


**ANÁLISE DO COMPORTAMENTO ESTOCÁSTICO DE UM MODELO MATEMÁTICO  
APLICADO À INFECÇÃO HOSPITALAR****STOCHASTIC BEHAVIORAL ANALYSIS OF A MATHEMATICAL MODEL FOR  
HOSPITAL INFECTIONS****ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO ESTOCÁSTICO DE UN MODELO MATEMÁTICO  
PARA INFECCIONES HOSPITALARIAS** <https://doi.org/10.56238/rcsv16n3-008>

Data de submissão: 26/02/2026

Data de aprovação: 26/03/2026

**Lara Morena Cardeal**

Doutora em Biometria

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Endereço: São Paulo, Brasil

E-mail: [lara.cardeal@unesp.br](mailto:lara.cardeal@unesp.br)Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1640-2939>Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0146812473562005>**Maria Beatriz Picelli Paterno**

Bacharela em Física Médica

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Endereço: São Paulo, Brasil

E-mail: [m.paterno@unesp.br](mailto:m.paterno@unesp.br)Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-5464-0823>Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0594535832443939>**Daniela Renata Cantane**

Doutora em Engenharia Elétrica e Computacional

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Endereço: São Paulo, Brasil

E-mail: [daniela.cantane@unesp.br](mailto:daniela.cantane@unesp.br)Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5561-3929>Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8108389468875137>**Rogério Antonio de Oliveira**

Doutor em Estatística

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Endereço: São Paulo, Brasil

E-mail: [rogerio.oliveira@unesp.br](mailto:rogerio.oliveira@unesp.br)Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7568-748X>Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5282716054294971>**RESUMO**

Este estudo tem como objetivo propor uma metodologia para obtenção de valores para um conjunto de parâmetros em modelos matemáticos epidemiológicos segundo uma distribuição de probabilidade específica por meio de simulações estocásticas. Utilizando o modelo epidemiológico previamente selecionado, são identificados os parâmetros com maior influência nos resultados do modelo. Posteriormente, funções predefinidas são empregadas para gerar números aleatórios com base em distribuições de probabilidade específicas. Esta abordagem permite a exploração das incertezas

associadas aos parâmetros de interesse, avaliando seu impacto na estabilidade e dinâmica das variáveis do modelo. A metodologia proposta foi aplicada a um modelo matemático que descreve a dinâmica de transmissão de *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva, com foco na seleção de parâmetros relacionados à prevenção e controle da disseminação do patógeno. Utilizando informações conhecidas sobre esses parâmetros, os valores foram estimados para ilustrar seu impacto nas variáveis de estado do modelo. As simulações geraram diversos cenários, com condições iniciais desfavoráveis ao controle da transmissão do patógeno, proporcionando insights sobre a sensibilidade do modelo para diferentes condições epidemiológicas. A metodologia baseada em simulação estocástica fornece uma ferramenta robusta para apoiar a tomada de decisões no desenvolvimento de estratégias de controle de infecção, enfatizar a importância das medidas preventivas para o controle de infecções em UTIs e melhorar o entendimento da transmissão de *Acinetobacter baumannii* em ambientes hospitalares.

**Palavras-chave:** Análise de Sensibilidade. Beta. Distribuição. Epidemiologia. Simulações Estocásticas.

### ABSTRACT

This study aims to propose a methodology for obtaining values for a set of parameters in epidemiological mathematical models according to a specific probability distribution by means of stochastic simulations. Using the previously selected epidemiological model, the parameters with the greatest influence on the model's outcomes are identified. Subsequently, predefined functions are employed to generate random numbers based on specific probability distributions. This approach allows for the exploration of uncertainties associated with the parameters of interest by assessing their impact on the stability and dynamics of the model variables. The proposed methodology was applied to a mathematical model describing the transmission dynamics of *Acinetobacter baumannii* in intensive care units, with a focus on selecting parameters related to the prevention and control of pathogen dissemination. Using known information about these parameters, values were estimated to illustrate their impact on the state variables of the model. The simulations generated various scenarios, with initial conditions unfavorable to the control of pathogen transmission, providing insights into the model's sensitivity to different epidemiological conditions. The stochastic simulation-based methodology provides a robust tool to support decision making in the development of infection control strategies, emphasizing the importance of preventive measures for infection control in ICUs and improving the understanding of *Acinetobacter baumannii* transmission in hospital settings.

**Keywords:** Sensitivity Analysis. Beta. Distribution. Epidemiology. Stochastic Simulations.

### RESUMEN

Este estudio tiene como objetivo proponer una metodología para obtener valores para un conjunto de parámetros en modelos matemáticos epidemiológicos según una distribución de probabilidad específica mediante simulaciones estocásticas. Utilizando el modelo epidemiológico previamente seleccionado, se identifican los parámetros con mayor influencia en los resultados del modelo. Posteriormente, se emplean funciones predefinidas para generar números aleatorios basados en distribuciones de probabilidad específicas. Este enfoque permite explorar las incertidumbres asociadas a los parámetros de interés, evaluando su impacto en la estabilidad y dinámica de las variables del modelo. La metodología propuesta se aplicó a un modelo matemático que describe la dinámica de transmisión de *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos, centrándose en la selección de parámetros relacionados con la prevención y el control de la propagación del patógeno. Utilizando información conocida sobre estos parámetros, se estimaron valores para ilustrar su impacto en las variables de estado del modelo. Las simulaciones generaron varios escenarios, con condiciones iniciales desfavorables para el control de la transmisión del patógeno, lo que proporcionó información sobre la sensibilidad del modelo a diferentes condiciones epidemiológicas. La metodología basada en simulación estocástica proporciona una herramienta robusta para apoyar la toma de decisiones en el

desarrollo de estrategias de control de infecciones, enfatizar la importancia de las medidas preventivas para el control de infecciones en UCI y mejorar la comprensión de la transmisión de *Acinetobacter baumannii* en entornos hospitalarios.

**Palabras clave:** Análisis de Sensibilidad. Beta. Distribución. Epidemiología. Simulaciones Estocásticas.

## 1 INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares são todas as infecções contraídas em unidades hospitalares após a admissão do paciente, podendo se manifestar durante a internação ou após a alta, sempre que relacionadas a algum procedimento hospitalar. Devido à dificuldade de controle e à alta resistência a medicamentos, microrganismos do gênero *Acinetobacter* spp. podem causar infecções oportunistas em pacientes hospitalizados e, se não diagnosticadas, podem evoluir para infecções generalizadas, tornando a recuperação do paciente mais complexa. Sabendo que esse patógeno permanece ativo em superfícies secas e pele íntegra, algumas medidas preventivas tornam-se essenciais para conter possíveis surtos de infecção (RECIO-SAUCEDO et al., 2017; RICE, 2008; HIDRON et al., 2008).

Alguns estudos, quando usados em modelos epidemiológicos matemáticos, permitem-nos compreender a dinâmica da transmissão de doenças infecciosas. Esses modelos podem auxiliar na tomada de decisões por meio de algumas formas de controle e prevenção, contribuindo para a compreensão do processo de transmissão para evitar a contaminação do paciente (KHALID HATTAF; DUTTA, 2020).

