementa o desta metaheur stica, devemos determinar, al m do tamanho P da popula o, a taxa ps para sele o de indiv duos e a probabilidade pm de muta o. O crit rio de parada para o AG pode ser, por exemplo, um n mero de gera es m ximo G permitido pelo usu rio. O Algoritmo 3 apresenta um pseudoc digo deste algoritmo.

Algoritmo 3: Principais passos do AG.

Entrada: Dados P , G , ps , pm e σ_{share}

Crie uma população inicial;

Faça a Avaliação dos indivíduos;

Separe a Elite;

$g \leftarrow 1$;

enquanto ($g \leq G$) **faça**

 Realize a Seleção de ps dos indivíduos;

 Faça o Cruzamento dos indivíduos selecionados;

 Realize a Mutação com probabilidade pm ;

 Faça novamente a Avaliação de todos os indivíduos;

 Separe os P melhores indivíduos para compor a Nova
 População;

 Separe a Elite;

$g \leftarrow g + 1$;

fim

Conjunto Solução \leftarrow Elite;

Saída: Conjunto Solução.

4 PROPOSTA DE UM MODELO DE OTIMIZAÇÃO PARA O CONTROLE DA INFECÇÃO HOSPITALAR

O modelo matemático, envolvendo um sistema de equações diferenciais ordinárias, proposto por Doan et al. (2016) é um dos mais atuais e completos modelos relacionados à dinâmica de transmissão da bactéria *A. baumannii*. Leva em consideração diversos fatores que influenciam o processo de transmissão da infecção hospitalar, tanto na propagação como na contenção da doença, trazendo possivelmente um cenário mais realístico para o estudo. Consiste em um modelo compartimental em que cinco compartimentos estão relacionados aos pacientes e um compartimento relacionado ao derramamento de bactérias no ambiente.

Os pacientes são classificados suscetíveis quando se encontram no cenário mas não apresentam a doença, sendo U o compartimento dos pacientes suscetíveis sem exposição aos antibióticos e U_A o compartimento dos pacientes suscetíveis expostos aos medicamentos. Já no caso em que os pacientes possuem a bactéria em seu organismo mas não apresentam sintomas, são classificados colonizados, sendo C e C_A os compartimentos destinados aos pacientes colonizados sem e com exposição aos antibióticos, respectivamente.

Em um último caso, em que os pacientes apresentam a bactéria em seu organismo e desenvolveram os sintomas da doença, são classificados pacientes infectados e destinados ao compartimento I . Considera-se ainda um compartimento E referente ao derramamento de bactérias no ambiente por meio dos pacientes colonizados e infectados. A Figura 4 apresenta o diagrama do modelo matemático

compartimental.

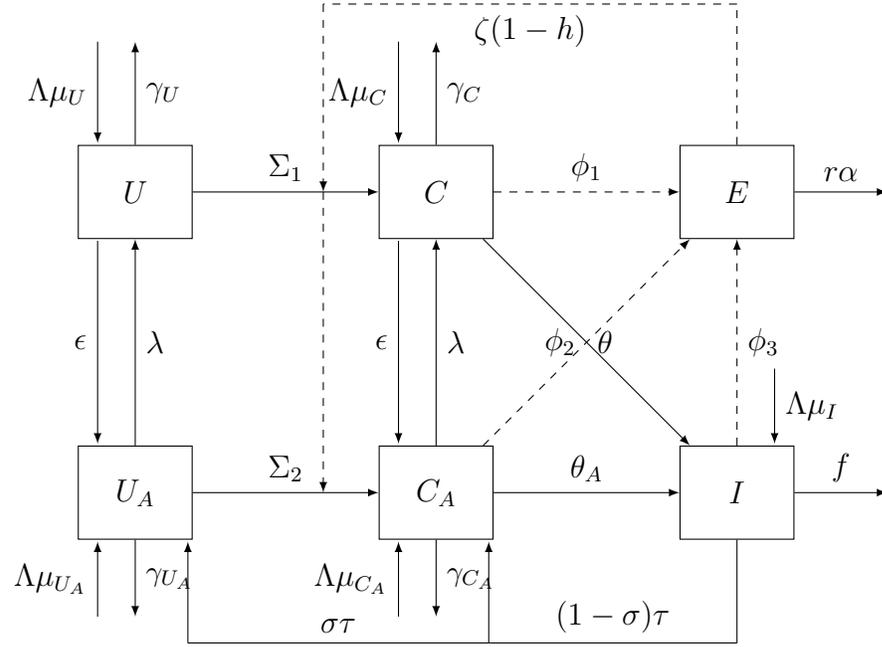


Figura 4: Diagrama do modelo compartimental aplicado ao processo de transmissão de *A. baumannii* em UTIs, adaptado de Doan et al. (2016).

A taxa Λ representa a admissão de novos pacientes,

$$\Lambda = \gamma_U U + \gamma_{U_A} U_A + \gamma_C C + \gamma_{C_A} C_A + fI, \quad (8)$$

sendo μ_U , μ_{U_A} , μ_C , μ_{C_A} e μ_I as proporções de pacientes admitidos em cada estado de saúde. As taxas de saída dos pacientes representadas por γ_U , γ_{U_A} , γ_C , γ_{C_A} , e f a taxa de mortalidade relacionada aos pacientes infectados. Assume-se que todos os N leitos da UTI se encontram ocupados, equilibrando suas desocupações com as admissões de novos pacientes.

A taxa de prescrição diária de antibióticos é dada por ϵ , e λ representa a taxa de recuperação das bactérias intestinais dos pacientes que cessaram o uso destes medicamentos em torno de 35 dias.

O coeficiente de transmissão cruzada, entre os pacientes diretamente ou por meio das mãos dos profissionais da saúde, é representado por β , e a transmissão entre ambiente e paciente é dada por ζ . As taxas de infectividade de C_A e I

relacionados a C são, respectivamente, Ω_1 e Ω_2 .

A taxa de apresentação dos sintomas por pacientes colonizados com exposição a antibióticos consiste em θ_A e a taxa relacionada aos pacientes colonizados sem exposição é representada por θ e corresponde a $\theta_A/5$.

Os tratamentos realizados nos pacientes infectados são dados por τ , sendo σ os tratamentos bem sucedidos. É considerada também uma taxa η de auto-resolução dos sintomas.

As bactérias são lançadas no ambiente por parte dos pacientes colonizados (com e sem exposição a antibióticos) e infectados com taxas Φ_1 , Φ_2 e Φ_3 . Considera-se a taxa de limpeza do ambiente r com eficácia α , e a higienização das mãos é representada por h .

O sistema de equações diferenciais, proposto por Doan et al. (2016), que traduz o processo de transmissão da infecção hospitalar em UTIs é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU}{dt} = \Lambda\mu_U + \lambda U_A - \Sigma_1 - \gamma_U U - \epsilon U - \zeta(1-h)EU \\ \frac{dU_A}{dt} = \Lambda\mu_{U_A} + \epsilon U + \sigma\tau I - \Sigma_2 - \lambda U_A - \gamma_{U_A} U_A - \zeta(1-h)EU_A \\ \frac{dC}{dt} = \Lambda\mu_C + \lambda C_A + \Sigma_1 - \gamma_C C - \epsilon C - \theta C + \zeta(1-h)EU \\ \frac{dC_A}{dt} = \Lambda\mu_{C_A} + \epsilon C + \Sigma_2 + (1-\sigma)\tau I + \eta I - \lambda C_A - \gamma_{C_A} C_A - \theta_A C_A + \zeta(1-h)EU_A \\ \frac{dI}{dt} = \Lambda\mu_I + \theta C + \theta_A C_A - fI - \eta I - \sigma\tau I - (1-\sigma)\tau I \\ \frac{dE}{dt} = \Phi_1 C + \Phi_2 C_A + \Phi_3 I - r\alpha E, \end{array} \right. \quad (9)$$

em que

$$\Sigma_1 = \frac{U\beta(1-h)(C + \Omega_1 C_A + \Omega_2 I)}{N} \text{ e } \Sigma_2 = \frac{U_A\beta(1.67)(1-h)(C + \Omega_1 C_A + \Omega_2 I)}{N}.$$

As condições iniciais para as variáveis de estado são as seguintes:

$$U(0) = U_0, U_A(0) = U_{A_0}, C(0) = C_0, C_A(0) = C_{A_0}, I(0) = I_0 \text{ e } E(0) = E_0. \quad (10)$$

Os parâmetros descritos estão dispostos na Tabela 1 assim como suas unidades, sendo a sigla UFC correspondente a Unidade Formadora de Colônia, que consiste em uma unidade de medida utilizada para a estimação do número de bactérias capazes de se multiplicar em uma amostra.

Tabela 1: Definição de parâmetros e suas unidades (Doan et al., 2016).

Parâmetro	Definição	Unidade
λ	Taxa de recuperação da microbiota intestinal	dia ⁻¹
ϵ	Taxa de prescrição de antibióticos	dia ⁻¹
β	Coefficiente de transmissão paciente-paciente	/colonizados/suscetíveis/dia
ζ	Coefficiente de transmissão ambiente-paciente	/UFC/suscetíveis/dia
$\Omega_{1,2}$	Infectividade de C_A e C relacionados a I	-
θ, θ_A	Taxa de desenvolvimento dos sintomas de C e C_A	dia ⁻¹
τ	Tratamento da infecção	dia ⁻¹
σ	Tratamento bem sucedido da infecção	paciente tratado ⁻¹
η	Taxa de auto-resolução dos sintomas	dia ⁻¹
α	Eficácia da limpeza do ambiente	UFC ⁻¹
r	Taxa de limpeza do ambiente	dia ⁻¹
h	Higienização das mãos	-
$\mu_{U,U_A,C,C_A,I}$	Proporção de admissão de pacientes de U, U_A, C, C_A, I	-
γ_{U,U_A,C,C_A}	Taxa de saída de pacientes de U, U_A, C, C_A	dia ⁻¹
f	Taxa de mortalidade de pacientes infectados	dia ⁻¹
$\Phi_{1,2,3}$	Densidade de bactérias derramadas no ambiente por C, C_A e I	/UFC/paciente/dia

Doan et al. (2016) realizou estudos relacionados aos pontos de equilíbrio do sistema, assim como a análise de sensibilidade dos parâmetros. Segundo seu estudo, dentre os parâmetros envolvidos no processo de transmissão da doença, h e r apresentam grande influência no processo, assim como o tempo de permanência de pacientes colonizados no cenário, denotado por γ_C^{-1} , tratamentos bem sucedidos σ , coeficiente de transmissão ambiente-paciente ζ e a taxa de mortalidade de pacientes infectados f .

