



Julia Helena Maia do Nascimento

**Otimização da localização de rede de diagnóstico
microbiológico:
Aplicação ao sistema público de saúde de São Paulo**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Produção.

Orientadora: Prof^a. Julia Lima Fleck
Coorientador: Prof. Silvio Hamacher

Julia Helena Maia do Nascimento

**Otimização da localização de rede de diagnóstico
microbiológico: Aplicação ao sistema público de
saúde de São Paulo**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em
Engenharia de Produção da PUC-Rio. Aprovada pela
Comissão Examinadora abaixo.

Prof. Julia Lima Fleck

Orientadora

Departamento de Engenharia Industrial - PUC-Rio

Prof. Silvio Hamacher

Coorientador

Departamento de Engenharia Industrial - PUC-Rio

Prof. Fernando Augusto Bozza

FIOCRUZ

Prof. Rafael Martinelli Pinto

Departamento de Engenharia Industrial - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 30 de agosto de 2019

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e da orientadora.

Julia Helena Maia do Nascimento

Graduou-se em Engenharia de Produção pela Universidade Federal do Pará em 2016. Participou ativamente de projetos em diversas organizações adquirindo experiência nas áreas de Logística e Cadeia de Suprimentos.

Ficha Catalográfica

Nascimento, Julia Helena Maia do

Otimização da localização de rede de diagnóstico microbiológico : aplicação ao sistema público de saúde de São Paulo / Julia Helena Maia do Nascimento ; orientadora: Julia Lima Fleck ; co-orientador: Silvio Hamacher. – 2019.

71 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Engenharia Industrial, 2019.

Inclui bibliografia

1. Engenharia Industrial – Teses. 2. Diagnóstico de infecções. 3. Programação inteira-mista. 4. Cuidados em saúde. I. Fleck, Julia Lima. II. Hamacher, Silvio. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Engenharia Industrial. IV. Título.

CDD:658.5

Agradecimentos

Agradeço à Deus, pela vida e saúde. Aos meus pais: Ana Helena Nascimento e Walter Azulay por todo amor e sustento ao longo dos anos. Aos meus avós, fonte de motivação para concluir essa etapa. Agradeço também à minha irmã, Ana Luisa, pelo amor, carinho e amizade.

Aos amigos Leonardo Bastos e Kamila dos Reis, por todos os conselhos e ajuda no decorrer do mestrado.

Aos grandes amigos D'ávila, Jéssica, Vinicius e Ludmylla, por caminharem ao meu lado do primeiro ao último dia dessa trajetória e continuarem ao meu lado após essa fase.

Aos amigos: Bianca, Brenda, Breno, Leidi, e Soraida, pela amizade e convivência diária.

Ao amigo e pesquisador Thomaz Brasil Xavier, por toda ajuda e atenção dedicada.

Aos meus orientadores Julia Lima Fleck e Silvio Hamacher pelos ensinamentos, apoio e compreensão no desenrolo desta pesquisa.

A todos os funcionários do Departamento de Engenharia Industrial – PUC-Rio, pelo zelo e dedicação com os pós-graduandos.

Agradeço também à CAPES, pelos auxílios concedidos. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram, de alguma forma para a execução e conclusão deste trabalho.