Com base nessas informações, três cenários possíveis relacionados ao problema podem ser analisados:

- cenário ótimo: considera todas as formas de prevenção e controle no combate às infecções bacterianas;
- cenário desfavorável: considera a negligência dos profissionais envolvidos no contato com os pacientes, desconsiderando as formas de prevenção;
- cenário atual: considera todas as medidas em vigor nos centros de saúde.

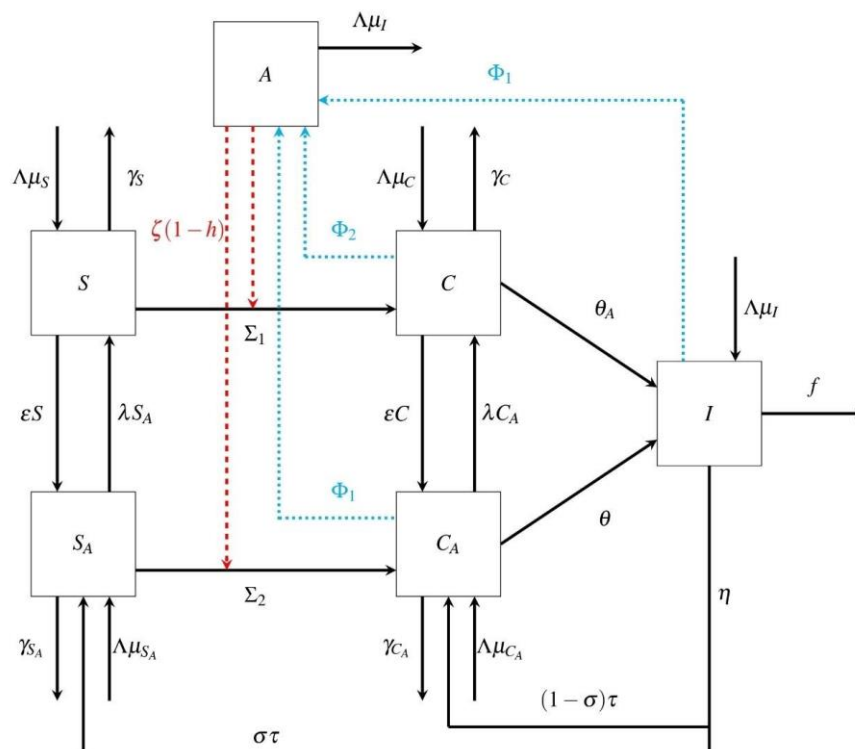
Assim, o principal objetivo deste trabalho é analisar a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas por meio de um modelo matemático, buscando identificar os parâmetros que influenciam o número de casos de pacientes infectados em uma unidade hospitalar, considerando as formas de controle e prevenção em cenários desfavoráveis, por meio de simulações estocásticas.

### 1.1 MODELO MATEMÁTICO APLICADO AO PROCESSO DE TRANSMISSÃO DE INFECÇÃO HOSPITALAR

A principal função de um modelo matemático aplicado a doenças infecciosas é permitir a compreensão da disseminação da doença em uma determinada população. Assim, de acordo com os procedimentos de controle e prevenção, diversos autores utilizam modelos epidemiológicos aplicados à infecção hospitalar com diferentes abordagens, visando minimizar a proporção de pacientes contaminados em uma unidade hospitalar.

A Figura 1 ilustra o modelo compartimental proposto por Doan e colaboradores (DOAN et al., 2015), que descreve o processo de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* em Unidades de Terapia Intensiva. O modelo apresenta cinco compartimentos referentes ao estado de saúde dos pacientes que são suscetíveis à contaminação pelo patógeno ou que estão contaminados e podem ou não apresentar sintomas (infectados e colonizados). O compartimento desacoplado do sistema refere-se ao ambiente onde os pacientes estão alocados (A).

Figura 1: Diagrama da dinâmica de transmissão da bactéria *Acinetobacter baumannii* com base no modelo proposto por Doan e colaboradores.



Fonte: Autores.

Assim, os compartimentos de pacientes representam a proporção de leitos ocupados por: pacientes suscetíveis (S), suscetíveis expostos a antibióticos (S<sub>A</sub>), colonizados (C), colonizados expostos a antibióticos (C<sub>A</sub>) e infectados (I).

Considerando os compartimentos referentes aos pacientes, existe uma relação dada pelas taxas proporcionais de entrada (Λ) para cada compartimento. As taxas de saída por recuperação ou óbito dos pacientes suscetíveis e colonizados são dadas de acordo com a taxa γ específica para cada compartimento, enquanto o compartimento dos pacientes infectados apresenta três possíveis taxas de saída: uma relacionada à fatalidade (f) e as outras duas relacionadas à resolução espontânea dos sintomas (η), considerando o sucesso (σ) ou o fracasso ((1-σ) τ) no tratamento das infecções. Outra relação apresentada é entre os compartimentos expostos ou não expostos a antibióticos, representada

pelas taxas de prescrição de medicamentos ( $\epsilon$ ) e recuperação da microbiota ( $\lambda$ ), ambas as taxas seguindo a proporção relativa a cada um dos compartimentos mencionados.

A contaminação de pacientes suscetíveis pode ocorrer de duas maneiras distintas: por meio de transmissão cruzada ( $\Sigma_1$  ou  $\Sigma_2$ ) ou transmissão do ambiente para o paciente ( $\zeta(1-h)$ ). Como esses pacientes são suspeitos de estarem infectados, eles se movem do compartimento de suscetíveis para o compartimento de colonizados. Quando diagnosticados com a infecção, os pacientes colonizados são transferidos para o compartimento de pacientes infectados de acordo com suas taxas de desenvolvimento de sintomas ( $\theta$  e  $\theta_A$ ). Assim que esses pacientes infectados não apresentarem mais sintomas, eles são transferidos para o compartimento  $S_A$  ou  $C_A$ , de acordo com o sucesso no tratamento da infecção com antibióticos ( $\sigma\tau$ ) ou a falha no tratamento da infecção ( $(1-\sigma)\tau$ ).

A relação entre o ambiente (A) e os três compartimentos referentes a pacientes colonizados e infectados (C,  $C_A$  e I) é dada pela densidade de bactérias disseminadas pelos pacientes que contaminam o local onde estão alocados. Analisando o resultado deste compartimento, temos as taxas de transmissão ambiente/paciente e a limpeza do ambiente como controle de infecção hospitalar.

Com base nas hipóteses apresentadas, a dinâmica do modelo pode ser descrita por um sistema de equações diferenciais não lineares, onde as variáveis de estado  $S(t)$ ,  $S_A(t)$ ,  $C(t)$ ,  $C_A(t)$ ,  $I(t)$  e  $A(t)$  representam a variação das proporções de leitos ocupados por pacientes suscetíveis, colonizados e infectados, com ou sem exposição a antibióticos, e o ambiente hospitalar em um instante  $t$ .