A fim de encontrar valores eficientes para os parâmetros relacionados à

contenção da doença, o modelo matemático apresentado foi utilizado como base para propor um modelo de otimização aplicado ao processo de transmissão da infecção hospitalar.

4.1 Modelo de otimização proposto

Com o objetivo de minimizar a proporção de pacientes colonizados e infectados em uma UTI, assim como encontrar as medidas mínimas necessárias de higienização das mãos e limpeza do ambiente para manter a proporção de pacientes colonizados e infectados em níveis baixos, é proposto um modelo de otimização aplicado ao processo de transmissão da bactéria *A. baumannii* responsável pela infecção hospitalar.

A proposta da função objetivo (11) foi baseada no método de soma ponderada (2) em que cada parcela possui um peso associado. A primeira parcela está relacionada aos pacientes colonizados e infectados no cenário, já a segunda e terceira parcelas representam os métodos de contenção da infecção hospitalar, higienização de mãos e limpeza do ambiente, respectivamente.

As medidas de controle da doença são associadas à minimização uma vez que a busca é feita pelas medidas mínimas necessárias para que ocorra a diminuição de pacientes colonizados e infectados no cenário, visto que os valores extremos para os parâmetros muitas vezes podem não ser vistos na realidade, como pontua World Health Organization (2016) e Mukhopadhyay (2018), evidenciando que menos da metade da prática de higienização das mãos segue o recomendado.

O termo L , presente na primeira parcela da função (11), representa o valor máximo que a respectiva parcela pode assumir, valor este encontrado quando as medidas de contenção da doença são consideradas nulas. Desta forma, todas as parcelas atingem valores entre 0 e 1, e a ponderação da função é dada de forma que $\sum_{i=1}^3 w_i = 1$, com $w_i > 0$.

$$\text{minimizar } F = w_1 \frac{\int_0^T (C^2(t) + C_A^2(t) + I^2(t)) dt}{L} + w_2 h^2 + w_3 r^2 \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \text{sujeito a: } & \text{Sistema de equações (9)} \\ & \text{Condições iniciais (10)} \end{aligned} \quad (12)$$

O conjunto de restrições (12) do problema de otimização proposto é dado por meio do sistema de equações diferenciais do modelo matemático (9) proposto por Doan et al. (2016), em que cada variável de estado possui uma condição inicial (10), apresentada anteriormente.

Os métodos de resolução do modelo de otimização (11 - 12) são propostos por meio de algoritmos heurísticos devido às características do problema como, por exemplo, as restrições que são dadas por equações diferenciais ordinárias. Os algoritmos utilizados estão apresentados a seguir.

4.2 Métodos de solução aplicados ao modelo de otimização proposto

A resolução do modelo de otimização proposto (11 - 12) foi por meio de metaheurísticas, e esta escolha foi baseada em trabalhos de otimização e controle ótimo aplicados à epidemiologia encontrados na literatura, como a implementação do algoritmo VNS para controle da infecção hospitalar por Araújo (2018) e a implementação do AG no controle da dengue, por Bannwart (2013) e Lyra (2013).

São apresentados, a seguir, os métodos utilizados aplicados ao problema da infecção hospitalar.

4.2.1 Algoritmo VNS aplicado ao problema

Para a resolução do modelo de otimização (11 - 12) os Algoritmos 1 e 2, que apresentam o funcionamento da metaheurística VNS, foram adaptados

ao problema, e então foram determinados números máximos de iterações de busca local l_{max} e de vizinhanças $k_{max} = 4$. Estas vizinhanças foram construídas, fazendo uma pequena perturbação no ponto, de acordo com os parâmetros envolvidos na otimização da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 N_1(x) &= \{(h, r') \in \mathbb{R}^2 \mid h \text{ e } r' \text{ são factíveis e } r' > r\} \\
 N_2(x) &= \{(h, r') \in \mathbb{R}^2 \mid h \text{ e } r' \text{ são factíveis e } r' < r\} \\
 N_3(x) &= \{(h', r) \in \mathbb{R}^2 \mid h' \text{ e } r \text{ são factíveis e } h' > h\} \\
 N_4(x) &= \{(h', r) \in \mathbb{R}^2 \mid h' \text{ e } r \text{ são factíveis e } h' < h\}
 \end{aligned} \tag{13}$$

O Algoritmo 4 apresenta a metodologia de resolução do problema.

Algoritmo 4: VNS aplicado ao problema.

Entrada: Dados $k_{max} = 4$, $N_{1,2,3,4}(x)$ vizinhanças e l_{max}

Gere aleatoriamente um vetor factível $x = (h, r)$;

$k \leftarrow 1$;

enquanto ($k \leq k_{max}$) **faça**

Gere aleatoriamente $x' \in N_k(x)$;

$l \leftarrow 1$;

enquanto ($l \leq l_{max}$) **faça**

Gere aleatoriamente $x'' \in N_k(x')$;

se ($F(x'') < F(x')$) **então**

$x' \leftarrow x''$;

fim

$l \leftarrow l + 1$;

fim

se ($F(x') < F(x)$) **então**

$x \leftarrow x'$; $k \leftarrow 1$;

senão

$k \leftarrow k + 1$;

fim

fim

$x^* \leftarrow x$;

Saída: Solução x^*

4.2.2 Algoritmo genético aplicado ao problema

Na resolução do problema de otimização por meio do AG foi necessária a definição de um número máximo de indivíduos P , sendo cada indivíduo a representação de uma solução do \mathbb{R}^2 , $x = (h, r)$, factível.

A avaliação dos indivíduos foi feita de acordo com o mecanismo de nichos na população, pelo método NSGA, sendo a elite definida pelo armazenamento do indivíduo com o maior valor de *fitness share*, calculado como indicado em (7). Já o critério de parada para o algoritmo foi definido como o número máximo de gerações representado por G .

No processo de mutação foi realizado um sorteio entre os indivíduos. Considerando o indivíduo sorteado, a mutação pode ocorrer de três maneiras diferentes: apenas no valor de h , apenas no valor de r ou nos valores de h e r . A determinação da mutação a ser realizada acontece por meio de um novo sorteio.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As implementações do modelo matemático e de otimização foram realizadas no *software Octave 4.4.0*, e as informações relacionadas ao computador utilizado para as simulações são as seguintes: Intel®Core™ i3, 4GB de memória RAM.

A resolução do sistema de equações diferenciais foi por meio do *solver ode45*, que implementa o método de Runge Kutta de quarta ordem, e a resolução da integral presente na função objetivo, por meio do *solver trapz*, correspondente ao método dos Trapézios para integração numérica. Maiores detalhes sobre a teoria relacionada aos métodos abordados podem ser encontrados em Arenales & Darezzo (2008) e Ruggiero & da Rocha Lopes (1997).

Primeiramente foram realizadas simulações computacionais do modelo matemático (9) considerando cenários com condições iniciais distintas para verificar seu comportamento em relação aos parâmetros de contenção da doença h e r .

5.1 Simulações computacionais utilizando o modelo compartimentado de Doan et al. (2016)

Os cenários escolhidos para as simulações do modelo matemático (9) foram construídos com o intuito de avaliar situações distintas em relação à proporção de pacientes colonizados e infectados. Assim, foram determinados cenários onde não há pacientes contaminados, seguidos das análises com 20%, 40% e 60% de pacientes inicialmente colonizados ou infectados. As condições iniciais estabelecidas para as variáveis de estado associadas aos pacientes estão dispostas na Tabela 2. A condição

inicial relacionada às bactérias foi considerada $E_0 = 100$.

Tabela 2: Condições iniciais, em proporção, associadas aos pacientes.

Variáveis	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
U	0,80	0,60	0,50	0,20
U_A	0,20	0,20	0,10	0,20
C	0,00	0,05	0,10	0,20
C_A	0,00	0,10	0,20	0,20
I	0,00	0,05	0,10	0,20

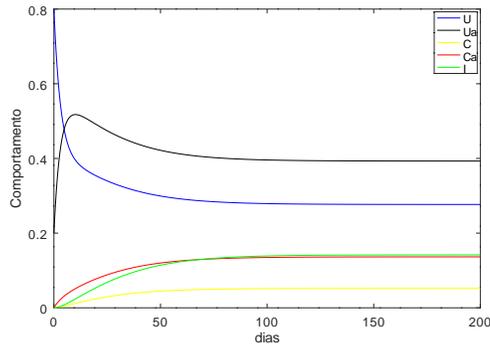
O intervalo de tempo utilizado para as simulações foi de 200 dias e os parâmetros utilizados no modelo estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros utilizados no modelo matemático (Doan et al., 2016).

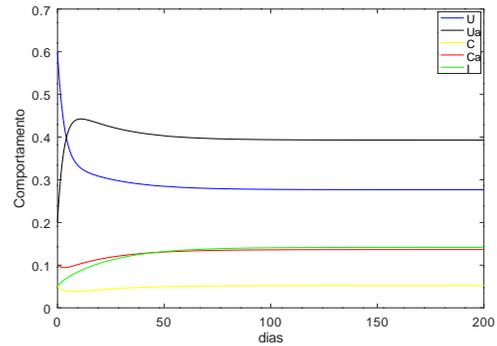
Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
ϵ	0,12	λ	0,03
β	50×10^{-4}	ζ	4×10^{-6}
θ_A	0,11	η	0,018
τ	0,08	σ	0,76
μ_U	0,576	μ_C	0,003
μ_{U_A}	0,368	μ_{C_A}	0,053
μ_I	0	γ_U	0,18
γ_{U_A}	0,18	γ_C	0,06
γ_{C_A}	0,06	f	0,016
Ω_1	1,67	Ω_2	2
α	0,55	Φ_1	281
Φ_2	470	Φ_3	563

Caso 1: A primeira escolha de valores para os parâmetros h e r foi realizada baseada no estudo de Doan et al. (2016) com a finalidade de analisar o comportamento do modelo em um cenário com baixa transmissão da doença.