Resumo

Nascimento, Julia Helena Maia do; Fleck, Julia (Orientadora); Hamacher, Silvio (Coorientador). **Otimização da localização de rede de diagnóstico microbiológico: Aplicação ao sistema público de saúde de São Paulo.** Rio de Janeiro, 2019. 71p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Engenharia Industrial, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Em infecções bacterianas, a rapidez no resultado e acurácia do teste diagnóstico é imprescindível para o tratamento direcionado da doença. O tempo sem tratamento agrava a infecção e o uso inadequado de antibióticos pode acarretar o desenvolvimento de bactérias multirresistentes. Um sistema otimizado de análise microbiológica pode garantir menores custos de funcionamento, além de elevado nível de serviço. Este trabalho apresenta um modelo matemático de localização de instalações para criação de uma rede de diagnóstico microbiológico formada a partir de estratégias de identificação bacteriana e/ou da presença de resistência antimicrobiana em populações com suspeita de infecção sanguínea. São objetivos do modelo de programação inteira mista: minimizar custos logísticos da rede, diminuir tempos de coletas e transporte de amostras assim como maximizar o benefício decorrente de um diagnóstico rápido e eficiente. O modelo proposto foi aplicado a dados reais de demanda de procedimentos microbiológicos do Estado de São Paulo. Dentre as tecnologias elegíveis, a solução ótima sugere a instalação de 12 laboratórios centralizados para o atendimento de testes. O tempo total médio de diagnóstico, desconsiderando os tempos de cultura, é de 10,3 horas. A estimativa de economia anual com medicamentos representa R\$ 98.498.965,70 do valor orçamentário dedicado a aquisição de medicamentos. Comparados a uma rede de diagnóstico descentralizada, os resultados apontam redução média de tempo de identificação microbiana e economia 48% maior. As análises também evidenciam o impacto do custo de tratamento sobre os tempos de diagnóstico. Os resultados indicam a eficácia do modelo como ferramenta de suporte à tomada de decisão e auxílio a instituições provedoras de saúde podendo ser aplicado a outras regiões administrativas e em diferentes níveis de formação de rede.

Palavras-chave

Diagnóstico de infecções; programação inteira-mista; cuidados em saúde.

Abstract

Nascimento, Julia Helena Maia do; Fleck, Julia Lima (Advisor); Hamacher, Silvio (Co-advisor). **Optimization of microbiological diagnosis network location: Application to the public health system of São Paulo.** Rio de Janeiro, 2019. 71p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Engenharia Industrial, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In bacterial infections the speed in results and accuracy of the diagnostic test is essential for the targeted treatment of the disease. Untreated time aggravates infection and inappropriate use of antibiotics can lead to the development of multidrug-resistant bacteria. An optimized microbiological analysis system can guarantee lower running costs as well as a higher service level. This work presents a mathematical model of location of facilities to create a microbiological diagnostic network formed from bacterial identification strategies and/or the presence of antimicrobial resistance in populations with suspected blood infection. The objectives of the mixed integer programming model are minimizing network logistics costs, shorten sample collection and transport times as well as maximizing the benefits from rapid and efficient diagnostics. The proposed model was applied to real demand data of microbiological procedures of the State of São Paulo. Among the eligible technologies, the optimal solution suggests the installation of 12 centralized testing laboratories. The average total time of diagnosis, excluding culture times, is 10.3 hours. The estimated annual savings on medicines represents BRL 98,498,965.70 of the budget amount dedicated to drug procurement. Compared to a decentralized diagnostic network, the results show an average reduction in microbial identification time and an economy 48% higher. The analyzes also highlight the impact of treatment cost on diagnostic times. The results indicate the effectiveness of the model as a tool to support decision making and aid to health care institutions and can be applied to other administrative regions and at different levels of network formation.

Keywords

Diagnosis of infections; mixed integer programming; healthcare.

Sumário

1	Introdução	11
1.1	Justificativa e motivação	11
1.2	Objetivos	13
1.2.1	Objetivo geral	13
1.2.2	Objetivos específicos	14
1.3	Estrutura da Dissertação	14
2	Referencial teórico	15
2.1	Modelos de localização em redes	15
2.1.1	Modelo de p-mediana	15
2.1.2	Modelo de instalações sem capacidade	16
2.1.3	Modelo de p-centro	17
2.1.4	Modelo de máxima cobertura	18
2.2	Aplicação de modelos de localização de rede para sistemas de saúde	20
2.2.1	Modelo de localização para laboratórios médicos	24
2.3	Infecções e diagnóstico	25
2.3.1	Métodos de diagnóstico de infecções	28
2.3.2	Rede de diagnóstico de infecções	31
3	Modelo de localização de métodos de análise microbiológica	32
3.1	Metodologia e Método	32
3.1.1	Caracterização e delineamento da pesquisa	32
3.1.2	Etapas de concepção do estudo	32
3.2	Caracterização do problema	33
3.3	Formulação matemática	33
3.4	Validação do modelo	40
4	Aplicação do modelo para o estado de São Paulo	43
4.1	Estado de São Paulo e Regiões de Saúde	43
4.2	Coleta e tratamento de dados	44
4.3	Resultados e discussões	47
4.4	Configuração otimizada da rede centralizada de diagnóstico	50
4.5	Comparação entre redes de diagnóstico centralizada e descentralizada	55
4.6	Análise de sensibilidade	58
5	Conclusão	61
5.1	Considerações finais	61
5.2	Limitações da pesquisa e propostas de trabalhos futuros	63
	Referências Bibliográficas	64