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda\mu_s + \lambda S_A - \Sigma_1 - \gamma_s S - \epsilon S - \zeta(1-h)AS \quad e$$

$$\frac{dS_A}{dt} = \Lambda\mu_{S_A} + \epsilon S + \sigma\tau I - \Sigma_\alpha - \lambda S_A - \gamma_{S_A} S_A - \zeta(1-h)AS_A$$

$$\text{Portanto, } \Sigma_1 = \frac{S\beta(1-h)(C+\Omega_1 C_A+\Omega_2 I)}{N} \quad e \quad \Sigma_2 = \frac{S_A\beta x 1.67x(1-h)(C+\Omega_1 C_A+\Omega_2 I)}{N}.$$

Com o objetivo de minimizar a transmissão hospitalar em UTIs, este trabalho propõe uma metodologia para obtenção de valores para um conjunto de parâmetros do modelo matemático. Informações prévias sobre cada parâmetro a ser estudado são necessárias para a compreensão/análise do processo de transmissão de infecções, como valores de referência e intervalos.

## 2 METODOLOGIA

Inicialmente, o modelo epidemiológico estudado deve ser resolvido por algum método numérico ou analítico para uma compreensão prévia da dinâmica das variáveis de estado do modelo. Logo após a resolução, é necessário obter a expressão para  $R_0$  (DIEKMANN; HEESTERBEEK;

METZ, 1990) a fim de identificar os parâmetros que mais influenciam o resultado do modelo e, assim, selecionar os parâmetros de interesse.

A análise dos parâmetros estudados é feita por algoritmos que geram números aleatórios de acordo com uma determinada distribuição de probabilidade, permitindo a exploração das incertezas associadas ao parâmetro de interesse. O componente aleatório possibilita avaliar como um modelo matemático se comportaria em algumas situações predefinidas, provenientes das distribuições de probabilidade (RUBINSTEIN, 2016). Atualmente, diversos softwares fornecem funções predefinidas que geram números aleatórios a partir de alguma informação sobre a distribuição de probabilidade que os parâmetros estudados poderiam assumir.

## 2.1 APLICAÇÃO

Em particular, esta metodologia foi utilizada no modelo proposto por Doan e colaboradores (2015) usando, a priori, os valores descritos abaixo. O modelo foi resolvido numericamente pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem (BUTCHER, 2016; BOYCE, 2012) escrito na linguagem de programação R<sup>10</sup> e a expressão R<sup>0</sup> foi obtida pelo método da matriz de próxima geração.

- Taxa de prescrição de antibióticos ( $\epsilon$ ) = 0,12;
- Taxa de recuperação da microbiota intestinal ( $\lambda$ ) = 0,13;
- Coeficiente de transmissão cruzada ( $\beta$ ) =  $50 \times 10^{-4}$ ;
- Coeficiente de transmissão do ambiente para o paciente ( $\zeta$ ) =  $4 \times 10^{-6}$ ;
- Infecção C<sub>A</sub> em relação a C ( $\Omega_1$ ) = 1,67;
- Infecção I em relação a C ( $\Omega_2$ ) = 2;
- Taxa de desenvolvimento de sintomas C( $\theta$ ) = 0,11;
- Taxa de desenvolvimento de sintomas C<sub>A</sub> ( $\theta_A$ ) =  $\frac{\theta}{5}$ ;
- Tratamento da infecção causada por *Acinetobacter baumannii* ( $\tau$ ) = 0,08;
- Taxa de sucesso no tratamento da infecção por *Acinetobacter baumannii* ( $\sigma$ ) = 0,76;
- Taxa de resolução espontânea dos sintomas ( $\eta$ ) = 0,018;
- Taxa de mortalidade (f) = 0,016;
- Taxa de limpeza ambiental (r) = 0,70;
- Eficácia da limpeza ambiental ( $\alpha$ ) = 0,55;
- Higiene das mãos (h) = 0,82;
- Taxa de alta de S e S<sub>A</sub> ( $\gamma_S, \gamma_{S_A}$ ) = 0,18;
- Taxa de alta de C e C<sub>A</sub> ( $\gamma_C, \gamma_{C_A}$ ) = 0,18;
- Taxa de internação ( $\Lambda$ ) =  $\gamma_S S + \gamma_{S_A} S_A + \gamma_C C + \gamma_{C_A} C_A + fI$ ;

- Proporção de internação de C, C<sub>A</sub> e I ( $\mu_C, \mu_{C_A}, \mu_I$ ) = (0.3%, 5.3%, 0%) ;
- Densidade bacteriana liberada no ambiente por C, C<sub>A</sub> e I respectivamente ( $\phi_a, \phi_2, \phi_3$ ) = (281, 470, 563).

Os parâmetros selecionados para o estudo referem-se às taxas de limpeza do ambiente ( $\tau$ ), eficiência da limpeza do ambiente ( $\alpha$ ), tratamento de infecções ( $\tau$ ) e higiene das mãos dos profissionais de saúde ( $h$ ). Ao assumir uma distribuição de probabilidade para os parâmetros de interesse e gerar valores aleatórios para eles, uma variedade de cenários pode ser gerada. As proporções iniciais utilizadas na resolução do modelo, considerando inicialmente um cenário ruim, foram iguais a:  $S = 0,1$ ,  $S_A = 0,05$ ,  $C = 0,3$ ,  $C_A = 0,05$  e  $I = 0,5$ .

Como os parâmetros do modelo são representados por porcentagens, consideramos as distribuições de probabilidade Normal Truncada, Uniforme e Beta, o que possibilita gerar valores aleatórios dentro do intervalo (0,1). Os parâmetros das distribuições de probabilidade Beta e Normal Truncada foram calculados, considerando a média das distribuições igual aos valores mencionados acima.

As funções predefinidas usadas, que geram números aleatórios, mudam de acordo com a distribuição de probabilidade e estão disponíveis no software R. Para as distribuições de probabilidade Normal Truncada, Uniforme e Beta (a,b) são “rtruncnorm”, “runif” e “rbeta”, respectivamente, exigindo a instalação do pacote “truncnorm” (“Truncated Normal Distribution [R package truncnorm version 1.0-9]”, 2023).

Para a análise individual de cada parâmetro selecionado do modelo, foi necessário definir os demais com valores previamente conhecidos. De acordo com a análise de sensibilidade proposta pelo autor do modelo 5, alguns parâmetros foram identificados como os mais sensíveis a possíveis variações. Para esses parâmetros, foram definidos os seguintes valores:  $\sigma = 0,6$ ,  $\eta = 0,018$ ,  $\beta = 0,0071$ ,  $\zeta = 4,6 \times 10^{-6}$  e  $f = 0,02$ . Os demais parâmetros mantiveram os valores fixos apresentados anteriormente.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 RESULTADOS COMPUTACIONAIS

Considerando que o tempo máximo utilizado foi de 365 dias, que é superior ao tempo de sobrevivência do patógeno no organismo humano, podemos analisar as técnicas de controle da transmissão da doença em um determinado período, de acordo com a variação da proporção de leitos ocupados (PENDLETON; GORMAN; GILMORE, 2013).