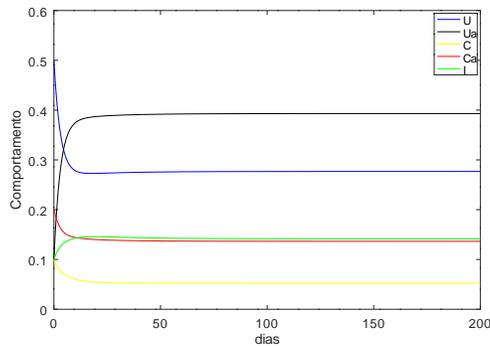
A Figura 5 apresenta os comportamentos referentes aos quatro cenários quando $h = 0,87$ e $r = 0,7$. De acordo com Doan et al. (2016), o cenário apresentado possui número básico de reprodução, conhecido como R_0 , reduzido a uma unidade.



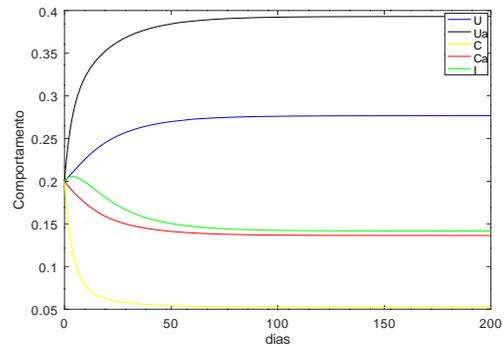
(a) Cenário 1



(b) Cenário 2



(c) Cenário 3



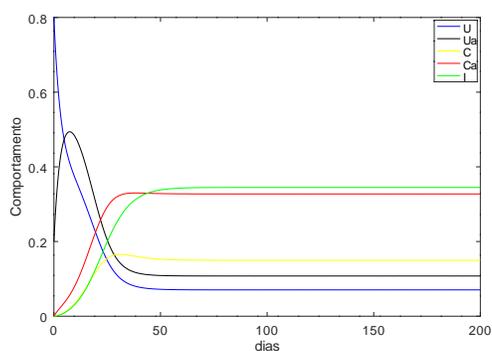
(d) Cenário 4

Figura 5: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,87$ e $r = 0,7$.

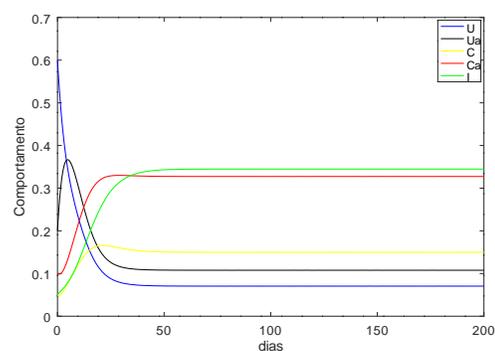
Assim, podemos notar que quando são adotadas altas taxas de higienização das mãos e do ambiente, as porcentagens de pacientes colonizados (com e sem exposição aos antibióticos) e infectados são 19% e 12%, respectivamente.

Caso 2: Em seguida, foram realizadas simulações considerando os parâmetros de higienização das mãos e do ambiente fixos em $h = r = 0,5$. A Figura 6 nos mostra que ao assumir taxas médias de limpeza, independente da condição inicial em que se encontram os pacientes, a contaminação é alta, apresentando ao

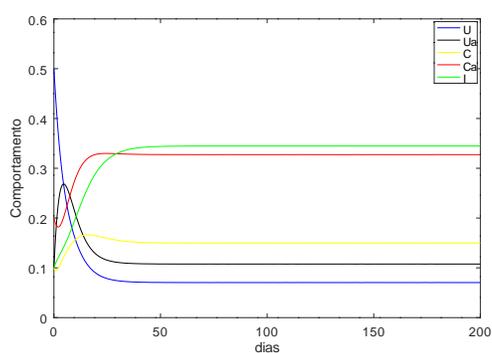
final de 200 dias, a maior parte dos pacientes considerados no cenário colonizados ou infectados.



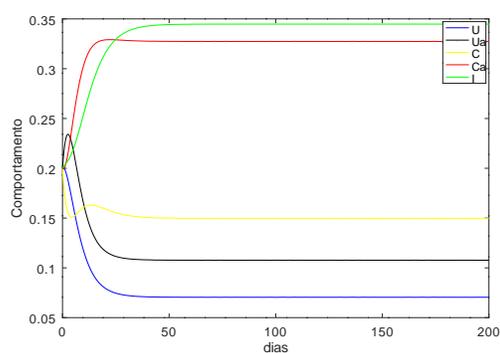
(a) Cenário 1



(b) Cenário 2



(c) Cenário 3



(d) Cenário 4

Figura 6: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,50$ e $r = 0,50$.

Caso 3: Foram considerados então valores médios de limpeza do ambiente, porém nenhuma higienização de mãos, e a Figura 7 apresenta o comportamento de cada cenário.

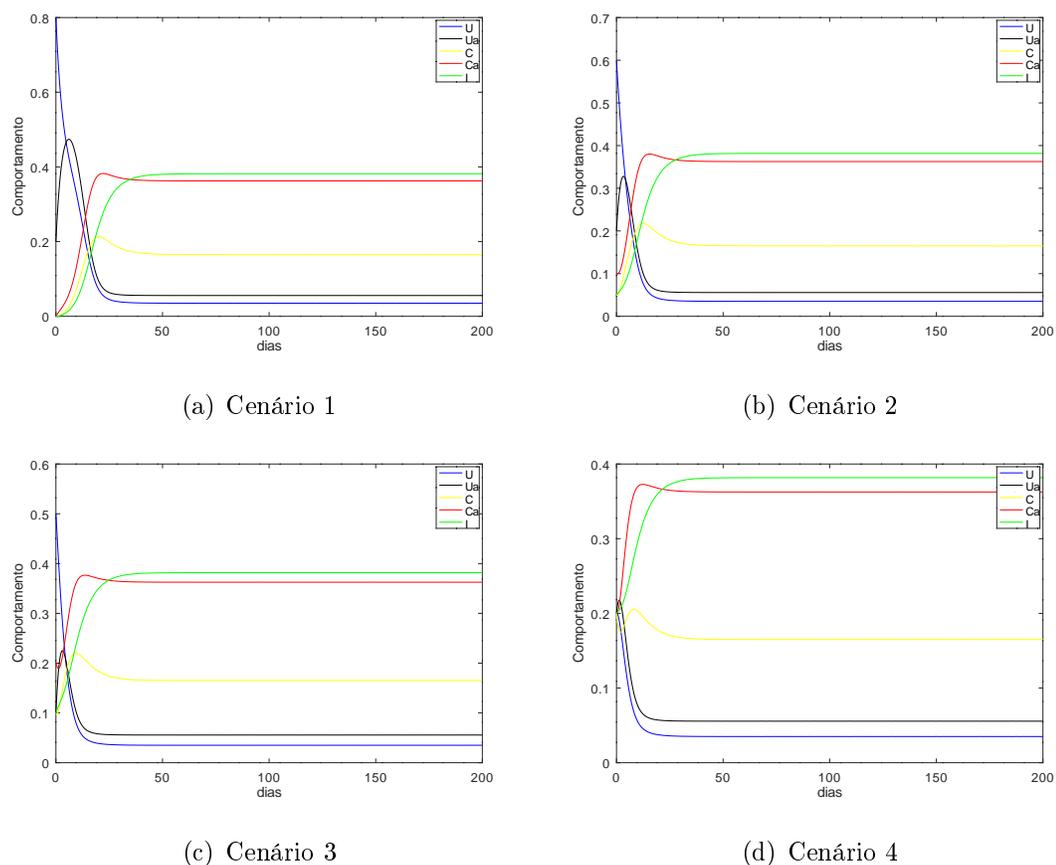


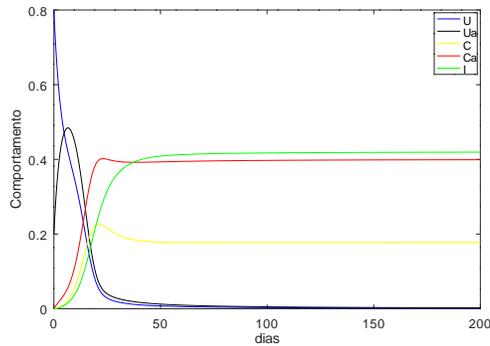
Figura 7: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0$ e $r = 0, 50$.

Sendo assim, em um ambiente hipotético de UTI onde não ocorre nenhuma preocupação com a higienização das mãos, aproximadamente 90% dos pacientes presentes no cenário se mostram contaminados, independente da condição inicial utilizada, o que nos mostra a grande importância desta medida para a contenção da infecção hospitalar provocada por *A. baumannii*.

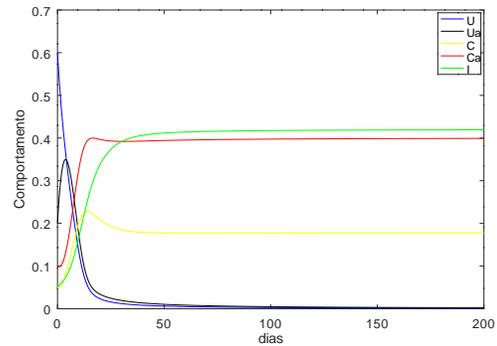
Caso 4: Foram simuladas situações em que a limpeza do ambiente foi considerada nula enquanto a higiene de mãos foi realizada com frequência média.

A Figura 8 mostra que o impacto é ainda maior quando o ambiente está contaminado e sem nenhuma preocupação eficiente com a limpeza, evidenciando a importância também da limpeza ambiental, principalmente ao redor de pacientes

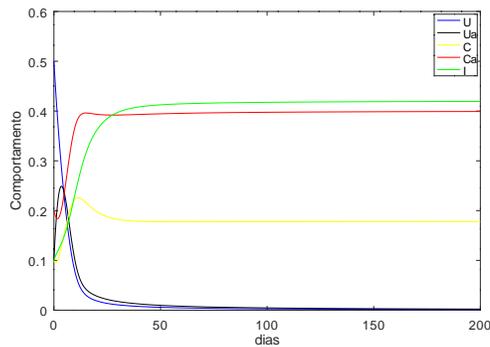
colonizados e infectados.