ANEXO I – Códigos de procedimentos extraídos da AIH	69
ANEXO II – Classificação das RAS e demanda média diária	70

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da classificação de instalações dos prestadores de cuidados de saúde	21
Figura 2 - Etapas dos diferentes procedimentos diagnósticos	27
Figura 3 - Linha do tempo de etapas do processo centralizado de diagnóstico de hemoculturas considerando transporte de amostras no sistema.	34
Figura 4 - Exemplos de tempo de espera entre viagens	36
Figura 5 - Resultados dos testes de validação.	41
Figura 6 - Mapa dos diferentes níveis das redes de atenção à saúde do Estado de São Paulo.	44
Figura 7 - Benefício econômico do diagnóstico por paciente	48
Figura 8 - Benefício econômico do diagnóstico para a RAS de São Paulo	49
Figura 9 - Demanda média diária das Regiões Administrativas de Saúde (RAS) do Estado de São Paulo.	51
Figura 10 - Proposta final de Regiões de Saúde selecionadas para implantação dos equipamentos (MALDI-TOF e MLC).	52
Figura 11 - Grafo de atendimento entre RAS	54
Figura 12 - Comparação de tempos de atendimento entre redes básica e otimizada	56
Figura 13 - Comparação anual dos custos variáveis e benefício entre as redes básica e otimizada	58
Figura 14 - Custo de descalonamento antimicrobiano por tempo diagnóstico	59

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos principais modelos de localização utilizados em saúde.	19
Tabela 2 – Síntese da classificação das publicações que abordam modelo de localizações em saúde e citam Ahmadi-Javid et al. (2017)	22
Tabela 3 – Abordagens e tecnologias de diagnóstico avançado	29
Tabela 4 - Demanda de i	40
Tabela 5 - Matriz O/D utilizada para testes	40
Tabela 6 – Fonte de dados utilizados no modelo	46
Tabela 7 - Descrição da rede de laboratórios voltados ao diagnóstico de infecções	53
Tabela 8 - Tempo médio de diagnóstico por laboratório e tecnologia	55

1

Introdução

O presente capítulo tem como objetivo apresentar a justificativa e a motivação da pesquisa, bem como os objetivos que devem ser alcançados com a realização do trabalho e a forma como a pesquisa foi organizada.

1.1

Justificativa e motivação

O desenvolvimento de Resistência Antimicrobiana (RAM) é um fenômeno natural em microrganismos e é acelerado pela pressão seletiva exercida pelo uso indevido de agentes antimicrobianos em humanos e animais. Ainda que os antibióticos estejam entre as maiores inovações do Século 20 e sejam um recurso inestimável para a saúde humana e animal, seu uso não indicado fornece pressão seletiva desnecessária para resistência bacteriana (Okeke et al., 2011).

Durante várias décadas, a RAM tem sido uma ameaça crescente ao tratamento efetivo de uma gama cada vez maior de infecções causadas por bactérias, parasitas, vírus e fungos. A doença resulta na redução da eficácia de drogas antibacterianas, antiparasitárias, antivirais e antifúngicas, tornando o tratamento dos pacientes difícil, dispendioso ou mesmo impossível (WHO, 2014).

No Brasil, com a função de prevenir e controlar infecções hospitalares, foi criada Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), cujas atividades estão estabelecidas na Portaria nº 2616/1998. A comissão deliberativa viabiliza a regulamentação de ações de vigilância em saúde a serem desempenhadas no controle das Bactérias Multirresistentes (BMR) e outras infecções bacterianas. Dentre as atividades relacionadas à mitigação de infecções, destaca-se o uso racional de microbianos, prática que se relaciona diretamente com um diagnóstico eficiente.