Para os parâmetros analisados, inicialmente, aqueles relacionados à higiene das mãos dos profissionais de saúde ( $h$ ) e ao tratamento contra infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* ( $\tau$ )

foram analisados individualmente, a fim de identificar o impacto de tais parâmetros na estabilidade das variáveis de estado do modelo. Excepcionalmente, temos os parâmetros relacionados à limpeza do ambiente ( $r$ ) e sua eficácia ( $\alpha$ ) que foram estudados apenas em conjunto devido ao produto de ambos na sexta equação do sistema de equações não lineares. Posteriormente, os parâmetros  $\tau$  e  $h$  foram analisados juntamente com os outros parâmetros estudados  $r$  e  $\alpha$ , para identificar quais valores permitem que a dinâmica das variáveis do modelo epidemiológico matemático apresente estabilidade e mantenha proporções mais elevadas de pacientes suscetíveis em comparação com colonizados e infectados.

Tendo como solução inicial do modelo os valores que representam um cenário desfavorável para o controle da disseminação do patógeno ( $S = 0,1$ ;  $S_A = 0,05$ ;  $C = 0,3$ ;  $CA = 0,05$  e  $I = 0,5$ ), os resultados foram agrupados em diferentes cenários. As simulações dos parâmetros  $r$ ,  $\alpha$ ,  $h$  e  $\tau$  seguiram de acordo com as informações comentadas anteriormente, alterando apenas as distribuições de probabilidade assumidas entre Normal, Uniforme e Beta. Os valores dos parâmetros sensíveis do modelo, de acordo com Doan e colaboradores (2015), foram  $\sigma = 0,6$ ,  $\eta = 0,018$ ,  $\beta = 0,0071$ ,  $\zeta = 4,6 \times 10^{-6}$  e  $f = 0,02$ , enquanto os demais parâmetros do modelo epidemiológico também permaneceram com valores fixos em todos os cenários gerados.

A fim de avaliar o impacto das medidas preventivas e de controle incluídas no modelo, assumindo diferentes distribuições de probabilidade para os parâmetros estudados, os cenários estão organizados da seguinte forma:

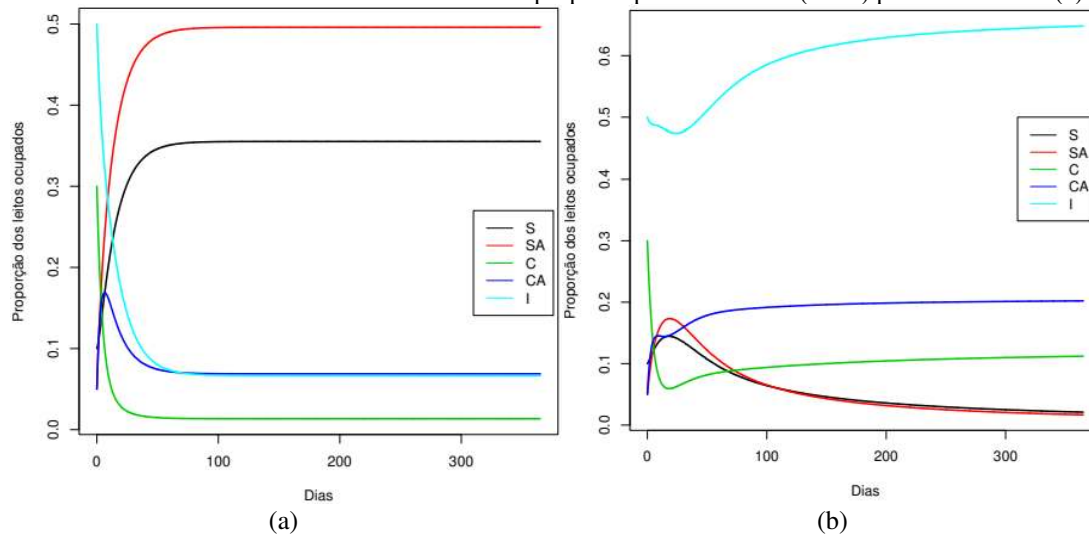
- O cenário 1 foi gerado considerando todos os valores base de acordo com Doan e colaboradores (2015);
- O cenário 2 foi gerado seguindo o mesmo padrão anterior e zerando apenas os parâmetros selecionados para o estudo ( $r$ ,  $\alpha$ ,  $h$  e  $\tau$ );
- Os cenários 3 a 6 foram gerados considerando a distribuição de probabilidade Normal Truncada, individualmente para os parâmetros  $\tau$  e  $h$ ;
- Os cenários 7 a 10 foram gerados considerando a distribuição de probabilidade Normal Truncada, conjuntamente para os parâmetros estudados;
- Os cenários 11 e 12 foram gerados considerando a distribuição de probabilidade Beta, conjuntamente para os parâmetros estudados.

### 3.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Dentre os cenários gerados durante o estudo, o Cenário 1, apresentado na Figura 2 (a), visa identificar a dinâmica das variáveis de estado no modelo matemático com os valores dos parâmetros do modelo propostos por Doan e colaboradores (2015). Destacam-se os parâmetros  $\alpha = 0,08$ ,  $r = 0,70$ ,

$\beta = 0,55$  e  $h = 0,82$ , que descrevem uma UTI hipotética com 87% de ocupação por pacientes suscetíveis expostos ou não a antibióticos (S e  $S_A$ ), 6% por pacientes colonizados (C) e 6% por pacientes infectados (I). A dinâmica das variáveis de estado estabilizou-se em torno de 65 dias, revertendo o quadro inicial proposto, mantendo-se com as proporções de leitos ocupados por pacientes colonizados (C e  $C_A$ ) e infectados (I) abaixo de 14% da capacidade.

Figura 2: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 1 (a) e 2 (b).



Fonte: Autores.

Corroborando com as informações disponíveis na literatura especializada (RECIO-SAUCEDO et al., 2017; RICE, 2008; HIDRON et al., 2008), ao reduzir a zero os parâmetros relacionados às medidas de prevenção e controle na disseminação do patógeno ( $r$ ,  $\alpha$ ,  $h$  e  $\tau$ ), as variáveis de estado do modelo não apresentam estabilidade. Assim, não há controle sobre a disseminação do patógeno, resultando em um cenário ruim no qual a proporção de leitos ocupados por pacientes infectados e colonizados (I, C e  $C_A$ ) se destaca em relação à proporção de leitos ocupados por pacientes suscetíveis (S e  $S_A$ ), como mostrado na Figura 2 (b).

Considerando os valores, que podem ser observados na Tabela 1, como estimadores da proporção  $p$  específicos para os parâmetros  $\alpha$ ,  $h$  e  $\tau$ , assumimos normalidade para os parâmetros estudados com suas respectivas médias ( $\hat{p}$ ) e variâncias  $\left(\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}\right)$ . Assumimos que o parâmetro  $r$  segue uma distribuição Normal (0,7, 0,2) de acordo com estudos propostos por Wang e colaboradores (WEBER; ANDERSON; RUTALA, 2013).

Tabela 1: Intervalo de confiança de 95% para os parâmetros estudados.