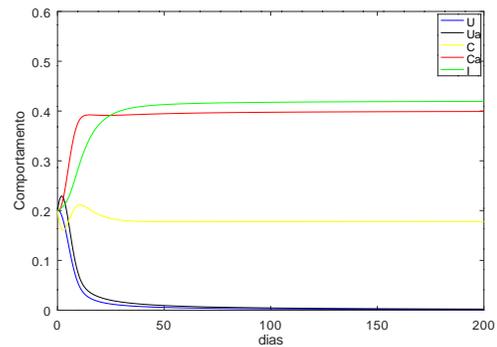
(a) Cenário 1



(b) Cenário 2



(c) Cenário 3



(d) Cenário 4

Figura 8: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,50$ e $r = 0$.

Caso 5: Uma vez em que não foi observada diferença na evolução dos pacientes em relação às condições iniciais, o Cenário 4 foi escolhido para as simulações e estudos seguintes. Com os pacientes distribuídos igualmente entre os compartimentos, temos um valor inicial de 60% de pacientes colonizados e infectados. Como forma de analisar os efeitos destas medidas de contenção, foi realizada a simulação sem o controle da propagação da doença, ou seja, com higienização de mãos e limpeza ambiental nulas.

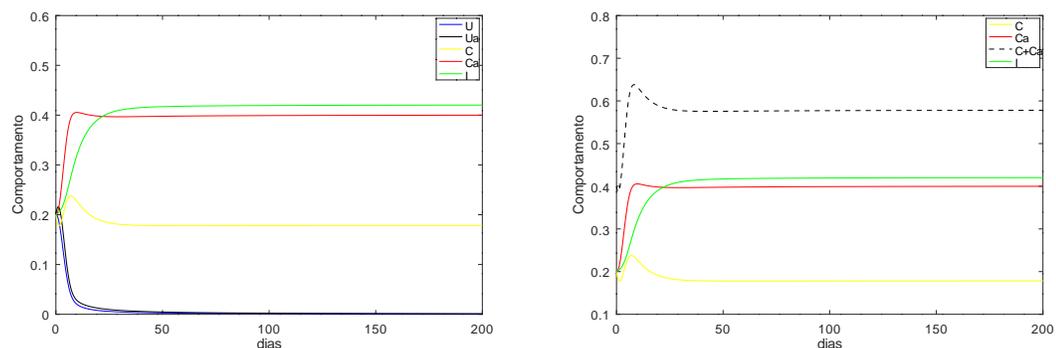


Figura 9: Evolução dos pacientes no Cenário 4 com $h = 0$ e $r = 0$, referente a todos os pacientes e somente aos contaminados, respectivamente.

A Figura 9 mostra que quando não há higienização de mãos e limpeza do ambiente, em menos de 50 dias, todos os pacientes já se encontram contaminados, sendo possível notar a importância destas medidas de contenção mesmo com o uso de antibióticos.

A fim de comparar os casos estudados com os resultados da otimização, foram calculados os valores para a função objetivo (11) com os parâmetros descritos nos casos anteriores. Em relação às ponderações das parcelas da função, foram propostos nove conjuntos de diferentes pesos (P1 - P9) com a finalidade de estudar os resultados associados às distintas priorizações das parcelas. A condição inicial utilizada nos cálculos foi correspondente ao Cenário 4, e os resultados estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4: Valores da função objetivo para os casos apresentados.

Conjuntos	Pesos			F				
	w_1	w_2	w_3	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
P1	0,70	0,20	0,10	0,2927	0,5468	0,6080	0,7358	0,7000
P2	0,70	0,10	0,20	0,2660	0,5468	0,6330	0,7108	0,7000
P3	0,65	0,30	0,05	0,3373	0,5256	0,5538	0,7118	0,6500
P4	0,60	0,35	0,05	0,3685	0,5044	0,5122	0,6754	0,6000
P5	0,60	0,30	0,10	0,3552	0,5044	0,5247	0,6629	0,6000
P6	0,55	0,35	0,10	0,3864	0,4832	0,4831	0,6264	0,5500
P7	0,50	0,40	0,10	0,4177	0,4620	0,4414	0,5899	0,5000
P8	0,50	0,30	0,20	0,3910	0,4620	0,4664	0,5649	0,5000
P9	0,45	0,40	0,15	0,4356	0,4408	0,4123	0,5409	0,4500

Podemos observar que ao analisar o resultado da função objetivo no Caso 5, em que os parâmetros de controle são considerados nulos, o valor encontrado corresponde à ponderação associada a parcela referente aos pacientes infectados e colonizados, evidenciando que estes se encontram em totalidade no cenário.

Utilizando ainda as condições iniciais referentes ao Cenário 4, foi então implementado e resolvido o modelo de otimização proposto por meio de algoritmos heurísticos.

5.2 Resultados do modelo de otimização proposto utilizando o algoritmo VNS

Para a resolução do modelo de otimização (11) - (12) o algoritmo VNS (Algoritmo 4) foi implementado. Para cada escolha de pesos (P1 - P9) foram realizadas cinco simulações e então calculados a média e o desvio padrão. Os valores encontrados por meio da metaheurística VNS estão dispostos nas Tabelas 5, 6 e 7, assim como o tempo de execução, em segundos, do algoritmo implementado. A

Tabela 5 apresenta os resultados relacionados às simulações em que $l_{max} = 10$.

Tabela 5: Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)		Iterações	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2343	0,0029	0,9901	0,0049	0,2052	0,0528	144,70	33,34	10,60	3,05
P2	0,70	0,10	0,20	0,1333	0,0069	0,9950	0,0053	0,1187	0,0297	101,04	28,06	8,80	1,09
P3	0,65	0,30	0,05	0,3316	0,0018	0,8711	0,0311	0,8504	0,1024	120,99	41,16	9,00	3,39
P4	0,60	0,35	0,05	0,3627	0,0002	0,8288	0,0151	0,9588	0,0361	93,96	42,81	3,80	1,60
P5	0,60	0,30	0,10	0,3278	0,0034	0,9872	0,0134	0,2056	0,1073	213,77	53,61	19,80	4,08
P6	0,55	0,35	0,10	0,3779	0,0006	0,9456	0,0087	0,4563	0,0317	208,47	35,48	15,20	3,83
P7	0,50	0,40	0,10	0,4190	0,0013	0,7171	0,2415	0,7801	0,0994	67,76	24,90	5,20	1,30
P8	0,50	0,30	0,20	0,3765	0,0737	0,6978	0,4000	0,2730	0,2400	85,71	37,12	8,40	6,42
P9	0,45	0,40	0,15	0,4272	0,0385	0,2273	0,0350	0,5405	0,0201	83,61	13,57	4,40	0,89

Considerando as simulações realizadas, é possível notar que quando $w_1 \leq 0,5$, os valores encontrados para o parâmetro relacionado à higienização de mãos são menores, e associados à baixa limpeza ambiental apresentam um cenário com maior contaminação se comparado aos demais. Dessa forma, foram priorizados pesos maiores que 0,5 relacionados à parcela da função objetivo associada aos pacientes infectados e colonizados, uma vez que o principal objetivo do estudo consiste na minimização de pacientes contaminados.

Em um cenário ideal, a higienização de mãos e limpeza do ambiente devem ser máximas para que ocorra o controle da doença, porém, foram encontrados outros três conjuntos de parâmetros de controle que são capazes de apresentar um cenário com menor porcentagem de pacientes infectados e colonizados se comparados com o Caso 1 disposto na Figura 5. Os pesos associados a estes conjuntos são P3, P4 e P6.

Com o conjunto de pesos P3, os parâmetros encontrados foram $h = 0,8711$ e $r = 0,8505$, e a dinâmica do cenário está disposta na Figura 10.

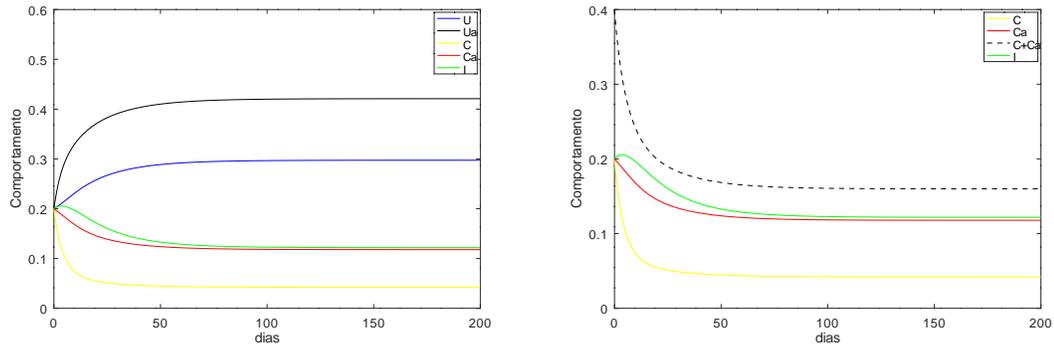


Figura 10: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8711$ e $r = 0,8505$.

Com a implementação dos parâmetros encontrados, ao longo dos 200 dias temos uma queda significativa na porcentagem de pacientes infectados e colonizados (com e sem exposição), que estabilizam em 12% e 16%, respectivamente.

Considerando uma das simulações realizadas com o conjunto de pesos P3, podemos notar que o valor da função objetivo forma uma sequência não crescente ao longo das iterações gerais do algoritmo. Este processo, assim como os valores associados aos parâmetros de controle estão dispostos na Figura 11.