Apesar do valor econômico do diagnóstico de doenças infecciosas não ser facilmente quantificável, é evidente o valioso e crítico papel no cuidado de pacientes infectados (Caliendo et al., 2013). Os diagnósticos compreendem uma pequena fração de 5% dos custos hospitalares, mas podem influenciar até 60-70% das tomadas de decisão nos cuidados médicos e em outros gastos (Lewin

Group, 2005), como custos de tratamento medicamentoso, contratações e custos relacionados à estadia (Caliendo et al., 2013).

As atividades de vigilância de saúde pública identificam tendências e ocorrências de agentes infecciosos na comunidade a fim controlá-las e preveni-las. Testes de apoio a atividades de vigilância são geralmente conduzidos em laboratórios de saúde pública (Caliendo et al., 2013). A centralização, o aumento da automação e os avanços na bioinformática permitem que os laboratórios de microbiologia clínica acompanhem demandas cada vez maiores (Raoult et al., 2004). Em países de alta renda, as instalações de diagnóstico estão sendo cada vez mais centralizadas. Isso tem as vantagens de reduzir custos e aumentar o escopo de testes disponíveis, especialmente para testes raramente realizados. (Okeke et al., 2011)

As avaliações de intervenções a serem incorporadas em um sistema de saúde podem ser realizadas por diversos métodos de análise econômica e são fundamentais para quantificar o incremento em saúde da população que se beneficiaria da intervenção. Ainda que as análises de custo-efetividade englobem diferentes custos, não foram encontradas análises incorporando custos de transporte de amostras. Em uma grande análise de custo-efetividade realizada por Pliakos et al. (2017), foram catalogados os setores e tipos de impacto da pesquisa onde custos de transporte aparecem categoricamente como não abrangidos na pesquisa.

De modo a contingenciar o desenvolvimento de BMR, o *framework* global de ações de combate à resistência microbiana (WHO, 2014) determina que cabe aos Estados Membros ofertar laboratórios com capacidade para identificar patógenos e sua susceptibilidade antimicrobiana, a fim de orientar o uso ideal de medicamentos antimicrobianos na prática clínica. Apesar do número crescente de publicações sobre localização em saúde, foi encontrado apenas um trabalho sobre localização de métodos diagnósticos. Saveh-Shemshaki et al. (2012) apresentaram um problema de localização baseado em p-mediana com capacidade para projetar uma rede de laboratórios de teste de tuberculose.

Dessa forma, diante a existência de métodos de avaliação econômica de intervenções em saúde, não faz parte do escopo deste trabalho avaliar a efetividade econômica de tecnologias de saúde, e sim, avaliar a aquisição/instalação de métodos de análise microbiológica frente aos custos e tempos logísticos referentes ao funcionamento de uma rede centralizada de diagnóstico. A metodologia apresentada é uma proposta de apoio à tomada de decisão estratégica governamental no sentido de, ainda que comprovada o maior

custo-efetividade de determinada tecnologia, também seja possível obter resultados efetivos com plataformas de diagnóstico de menor complexidade operacional e a menores custos logísticos.

Em alinhamento com as boas práticas de combate a resistência antimicrobiana estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde, com o princípio fundamental de universalidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e com a escassez de pesquisas desenvolvidas envolvendo tempos logísticos de diagnóstico, foi proposto neste trabalho um modelo matemático de programação inteira. Este trabalho busca estabelecer uma rede otimizada de diagnóstico de infecções pautada no atendimento total da demanda, respeitando um tempo global de diagnóstico considerado pela literatura como eficiente no combate de infecções.

Dentre as tecnologias de identificação de microrganismos infecciosos, foram selecionadas duas tecnologias elegíveis para a rede proposta: o método laboratorial convencional (MLC), baseado na identificação fenotípica de organismos; e o *Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF), método embasado na análise do espectro de proteínas.

Além disso, para a aplicação do modelo matemático, foram utilizados dados históricos de análises laboratoriais realizadas no estado de São Paulo e tempos reais de transporte entre pontos de coleta de amostras até o laboratório central onde deveriam ser realizados os testes de identificação e susceptibilidade antimicrobiana. Outros dados reais encontrados na literatura também foram incorporados ao modelo e estão descritos detalhadamente na Seção 4.2 deste trabalho.

1.2

Objetivos

Esta dissertação possui dois níveis de objetivos, geral e específicos, que estão discriminados a seguir.