Parâmetros	95% CI
$\tau$	0,0268, 0,1332
h	0,7447, 0,8953
r	0,6123, 0,7877
$\alpha$	0,4525, 0,6475

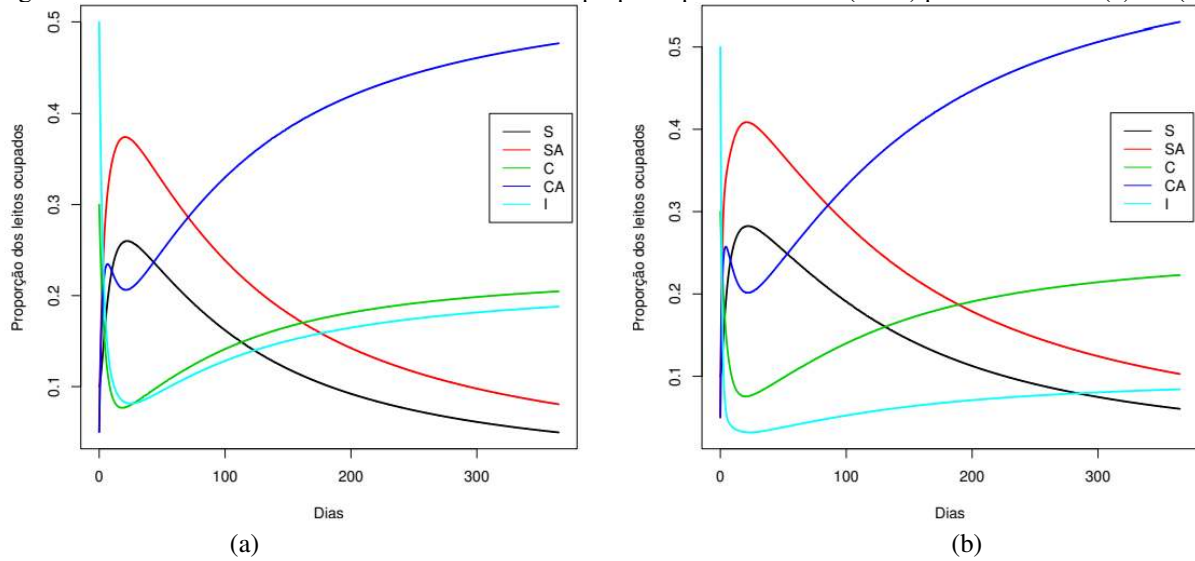
Fonte: Autores.

Após o cálculo dos parâmetros da distribuição de probabilidade Normal ( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ) específicos para cada parâmetro estudado no modelo epidemiológico, simulações da dinâmica do modelo matemático foram realizadas utilizando a função “rnorm”, que retorna valores aleatórios de uma distribuição de probabilidade Normal ( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ). Em particular, um número aleatório específico foi gerado para os parâmetros  $\tau$ , h, r e  $\alpha$ , a cada iteração do modelo matemático.

Devido a alguns valores gerados pela função “rnorm” estarem fora dos limites de variação (0,1), como ilustrado nas Figuras 3, 4, 5, 6 e 8 para os quatro parâmetros selecionados, a dinâmica das variáveis de estado do modelo matemático não converge para um cenário possível e real. Assim, visando a não interferência de valores fora do intervalo, assumimos que os parâmetros  $\tau$ , h, r e  $\alpha$  seguem uma distribuição Normal Truncada nos limites de variação desejados. Dessa forma, a dinâmica das variáveis de estado do modelo matemático converge para um cenário possível quando simulamos os valores dos parâmetros através da função “rtruncnorm” disponível no pacote “truncnorm”.

Como o parâmetro estudado ( $\tau$ ) refere-se ao tratamento da infecção causada por *Acinetobacter baumannii*, ao reduzir a zero os parâmetros relacionados à assepsia das mãos dos profissionais de saúde e à limpeza do ambiente (h, r e  $\alpha$ ), as simulações dos Cenários 3 e 4 seguem como esperado, uma vez que o agente causador das infecções pertence ao grupo de patógenos “ESKAPE”, que apresentam alta resistência a antibióticos. A dinâmica das variáveis de estado ilustrada na Figura 3 (a) e (b) reforça a importância das medidas preventivas evidenciadas nos estudos propostos por Rice, Pendleton et al e Weber et al no controle da disseminação desses patógenos (ROCE, 2008; PENDLETON; GORMAN; GILMORE, 2013; WEBER; ANDERSON; RUTALA, 2013).

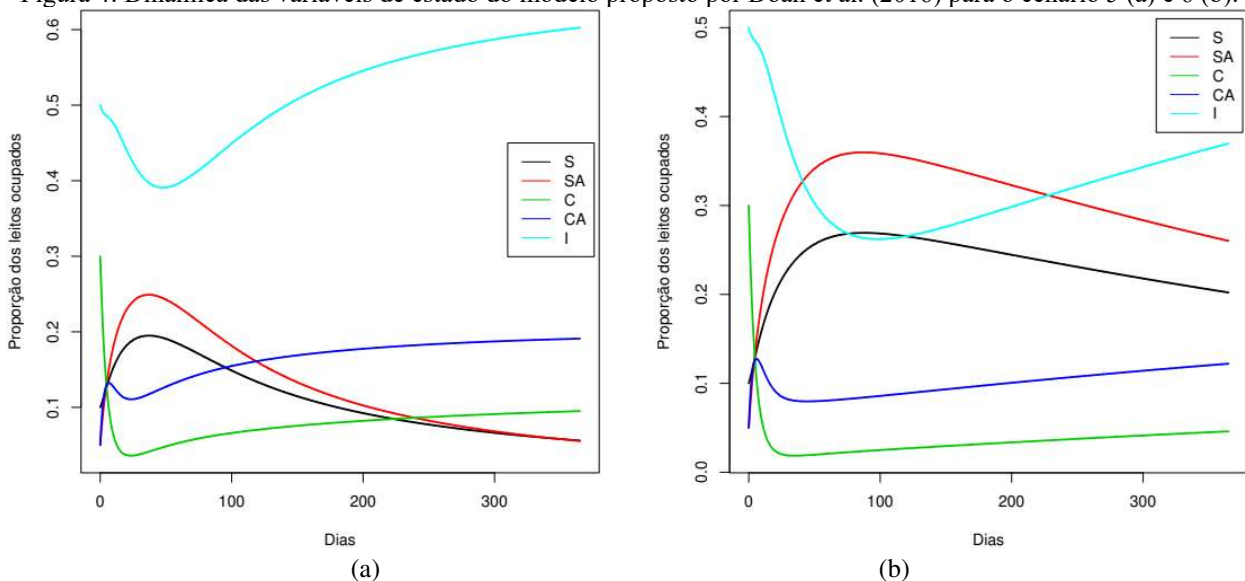
Figura 3: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 3 (a) e 4 (b).



Fonte: Autores.