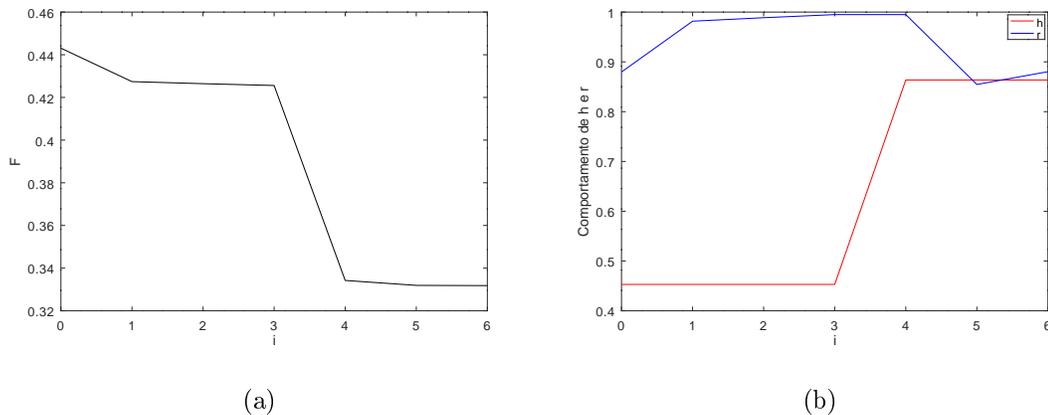


Figura 11: (a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e conjunto de pesos P3.

Os parâmetros encontrados por meio da otimização com a ponderação

P6 foram $h = 0,9456$ e $r = 0,4563$. A higienização das mãos é considerada em nível alto, porém a limpeza do ambiente passa a ser considerada em níveis médios. A Figura 12 apresenta a evolução dos pacientes, na qual verificamos uma queda para 10% de infectados e 13% colonizados (com e sem exposição), ao final do período utilizado em simulação.

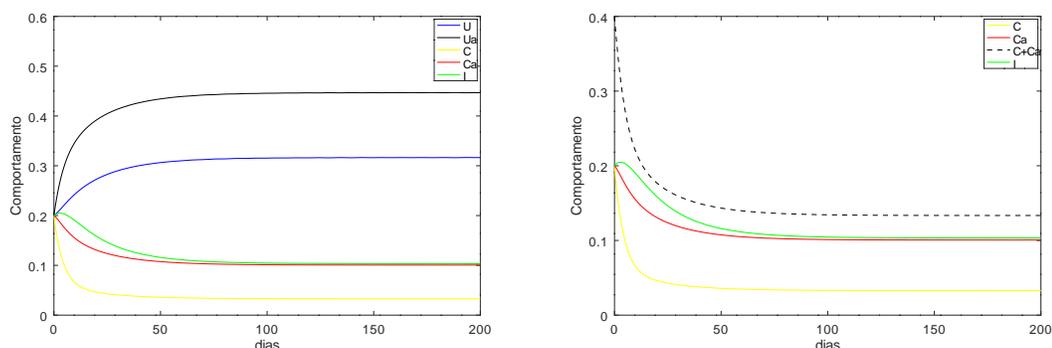


Figura 12: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,9456$ e $r = 0,4563$.

Com a escolha de pesos P4, os parâmetros encontrados foram $h = 0,8288$ e $r = 0,9588$. A Figura 13 apresenta a evolução dos pacientes ao longo do tempo.

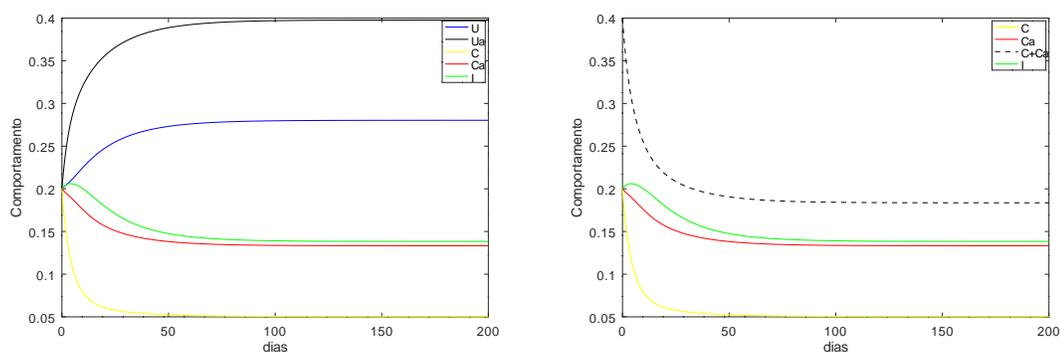


Figura 13: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8288$ e $r = 0,9588$.

Podemos observar que, ao final de 200 dias, o cenário apresenta porcentagens de pacientes colonizados e infectados 18% e 14%, respectivamente.

O número máximo de iterações relacionadas à busca local foi alterado a fim de realizar comparações relacionadas ao desempenho da heurística e aos resultados obtidos. A Tabela 6 apresenta os valores encontrados nas simulações em que foi considerado $l_{max} = 20$.

Tabela 6: Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 20$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)		Iterações	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2293	0,0013	0,9977	0,0013	0,1125	0,0341	259,28	54,64	9,80	3,83
P2	0,70	0,10	0,20	0,1297	0,0028	0,9982	0,0017	0,0699	0,0378	173,51	72,22	5,60	2,30
P3	0,65	0,30	0,05	0,3315	0,0009	0,8691	0,0137	0,8572	0,0455	214,87	61,07	7,80	3,63
P4	0,60	0,35	0,05	0,3626	0,0001	0,8177	0,0118	0,9819	0,0198	180,69	137,16	4,40	2,88
P5	0,60	0,30	0,10	0,3249	0,0011	0,9971	0,0021	0,1135	0,0400	512,09	135,78	20,20	5,30
P6	0,55	0,35	0,10	0,3782	0,0009	0,9466	0,0106	0,4697	0,0477	334,12	66,04	16,00	7,03
P7	0,50	0,40	0,10	0,4193	0,0012	0,6117	0,2994	0,7910	0,1245	92,18	52,69	4,80	0,84
P8	0,50	0,30	0,20	0,3746	0,0753	0,6890	0,4253	0,2636	0,2577	276,34	81,59	9,00	5,09
P9	0,45	0,40	0,15	0,4121	0,0013	0,2672	0,0221	0,5438	0,0213	159,17	65,76	4,20	1,64

Quando o número máximo de iterações na busca local é alterado para 20, o tempo computacional é maior em relação as simulações anteriores, porém os resultados permaneceram consistentes e próximos aos encontrados anteriormente.

Um conjunto de parâmetros encontrado foi $h = 0,8691$ e $r = 0,8572$, e a Figura 14 apresenta a evolução dos pacientes ao longo de 200 dias, com os pacientes infectados e colonizados em 12% e 16%, respectivamente.

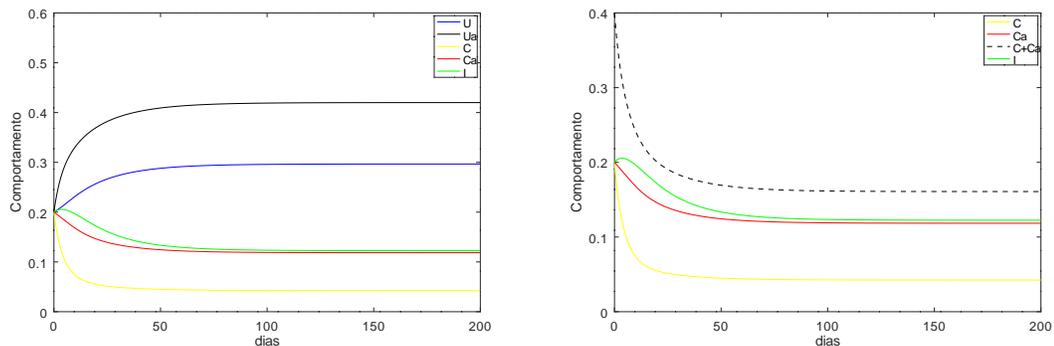


Figura 14: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8691$ e $r = 0,8572$.

Outros conjuntos de parâmetros que apresentam menor transmissão da infecção foram encontrados com o pesos P3 e P6. Os parâmetros $h = 0,9466$ e $r = 0,4697$, encontrados com o conjunto e pesos P6, apresentaram porcentagem de pacientes e dinâmica semelhantes aos valores encontrados nas simulações do algoritmo VNS com 10 iterações, cuja evolução ao longo dos dias está disposta na Figura 12, sendo 10% de infectados e 13% colonizados. Uma das simulações realizadas com este conjunto de pesos com o algoritmo VNS ($l_{max} = 20$) está disposta na Figura 15.

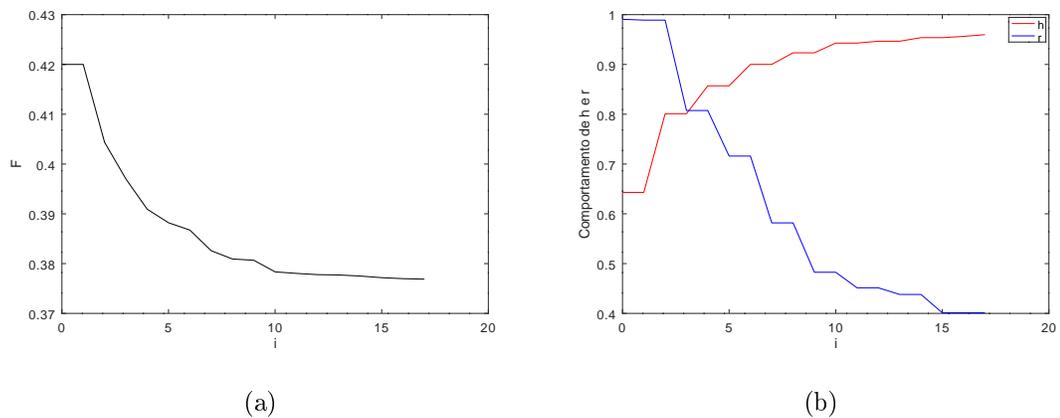


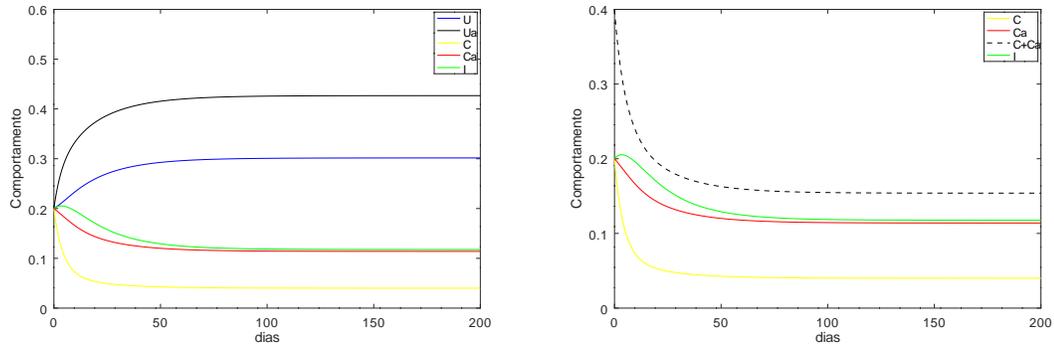
Figura 15: (a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 20$ e conjunto de pesos P6.

Em sequência, considerando o algoritmo VNS com $l_{max} = 100$, a Tabela 7 nos mostra um aumento do tempo computacional e valores para os parâmetros de controle próximos aos das demais simulações.

Tabela 7: Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 100$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)		Iterações	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2276	0,0007	0,9993	0,0005	0,0690	0,0210	980,53	610,18	14,00	2,00
P2	0,70	0,10	0,20	0,1278	0,0005	0,9995	0,0002	0,0470	0,0122	1039,84	298,76	7,00	2,00
P3	0,65	0,30	0,05	0,3309	0,0016	0,8826	0,0328	0,8123	0,1079	1167,76	602,09	8,20	3,35
P4	0,60	0,35	0,05	0,3639	0,0018	0,8517	0,0445	0,8783	0,1469	1008,77	503,11	5,60	2,07
P5	0,60	0,30	0,10	0,3233	0,0003	0,9995	0,0003	0,0544	0,0158	2180,84	668,13	25,80	6,94
P6	0,55	0,35	0,10	0,3782	0,0009	0,9447	0,0098	0,4733	0,0455	1759,05	716,28	11,80	3,77
P7	0,50	0,40	0,10	0,4192	0,0009	0,4989	0,3055	0,8197	0,0739	911,53	475,61	5,40	1,14
P8	0,50	0,30	0,20	0,3745	0,0753	0,6818	0,4354	0,2168	0,2483	1165,80	385,17	8,80	4,49
P9	0,45	0,40	0,15	0,4150	0,0096	0,3891	0,3198	0,5328	0,0289	813,35	284,83	4,40	1,82

Com a ponderação P3 foram encontrados os parâmetros $h = 0,8826$ e $r = 0,8123$, que apresentaram um cenário ao final de 200 dias com 12% de pacientes infectados e 15% colonizados, como mostra a Figura 16.

Figura 16: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,8826$ e $r = 0,8123$.

Outro conjunto de parâmetros encontrado com maior controle da doença, ou seja, menor porcentagem de pacientes colonizados e infectados, foram $h = 0,9447$ e $r = 0,4733$, muito próximos dos valores encontrados nas demais simulações realizadas considerando o algoritmo VNS. Este conjunto de parâmetros foi encontrado com pesos associados à P6 e uma das simulações está disposta na Figura 17 com o comportamento da função objetivo e dos parâmetros de controle.

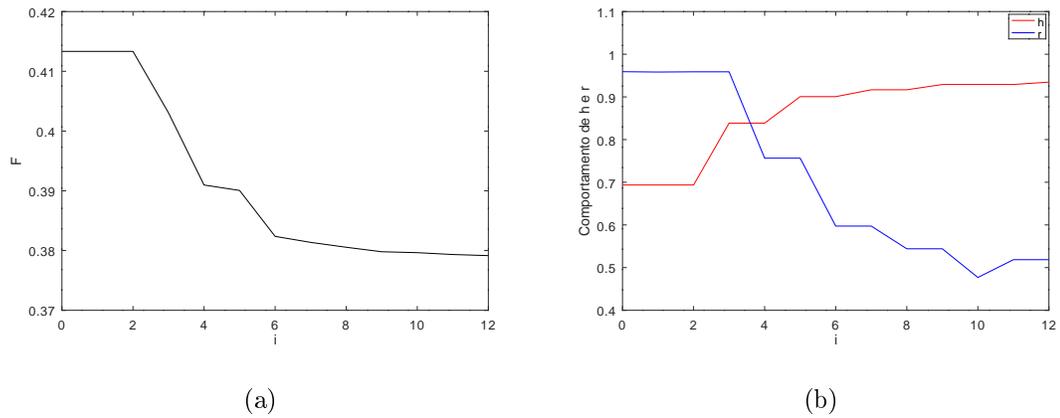


Figura 17: (a) Valor da função objetivo e (b) valor dos parâmetros de controle, em função do número de iterações gerais, no algoritmo VNS com $l_{max} = 100$ e conjunto de pesos P6.

Comparando os valores encontrados para a função objetivo, podemos notar que o valor determinado com o conjunto de pesos P7 é alto se comparado com os demais resultados, $F = 0,4193$, evidenciando que mesmo com maior limpeza do ambiente sendo considerada, a higienização das mãos não pode ser deixada em níveis médios. A Figura 18 apresenta a evolução dos pacientes ao longo do tempo de simulação.

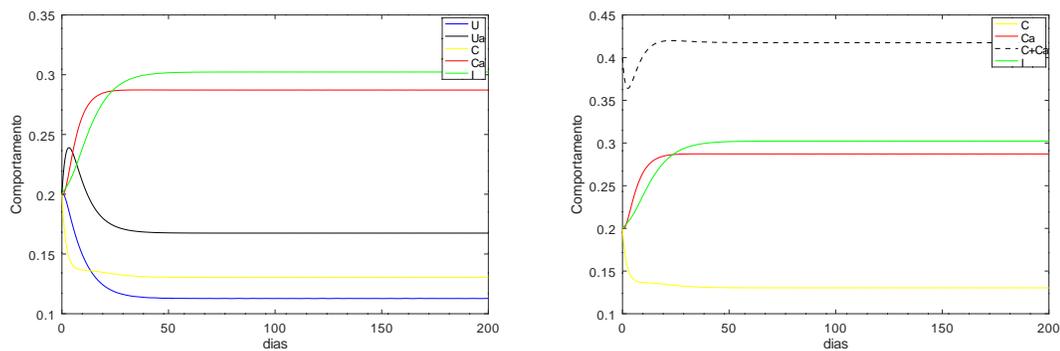


Figura 18: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,4989$ e $r = 0,8197$.

Podemos verificar que a maior parte dos pacientes que se encontram no cenário estão infectados ou colonizados, evidenciando a alta transmissão da doença

e a grande importância de realização da prática correta de higienização das mãos.

Com o objetivo de verificar os parâmetros necessários em um cenário com maior densidade de bactérias no ambiente, foram realizadas novas simulações considerando o número máximo de iterações na busca local igual a 10, mas com condição inicial associada às bactérias tendo um significativo acréscimo, $E(0) = 2500$ e $E(0) = 5000$. A Tabela 8 apresenta os resultados das simulações em que a condição inicial associada às bactérias foi considerada $E(0) = 2500$.

Tabela 8: Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e $E_0 = 2500$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)		Iterações	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2302	0,0016	0,9965	0,0021	0,1311	0,0356	118,57	61,74	10,00	5,15
P2	0,70	0,10	0,20	0,1346	0,0064	0,9945	0,0054	0,1217	0,0570	110,35	74,27	8,60	4,70
P3	0,65	0,30	0,05	0,3316	0,0013	0,8699	0,0236	0,8584	0,0703	110,14	45,03	6,60	1,67
P4	0,60	0,35	0,05	0,3628	0,0003	0,8138	0,0183	0,9826	0,0218	113,94	62,83	4,80	2,80
P5	0,60	0,30	0,10	0,3261	0,0018	0,9938	0,0052	0,1481	0,0629	204,75	79,87	16,80	5,80
P6	0,55	0,35	0,10	0,3797	0,0007	0,9295	0,0070	0,5285	0,0371	150,63	71,67	16,40	2,61
P7	0,50	0,40	0,10	0,4193	0,0011	0,4053	0,2646	0,8340	0,0987	96,15	61,39	5,40	3,50
P8	0,50	0,30	0,20	0,3758	0,0743	0,6829	0,4307	0,2378	0,2361	127,27	45,02	9,00	6,40
P9	0,45	0,40	0,15	0,4139	0,0088	0,4593	0,4291	0,5055	0,0822	66,60	14,36	4,00	0,70

Os resultados encontrados por meio das simulações se mostrou semelhante aos obtidos anteriormente quando a condição inicial das bactérias era considerada $E(0) = 100$. Os valores relacionados à higienização das mãos foram próximos aos encontrados nas demais simulações, enquanto a limpeza do ambiente sofre um acréscimo de aproximadamente 0,1.

A Tabela 9 apresenta os resultados das simulações em que foi considerada a condição inicial associada às bactérias ainda maior, $E(0) = 5000$.

Tabela 9: Resultados do algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e $E_0 = 5000$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)		Iterações	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2313	0,0035	0,9945	0,0050	0,1389	0,0707	109,81	21,45	9,80	2,16
P2	0,70	0,10	0,20	0,1311	0,0038	0,9967	0,0020	0,0762	0,0435	82,94	24,35	6,20	1,48
P3	0,65	0,30	0,05	0,3308	0,0013	0,8821	0,0264	0,8212	0,0883	126,29	53,65	9,00	4,47
P4	0,60	0,35	0,05	0,3626	0,0001	0,8216	0,0081	0,9826	0,0169	84,83	18,70	5,80	1,64
P5	0,60	0,30	0,10	0,3295	0,0045	0,9802	0,0017	0,2549	0,1350	207,33	90,90	19,00	8,12
P6	0,55	0,35	0,10	0,3841	0,0084	0,8950	0,0661	0,5957	0,1896	171,08	86,73	14,20	7,12
P7	0,50	0,40	0,10	0,4197	0,0001	0,2686	0,0165	0,8685	0,0187	93,56	24,13	5,60	1,80
P8	0,50	0,30	0,20	0,3242	0,0037	0,9924	0,0079	0,1267	0,0533	124,13	32,01	11,20	2,38
P9	0,45	0,40	0,15	0,4077	0,0002	0,1251	0,0325	0,5325	0,0207	102,66	33,91	5,00	1,58

Em relação à alteração na densidade inicial de bactérias no ambiente, temos um aumento de aproximadamente 0,1 no parâmetro relacionado à limpeza ambiental em ambos os casos considerados com maior densidade inicial, evidenciando a importância da medida de contenção quando considerado um cenário contaminado.