As simulações para o parâmetro  $h$ , definindo os parâmetros  $\tau$ ,  $r$  e  $\alpha$  como zero, não apresentam estabilidade nas variáveis de estado do modelo, embora possa manter proporções mais elevadas de pacientes suscetíveis ( $S$  e  $S_A$ ) por um período mais longo em comparação com o parâmetro quando se consideram valores acima de 0,96 para o parâmetro estudado. Ao gerar valores mais próximos de um, mostramos na dinâmica das variáveis do modelo a importância de altos níveis de assepsia por parte dos profissionais de saúde. Embora os valores gerados próximos de um melhorem o quadro inicial na dinâmica das variáveis do modelo, as simulações corroboram a literatura especializada, indicando a necessidade de outras medidas preventivas para controlar a disseminação do patógeno, conforme apresentado nos Cenários 5 e 6, ilustrados na Figura 4 (a) e (b).

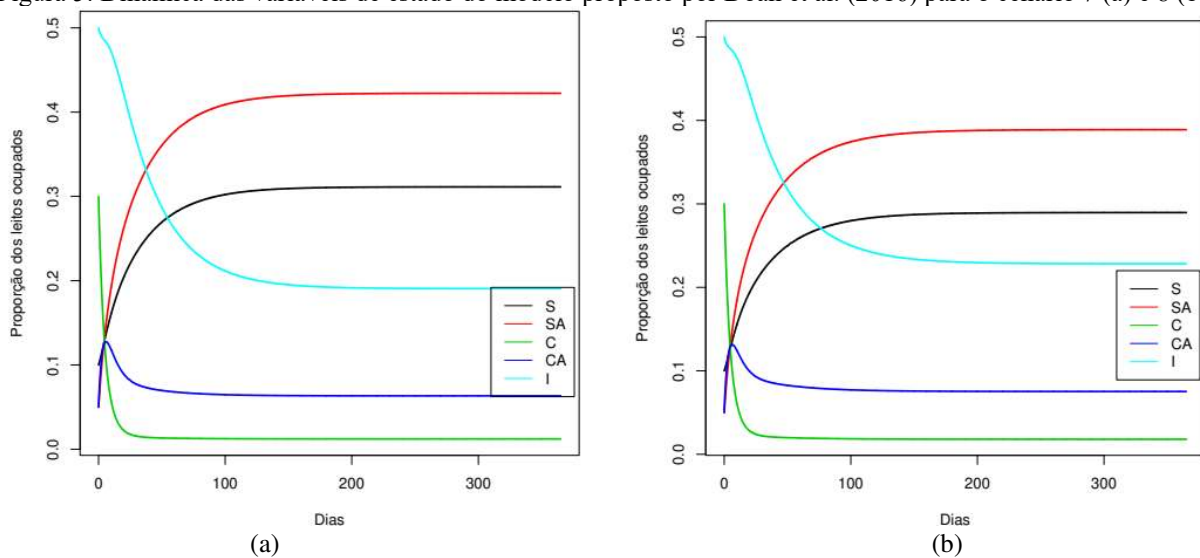
Figura 4: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 5 (a) e 6 (b).



Fonte: Autores.

As simulações de ambos os parâmetros relacionados à limpeza do ambiente e sua eficácia ( $r$  e  $\alpha$ ), considerando os parâmetros  $\tau$  e  $h$  iguais a zero, mostram estabilidade na dinâmica das variáveis de estado do modelo matemático com menos de 200 dias. A proporção de leitos ocupados por pacientes suscetíveis ( $S$  e  $S_A$ ) destaca a proporção de leitos ocupados pelos demais pacientes quando consideramos valores acima de 0,45 para  $r$  e 0,38 para  $\alpha$ , conforme apresentado nos Cenários 7 e 8, ilustrados na Figura 5 (a) e (b). Essa dinâmica destaca a importância de um ambiente limpo para controlar a disseminação de doenças.

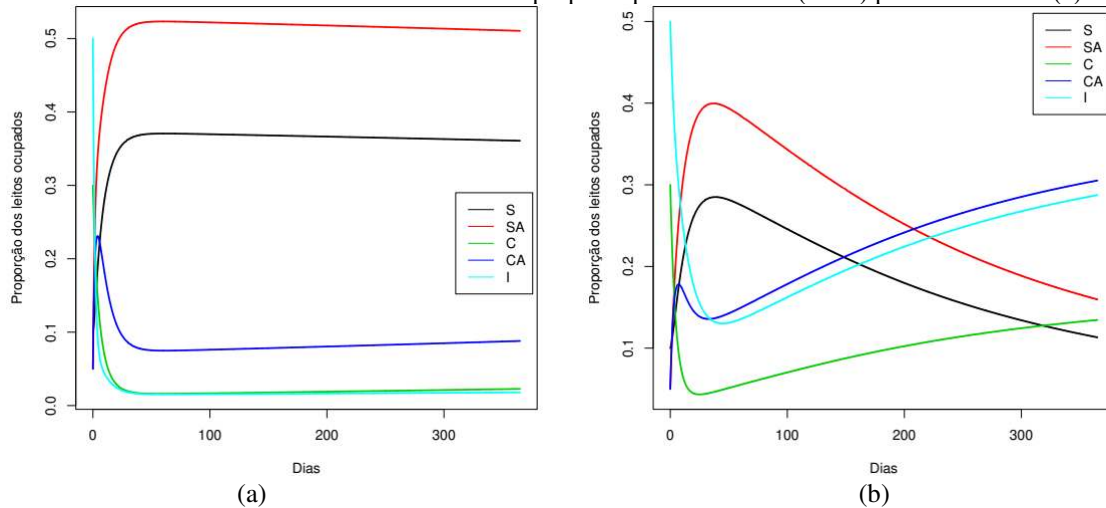
Figura 5: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 7 (a) e 8 (b).



Fonte: Autores.

Ao verificar a dinâmica das variáveis de estado do modelo quando simulamos juntos os parâmetros  $r$  e  $h$ , assumindo normalidade truncada no intervalo  $(0,1)$  para ambos os parâmetros, observamos que apenas em casos extremos a dinâmica das variáveis converge de volta para um cenário semelhante ao Cenário 1. Quando o parâmetro referente à assepsia das mãos dos profissionais de saúde ( $h$ ) assume valores acima de 0,95 e o parâmetro referente ao tratamento da infecção ( $\tau$ ) assume valores acima de 0,5, a dinâmica das variáveis inverte as proporções iniciais em torno de 50 dias, mantendo a proporção de leitos ocupados por pacientes suscetíveis ( $S$  e  $S_A$ ) acima de 35%. Identificamos que não temos o mesmo padrão na dinâmica das variáveis quando os valores gerados para  $\tau$  e  $h$  estão abaixo de 0,5 e 0,95, respectivamente, como mostrado nos Cenários 9 e 10 ilustrados na Figura 6 (c) e (d).

Figura 6: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 9 (a) e 10 (b).



Fonte: Autores.