Considerando os valores da função objetivo obtidos por meio do algoritmo VNS com as ponderações P3, P4 e P6, em comparação aos valores da função objetivo obtidos no Caso 1 (Tabela 4) com os mesmos conjuntos de pesos, podemos observar que os valores da função encontrados por meio da otimização foram minimizados, cumprindo o objetivo proposto.

5.3 Resultados do modelo de otimização proposto utilizando o algoritmo genético

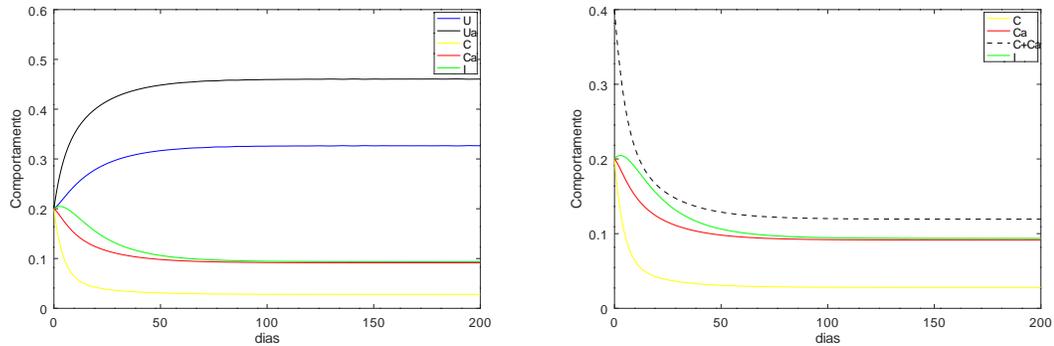
O algoritmo genético foi implementado utilizando as mesmas condições descritas anteriormente, foram realizadas cinco simulações para cada conjunto de pesos e então calculados a média e o desvio padrão. A probabilidade de mutação pm foi considerada 0,05, a porcentagem de seleção ps foi de 80% e o tamanho P da população foi de 100 indivíduos. As primeiras simulações do método foram com o número G máximo de gerações igual a 10 e os resultados obtidos estão dispostos na

Tabela 10.

Tabela 10: Resultados do algoritmo genético com $G = 10$ e $P = 100$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2383	0,0064	0,9925	0,0064	0,2664	0,1292	1469,18	63,38
P2	0,70	0,10	0,20	0,1534	0,0144	0,9811	0,0155	0,2548	0,1193	1606,22	138,36
P3	0,65	0,30	0,05	0,3280	0,0013	0,9542	0,0398	0,4645	0,2584	1720,32	133,39
P4	0,60	0,35	0,05	0,3637	0,0007	0,8359	0,0191	0,8844	0,0451	1568,62	57,98
P5	0,60	0,30	0,10	0,3336	0,0039	0,9752	0,0134	0,3185	0,0963	1472,5	112,74
P6	0,55	0,35	0,10	0,3757	0,0023	0,9803	0,0247	0,2347	0,1519	1648,82	194,12
P7	0,50	0,40	0,10	0,4182	0,0006	0,8553	0,0338	0,6772	0,0887	1587,96	113,32
P8	0,50	0,30	0,20	0,3318	0,0052	0,9876	0,0098	0,2193	0,0885	1526,32	93,45
P9	0,45	0,40	0,15	0,4078	0,0003	0,1582	0,0315	0,5585	0,0300	1637,42	83,40

Dentre os valores encontrados para os parâmetros de controle da infecção estão $h = 0,9542$ e $r = 0,4645$, associados ao conjunto de pesos P3, que apresentam um cenário com a maior parte dos pacientes considerados suscetíveis com ou sem exposição aos antibióticos, como mostra a Figura 19.

Figura 19: Evolução dos pacientes ao longo dos dias, com $h = 0,9542$ e $r = 0,4645$.

Podemos notar que ao final do período de simulação, apenas 9% dos pacientes são infectados e 12% colonizados, sendo o cenário com menor porcentagem de pacientes contaminados dentre os demais analisados no estudo, sem levar em

consideração o cenário ideal onde deve ser máxima a higienização de mãos e limpeza do ambiente.

O número máximo de gerações do AG foi alterado para 20 e os resultados estão dispostos na Tabela 11, mostrando valores semelhantes aos obtidos por meio das simulações anteriores.

Tabela 11: Resultados do algoritmo genético com $G = 20$ e $P = 100$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P1	0,70	0,20	0,10	0,2397	0,0041	0,9863	0,0052	0,2732	0,1031	3208,04	150,67
P2	0,70	0,10	0,20	0,1560	0,0235	0,9931	0,0056	0,3418	0,1607	3006,12	177,46
P3	0,65	0,30	0,05	0,3283	0,0005	0,9690	0,0227	0,3938	0,1721	3020,42	84,51
P4	0,60	0,35	0,05	0,3637	0,0010	0,8185	0,0175	0,9320	0,0415	3038,42	138,13
P5	0,60	0,30	0,10	0,3309	0,0057	0,9814	0,0199	0,2854	0,1625	3154,88	305,12
P6	0,55	0,35	0,10	0,3746	0,0024	0,9901	0,0165	0,1911	0,1558	3102,78	144,30
P7	0,50	0,40	0,10	0,4181	0,0006	0,8887	0,0498	0,6091	0,1533	3049,96	255,87
P8	0,50	0,30	0,20	0,3338	0,0084	0,9784	0,0153	0,2287	0,1044	3009,80	327,21
P9	0,45	0,40	0,15	0,4075	0,0002	0,1364	0,0129	0,5223	0,0341	3180,36	214,34

Com o objetivo de avaliar os resultados encontrados com um número maior de gerações, foram realizadas simulações do AG com $G = 100$ para os conjuntos de pesos P3, P4 e P6, e os valores encontrados estão dispostos na Tabela 12.

Tabela 12: Resultados do algoritmo genético com $G = 100$ e $P = 100$.

	Pesos			F		h		r		Tempo (s)	
	w_1	w_2	w_3	média	desvio	média	desvio	média	desvio	média	desvio
P3	0,65	0,30	0,05	0,3281	0,0005	0,9742	0,0148	0,3669	0,1024	16642,08	1119,44
P4	0,60	0,35	0,05	0,3629	0,0005	0,8393	0,0163	0,9349	0,0419	15788,78	1038,96
P6	0,55	0,35	0,10	0,3771	0,0040	0,9775	0,0213	0,2631	0,1321	15619,31	1361,70

Com o aumento significativo no número máximo de gerações para 100 no algoritmo genético temos um acréscimo no tempo computacional relacionado às simulações proporcional a este aumento no número de gerações, e os resultados obti-

dos foram semelhantes aos encontrados anteriormente quando consideradas 10 e 20 gerações, evidenciando que os resultados encontrados são consistentes.

Comparando os resultados obtidos por meio dos dois métodos de resolução podemos notar que o AG apresentou maiores valores relacionados à higienização das mãos nas ponderações realizadas, assim como apresentou maior tempo computacional devido ao seu método baseado em população, porém os resultados foram próximos em ambos os métodos.

Para o cenário com menor densidade de bactérias inicialmente consideradas no ambiente, $E(0) = 100$, se a limpeza das mãos é considerada em torno de 0,94, a limpeza ambiental considerada em níveis médios, como 0,45, já apresenta um cenário controlado. Já no caso em que a higienização de mãos é considerada 0,87, a limpeza do ambiente é em torno de 0,85.

5.4 Análise de eficiência dos algoritmos heurísticos aplicados ao problema

A fim de verificar a eficiência associada aos algoritmos heurísticos utilizados para a resolução do modelo de otimização proposto, foi calculado o coeficiente de variação, CV , muito utilizado na Estatística para comparação da variabilidade de dois conjuntos de dados, e seu cálculo é feito da seguinte forma (Morettin & Bussab, 2010):

$$CV = \left(\frac{\text{desvio}}{\text{média}} \right) \cdot 100\% \quad (14)$$

Uma vez que os resultados apresentados com o algoritmo VNS utilizando l_{max} igual a 10, 20 e 100 foram semelhantes, então o cálculo do coeficiente de variação foi realizado apenas para o algoritmo VNS com $l_{max} = 10$, o qual apresenta menor tempo computacional. Em relação ao AG, os resultados obtidos com $G = 10$ e $G = 20$ também se mostraram muito próximos, sendo o AG com $G = 10$ escolhido

para o cálculo. Os valores encontrados estão dispostos nas Tabelas 13 e 14.

Foram considerados valores baixos de dispersão os que apresentam $CV < 15\%$, média dispersão $15\% \leq CV < 30\%$ e alta dispersão $CV \geq 30\%$.

A Tabela 13 apresenta os coeficientes de variação relacionados ao algoritmo VNS com $l_{max} = 10$ e diferentes condições iniciais associadas às bactérias. Podemos perceber que a mudança na condição inicial não alterou a eficiência do algoritmo, que apresentou resultados semelhantes em ambos os cenários.

Tabela 13: Coeficientes de variação do algoritmo VNS.

Pesos	VNS ($l_{max} = 10$)			VNS ($E(0) = 2500$)			VNS ($E(0) = 5000$)		
	F	h	r	F	h	r	F	h	r
P1	1,23	0,4949	25,73	0,69	0,21	27,15	1,51	0,50	50,89
P2	5,17	0,532	25,02	4,75	0,54	46,83	2,89	0,20	57,08
P3	0,54	3,57	12,04	0,39	2,71	8,19	0,39	2,99	10,75
P4	0,05	1,82	3,76	0,08	2,24	2,21	0,02	0,98	1,71
P5	1,03	1,35	5,21	0,55	0,52	42,47	1,36	0,17	52,96
P6	0,15	0,92	6,94	0,18	0,75	7,01	2,18	7,30	31,82
P7	0,31	33,67	12,74	0,26	65,28	11,83	0,02	6,14	2,15
P8	19,57	58,41	87,91	19,77	63,06	99,28	1,14	7,96	42,06
P9	9,01	15,39	3,71	2,12	93,42	16,26	0,04	25,97	3,80

De modo geral, avaliando os coeficientes associados ao algoritmo VNS, podemos notar baixa dispersão associados à função objetivo e ao parâmetro h , porém a dispersão é média a alta quando observamos o parâmetro r .

A Tabela 14 apresenta os coeficientes de variação associados ao algoritmo genético com $G = 10$ e $G = 100$.

Tabela 14: Coeficientes de variação do algoritmo genético.

Pesos	AG ($G = 10$)			AG ($G = 100$)		
	F	h	r	F	h	r
P1	2,68	0,64	48,49	—	—	—
P2	9,38	1,57	46,82	—	—	—
P3	0,39	4,17	55,63	0,15	1,51	27,90
P4	0,19	2,28	5,09	0,13	1,94	4,48
P5	1,16	1,37	30,23	—	—	—
P6	0,61	2,51	64,72	1,06	2,17	50,20
P7	0,14	3,95	13,09	—	—	—
P8	1,56	0,99	40,35	—	—	—
P9	0,07	19,91	5,37	—	—	—

Considerando ambos os casos, $G = 10$ e $G = 100$, podemos perceber uma redução no coeficiente de variação associado ao parâmetro r , porém, este continua apresentando alta dispersão em P6.

Podemos concluir, em ambos os métodos, que os resultados associados aos conjuntos de pesos P3, P4 e P6, apresentaram baixos coeficientes de variação, indicando baixa dispersão dos valores obtidos.

Para os conjuntos de pesos mencionados, os coeficientes de variação do algoritmo VNS foram menores se comparados aos coeficientes encontrados para o algoritmo genético, porém ambos apresentaram resultados consistentes em relação ao valor da função objetivo.

Com os conjuntos P1 e P2, os algoritmos mostraram resultados homogêneos em relação aos valores associados a higienização de mãos e valor da função objetivo, mas maior variação ocorre em relação aos valores de limpeza do ambiente. Ao considerar o conjunto de pesos P8, o algoritmo VNS apresentou resultados com grande variação, enquanto o AG determinou valores mais homogêneos, assumindo alta dispersão somente em relação ao parâmetro r .

Apesar dos parâmetros, em algumas ponderações, admitirem um coeficiente de variação médio e alto, a função objetivo se manteve consistente, indicando possíveis escolhas distintas de parâmetros que apresentam um mesmo valor associado à função. De um modo geral, considerando as ponderações P3, P4 e P6, os algoritmos apresentaram resultados consistentes e eficazes na contenção da doença.

6 CONCLUSÕES

A infecção hospitalar preocupa pacientes e profissionais da saúde em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento, onde sua incidência é alta. Sua contenção é feita principalmente com a higienização de mãos e limpeza ambiental. O objetivo deste trabalho foi o estudo de um modelo matemático aplicado ao processo de transmissão da infecção hospitalar causada pela bactéria *Acinetobacter baumannii*, e a proposição de um modelo de otimização visando encontrar as medidas mínimas necessárias para que a contaminação de pacientes no cenário seja mínima. Foram implementadas duas metaheurísticas baseadas em diferentes processos para a resolução do problema, e então foram avaliados os tempos computacionais e resultados obtidos.

Em um cenário ideal, para que ocorra a mínima contaminação de pacientes, a higienização das mãos e a limpeza do ambiente devem ser máximas. Em casos nos quais a higienização máxima das mãos não é possível de ser aplicada, os resultados apontam, em ambas as metaheurísticas, que um pequeno decréscimo no valor relacionado à higienização das mãos deve provocar um aumento significativo relacionado à limpeza ambiental na busca de um cenário controlado. Da mesma forma, quando a higienização das mãos é considerada em níveis altos, a limpeza do ambiente passa a assumir ao menos níveis médios, ainda mantendo os pacientes infectados e colonizados em porcentagens baixas se comparadas aos suscetíveis.

O algoritmo VNS aplicado ao problema apresentou menor tempo computacional se comparado ao AG, uma vez que sua abordagem é voltada para as direções de busca, enquanto o AG é baseado em populações e possui um método de avaliação dos indivíduos por nichos, com maior custo computacional. Por sua vez,

o AG aplicado ao problema em questão determinou resultados capazes de atingir o objetivo do estudo mesmo considerando números baixos de indivíduos na população e gerações.

Os algoritmos podem ser aprimorados em busca de maior eficiência, assim como pode ser considerado um número maior de simulações para o cálculo da média e desvio padrão, podendo assim afetar no coeficiente de variação de cada conjunto de pesos. Outro ponto a ser estudado consiste na consideração de parâmetros de controle variáveis em relação ao tempo, trazendo uma nova abordagem e entendimento do cenário em busca da contenção da doença.

Considerando os resultados obtidos, assim como o custo computacional, o algoritmo VNS se mostrou eficiente na resolução do problema levando em consideração sua facilidade de entendimento e implementação computacional.

Neste sentido, os resultados obtidos são importantes para análise do comportamento do processo de transmissão da infecção hospitalar, possibilitando gestores da área da saúde tomarem medidas necessárias para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

ALLEGIANZI, B.; NEJAD, S. B.; COMBESCURE, C.; GRAAFMANS, W.; ATTAR, H.; DONALDSON, L.; PITTET, D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v.377, n.9761, p.228–241, 2011.

ARAÚJO, A. A. Otimização aplicada ao processo de transmissão de *Acinetobacter spp* em unidades de terapia intensiva. Botucatu, 2018. 52p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.

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

ARENALES, S.; DAREZZO, A. **Cálculo numérico: aprendizagem com apoio de software**. Thomson Learning, 2008.

BANNWART, B. F. Otimização multiobjetivo no controle da dengue. Botucatu, 2013. 61p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.

BERGOGNE-BEREZIN, E.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter spp.* as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. **Clinical Microbiology Reviews**, v.9, n.2, p.148–165, 1996.

COELLO, C. A. C.; LAMONT, G. B.; VELDHUIZEN, D. A. V. **Evolutionary Algorithms for Solving Multi-Objective Problems**. 2. ed. Springer, 2007.

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. 79p. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

DEB, K. **Multi-Objective Optimization using Evolutionary Algorithms**. Wiley, 2001.

DOAN, T. N.; KONG, D. C. M.; KIRKPATRICK, C. M. C. M. J.; 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.

EHRGOTT, M.; GANDIBLEUX, X. A survey and annotated bibliography of multiobjective combinatorial optimization. **Operations Research Spektrum**, v.22, p.425–460, 2000.

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

GILBERT, H. A. Florence Nightingale's Theory and its influence on contemporary infection control. **Collegian**, 2020.

GOLDBARG, M. C.; LUNA, H. P. L. **Otimização combinatória e programação linear: modelos e algoritmos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

GOLDBERG, D. E. **Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning**. Addison-Wesley Longman Publishing Co., 1989.

HANSEN, P.; MLADENOVIĆ, N.; PÉREZ, J. A. M. Variable neighbourhood search: methods and applications. **Annals of Operations Research**, v.175, p.367–407, 2010.

HOWARD, A.; O'DONOGHUE, M.; FEENEY, A.; SLEATOR, R. D. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. **Virulence**, v.3, n.3, p.243–250, 2012.

JAMIELNIAK, J. A. Modelo epidemiológico discreto para a transmissão de *Acinetobacter baumannii* em UTIs brasileira. Botucatu, 2014. 86p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.

KHAN, H. A.; BAIG, F. K.; MEHBOOB, R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.7, n.5, p.478–482, 2017.

KONAK, A.; COIT, D. W.; SMITH, A. E. Multi-objective optimization using genetic algorithms: A tutorial. **Reliability Engineering & System Safety**, v.91, n.9, p.992–1007, 2006.

LISTER, J. Effects of the antiseptic system of treatment upon the salubrity of a surgical hospital. **The Lancet**, v.95, n.2418, p.4–6, 1870.

LOUDON, I. Ignaz Phillip Semmelweis' studies of death in childbirth. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v.106, n.11, p.461–463, 2013.

LYRA, L. G. Algoritmo genético aplicado ao controle do mosquito transmissor da dengue. Botucatu, 2013. 66p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.

MILLER, B. L.; GOLDBERG, D. E. Genetic algorithms, tournament selection, and the effects of noise. **Complex systems**, v.9, n.3, p.193–212, 1995.

MLADENOVIĆ, N.; HANSEN, P. Variable Neighbourhood Search. **Computers & Operations Research**, v.24, n.11, p.1097–1100, 1997.

MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. **Estatística básica**. Saraiva, 2010.

MUKHOPADHYAY, C. Infection control in intensive care units. **Indian Journal of Respiratory Care**, v.7, p.14–21, 2018.

NOCEDAL, J.; WRIGHT, S. J. **Numerical Optimization**. Springer Science & Business Media, 2006.

OLIVEIRA, M. S. Tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenem. São Paulo, 2007. 99p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control**, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities**, 2017.

PILONETTO, M.; ROSA, E. A. R.; BROFMAN, P. R. S.; BAGGIO, D.; CALVÁRIO, F.; SCHELP, C.; NASCIMENTO, A.; MESSIASREASON, I. Hospital Gowns as a Vehicle for Bacterial Dissemination in an Intensive Care Unit. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.3, p.206–210, 2004.

RUGGIERO, M. A. G.; DA ROCHA LOPES, V. L. **Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais**. Makron Books do Brasil, 1997.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto Contexto Enfermagem**, v.13, p.64–70, 2004.

SRINIVAS, N.; DEB, K. Multiobjective Optimization Using Nondominated Sorting in Genetic Algorithms. **Evolutionary Computation**, v.2, n.3, p.221–248, 1994.

TAN, M. W.; LYE, D. C.; NG, T. M.; NIKOLAOU, M.; TAM, V. H. Mathematical Model To Quantify the Effects of Risk Factors on Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.9, p.5239–5244, 2014.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. Atheneu, 2015.

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

WANG, X.; CHEN, Y.; ZHAO, W.; WANG, Y.; SONG, Q.; LIU, H.; ZHAO, J.; HAN, X.; HU, X.; GRUNDMANN, H.; XIAO, Y.; HAN, L. A data-driven mathematical model of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in an intensive care unit. **Scientific Reports**, v.5, n.9478, 2015.

WITELSKI, T.; BOWEN, M. **Methods of Mathematical Modelling**. Springer, 2015.