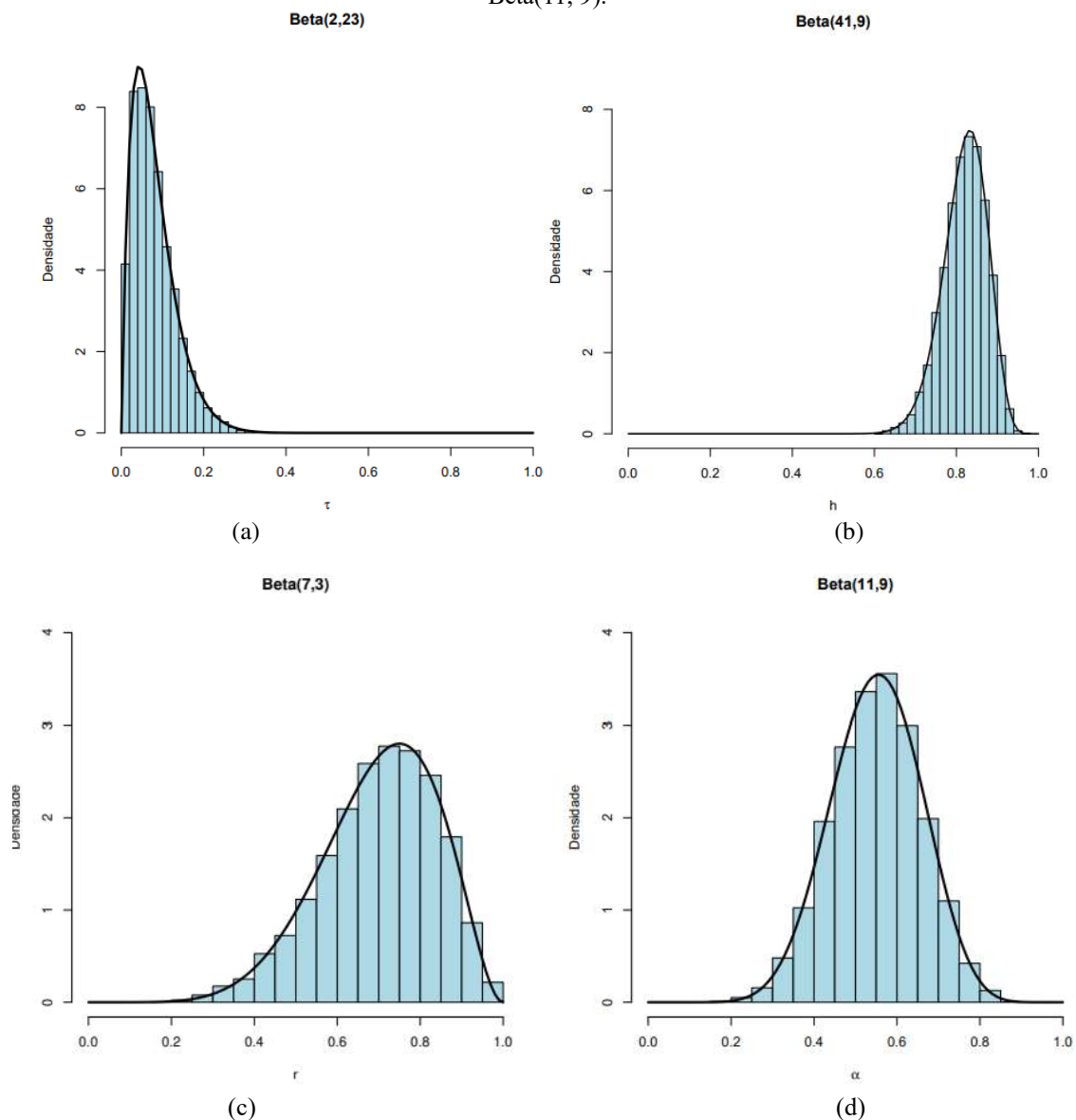
Durante as simulações, assumindo normalidade para os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ , alguns valores foram gerados próximos aos limites 0 e 1. Os quatro parâmetros, quando simulados em conjunto, constituem as variáveis de estado do modelo matemático. As alterações identificadas entre as simulações foram o tempo necessário para que a dinâmica das variáveis de estado apresente estabilidade e a proporção de leitos ocupados por pacientes colonizados e infectados (C,  $C_A$  e I). Visando maior controle na dinâmica das variáveis de estado do modelo estudado, foram calculados intervalos de confiança de 95% para os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ , como mostrado na Tabela 1. Os valores contidos nos intervalos garantem a estabilidade do modelo por até 100 dias, mantendo a proporção de leitos ocupados por pacientes colonizados e infectados (C,  $C_A$  e I) abaixo de 15%.

Ao assumir a distribuição de probabilidade Beta (a,b) durante as simulações dos parâmetros selecionados do modelo epidemiológico, os resultados foram satisfatórios quando comparados aos resultados obtidos ao usar a distribuição de probabilidade Normal Truncada no intervalo (0,1). Os parâmetros da distribuição de probabilidade Beta (a,b) foram calculados considerando a igualdade na média das distribuições Normal ( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ) e Beta (a,b), ou seja, para cada parâmetro selecionado do modelo epidemiológico temos uma distribuição Beta com a e b específicos de acordo com a Equação 1.

$$\text{média} = \frac{1}{1 + \frac{a}{b}} \text{ e variância} = \frac{ab}{(a+b)^2 (a+b+1)}$$

Devido à flexibilidade de forma apresentada pela distribuição de probabilidade Beta, os valores gerados em cada simulação são mais restritos, dessa forma a variabilidade de a e b para os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ , conforme ilustrado na Figura 7.

Figura 7: Densidade de probabilidade do parâmetro (a)  $\tau \sim \text{Beta}(2, 23)$ , (b)  $h \sim \text{Beta}(41, 9)$ , (c)  $r \sim \text{Beta}(7, 3)$  e (d)  $\alpha \sim \text{Beta}(11, 9)$ .



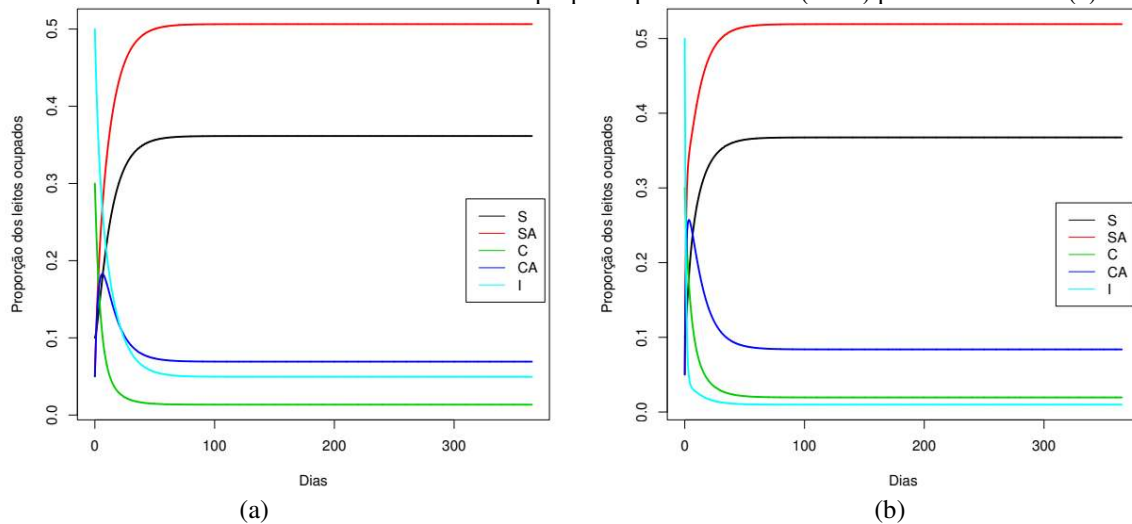
Fonte: Autores.

Seguindo a mesma metodologia de estudo durante as simulações ao considerar a normalidade para os parâmetros, simulações da dinâmica do modelo epidemiológico assumindo que os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$  seguem a distribuição de probabilidade Beta ( $a,b$ ), com  $a$  e  $b$  específicos para cada parâmetro do modelo, foram realizadas usando a função “rbeta”. Embora a dinâmica do modelo matemático não apresente estabilidade ao simular os parâmetros individualmente, ao gerar valores aleatórios de uma distribuição de probabilidade Beta ( $a,b$ ) reduzimos consideravelmente a variabilidade encontrada ao considerar a normalidade dos parâmetros.

Para observar a dinâmica das variáveis de estado do modelo epidemiológico, assumindo que os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$  seguem uma distribuição Beta ( $a,b$ ), com seus respectivos valores para  $a$  e  $b$ , foram gerados os Cenários 11 e 12. O Cenário 11 foi gerado reduzindo-se a variabilidade das

distribuições de probabilidade, utilizando-se as distribuições Beta (4, 46), Beta (82, 18), Beta (14, 6) e Beta (22, 18) para os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ , respectivamente, conforme ilustrado na Figura 8 (a). O Cenário 12 foi gerado expandindo-se a variabilidade das distribuições de probabilidade, utilizando-se as distribuições Beta (1, 11,5), Beta (20,5, 4,5), Beta (3,5, 1,5) e Beta (5,5, 4,5) para os parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ , respectivamente, conforme ilustrado na Figura 8 (b).

Figura 8: Dinâmica das variáveis de estado do modelo proposto por Doan et al. (2016) para o cenário 11 (a) e 12 (b).



Fonte: Autores.

Os valores obtidos a partir dos quartis da distribuição de probabilidade Beta (a,b) disponíveis na Tabela 2, considerando o aumento e a redução da variabilidade com base nos parâmetros  $a$  e  $b$  encontrados, garantem uma proporção estimada de pacientes contaminados inferior a 10% da ocupação de leitos, conforme mostrado nas Figuras 8 (a) e (b). Esses valores asseguram a estabilidade na dinâmica das variáveis de estado em menos de 60 dias, revertendo o cenário inicial.

#### 4 CONCLUSÃO

De acordo com a análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo matemático, verificou-se que os parâmetros relacionados à limpeza e à eficiência da limpeza do ambiente hospitalar,  $r$  e  $\alpha$ , respectivamente, apresentam estabilidade na dinâmica das variáveis de estado do modelo. No entanto, para obter um cenário com maior controle na disseminação de doenças, é necessário o uso de outras medidas preventivas e de controle.

Assumindo a distribuição de probabilidade Normal Truncada, no intervalo (0, 1), para os parâmetros estudados, alguns valores próximos a 0 e 1 são gerados de forma incomum, de acordo com a média e a variância informadas para cada parâmetro do modelo simulado, o que pode alterar a estabilidade das variáveis de estado do modelo em cada cenário simulado. Assumindo a distribuição

de probabilidade Uniforme, temos valores próximos a 0 e 1 como retornos aleatórios para cada parâmetro do modelo simulado, gerando, assim, um cenário diferente para cada simulação.

Ao assumir que os parâmetros do modelo seguem a distribuição de probabilidade Beta (a,b), com suas respectivas médias e variâncias, os cenários gerados seguiram o mesmo padrão, sem valores gerados próximos aos limites de variação. Assim, a distribuição de probabilidade Beta (a,b) apresentou melhores resultados e os valores obtidos referentes aos quartis da distribuição de probabilidade Beta (a,b), disponíveis na Tabela 2, mantêm a estabilidade da dinâmica das variáveis de estado antes de 55 dias com uma proporção de leitos ocupados por pacientes colonizados, com ou sem exposição a antibióticos, e pacientes infectados abaixo de 10% em um cenário inicial desfavorável à contenção da contaminação.

Tabela 2: Quartis 2.5% e 97.5% para parâmetros  $\tau$ ,  $h$ ,  $r$  e  $\alpha$ .

$\tau \sim \text{Beta}(a,b)$	Faixa de variação	$h \sim \text{Beta}(a,b)$	Faixa de variação
Beta (4,46)	(0.0227, 0.1687)	Beta (82,18)	(0.7394, 0.8885)
Beta (2,23)	(0.0102, 0.2112)	Beta (41,9)	(0.7034,0.9124)
Beta (1,11.5)	(0.0022, 0.2744)	Beta (20,5;4,5)	(0.6509, 0.9410)
$r \sim \text{Beta}(a,b)$	Faixa de variação	$\alpha \sim \text{Beta}(a,b)$	Faixa de variação
Beta (14,6)	(0.4880, 0.8742)	Beta (22,18)	(0.3962, 0.6991)
Beta (7,3)	(0.3999, 0.9252)	Beta (11,9)	(0.3350, 0.7555)
Beta (3,5;1,5)	(0.2838, 0.9715)	Beta (5.5,4.5)	(0.2541, 0.8270)

Fonte: Autores.

## REFERÊNCIAS

- Boyce WE, DiPrima RC. Elementary differential equations. John Wiley & Sons 2012.
- Butcher JC. Numerical methods for ordinary differential equations. John Wiley & Sons, 2016.
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology* 1990; 28: 365-382. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1076615>
- Doan TN, Kong DC, Marshall C, Kirkpatrick CM, McBryde ES. Modeling the impact of interventions against *Acinetobacter baumannii* transmission in intensive care units. *Virulence* 2016; 7: 141-152. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1076615>
- Hattaf K, Dutta H. *Mathematical modelling and analysis of infectious diseases*, vol. 302. Berlin: Springer; 2020.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2008, 29: 996-1011. <https://doi.org/10.1086/591861>
- Mersmann O, Trautmann H, Steuer D, Bornkamp B. Truncnorm: Truncated normal distribution. R package version, 1-0, 2018. [accessed on: 3 Jul. 2024]. Available at: <<https://CRAN.R-project.org/package=truncnorm>>.
- Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert review of anti-infective therapy* 2013, 11: 297-308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
- RECIO-SAUCEDO, A. et al. What impact does nursing care left undone have on patient outcomes? Review of the literature. **Journal of Clinical Nursing**, v. 27, n. 11-12, p. 2248–2259, 16 out. 2017.
- Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases* 2008; 197: 1079-1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
- Rubinstein RY, Kroese DP. Simulation and the Monte Carlo method. John Wiley & Sons, 2016.
- Soetaert KE, Petzoldt T, Setzer RW. Solving differential equations in R: package deSolve. *Journal of statistical software* 2010, 33.
- Wang X, Xiao Y, Wang J, Lu X. A mathematical model of effects of environmental contamination and presence of volunteers on hospital infections in China. *Journal of theoretical biology* 2012, 293: 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.10.009>
- Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Current opinion in infectious diseases* 2013, 26: 338-344. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283630f04>