1.2.1

Objetivo geral

Diante o contexto apresentado na Seção 1.1, a pesquisa tem como objetivo propor um método de tomada de decisão para criação de redes de diagnóstico

microbiológico de forma a tornar o processo de identificação microbiana mais eficiente e assim tornar a administração de antimicrobianos mais eficaz.

1.2.2 Objetivos específicos

Para cumprir o objetivo geral, os objetivos específicos são:

- Revisão da literatura dos modelos de localização em saúde;
- Proposição e validação de um modelo matemático por meio da programação inteira para resolver o problema de localização de rede de diagnóstico microbiológico;
- Aplicação do modelo proposto em um caso com dados reais de demanda do estado de São Paulo.

1.3 Estrutura da Dissertação

Esta dissertação é composta por 5 capítulos. O Capítulo 1 é o capítulo introdutório onde são retratadas a justificativa e motivação desta pesquisa, assim como os objetivos gerais e específicos e a estrutura do trabalho.

O Capítulo 2 atualiza o leitor sobre temas pertinentes ao trabalho, como: instalações em saúde, infecções bacterianas e métodos de diagnóstico microbiológico.

O Capítulo 3 aborda os aspectos metodológicos adotados nesta pesquisa, as etapas de concepção do estudo, a caracterização do problema de rede de análise microbiológica, a formulação do modelo proposto e a validação do modelo.

O Capítulo 4 explora a coleta de dados para a execução do modelo no estado de São Paulo, resultados e discussões e análise de sensibilidade.

O Capítulo 5 conclui o trabalho com considerações finais, explora as limitações da pesquisa e aborda propostas de continuação do trabalho.

2

Referencial teórico

Neste capítulo será realizada uma revisão de literatura com temas relevantes para o desenvolvimento do trabalho, como a definição de modelos de localização para sistemas de saúde, bem como alguns assuntos pertinentes ao tema diagnóstico de infecções.

Ressalta-se que o objetivo deste capítulo não é realizar uma longa discussão acerca dos temas citados, mas sim, situar o leitor nos assuntos mais relevantes ao desenvolvimento da pesquisa.

2.1

Modelos de localização em redes

Problemas de localização são amplamente estudados na literatura e têm como precursor Weber (1969), dando origem à teoria da localização industrial. Daskin (1995) alerta sobre a importância de modelos de localização visto que há diversos problemas que podem ser resolvidos através de modelos de localização e eles estão presentes em diversas áreas de atuação, sejam públicas ou privadas.

Daskin (1995) apresenta modelagens clássicas para 4 problemas de localização em rede: modelo de cobertura, modelo de p-centro, modelo de p-mediana e modelo de custo fixo de instalação. Daskin e Dean (2005) consideram como o “coração” dos modelos de localização de instalações para sistemas em saúde o modelo de cobertura, o modelo de máxima cobertura e o modelo de p-mediana, pois deles derivam a maioria dos outros modelos em saúde. Berg (2013) apresenta formulações de modelos que são comumente usadas em localização em saúde os modelos de p-mediana, instalações sem capacidade, p-centro e máxima cobertura. Isto posto, para alinhar com o escopo deste trabalho, os modelos apresentados a seguir serão os expostos por Berg (2013).

2.1.1 Modelo de p-mediana

O modelo de p-mediana localiza uma quantidade fixa de instalações (p) em um conjunto maior de locais pré-selecionados (N). As populações a serem atendidas possuem tamanho e local, onde o local é o centroide do código postal.

Na formulação do modelo p-mediana a seguir, as populações são indexadas por i e as localizações são indexadas por j . O objetivo é determinar o subconjunto de tamanho p que minimize a distância de deslocamento ponderada pelo tamanho da população. A formulação pode ser escrita da seguinte forma:

Parâmetros:

d_{ij} : distância entre a população i e o possível local de instalação j

w_i : tamanho da população i (peso)

p : número de instalações a serem localizadas

Variáveis de decisão:

Y_j : 1, se a instalação for localizada em j . 0, caso contrário

X_{ij} : 1, se a população i for atendida por j . 0, caso contrário

$$\min \sum_i \sum_j w_i d_{ij} X_{ij} \quad (1)$$

s.a.

$$\sum_j X_{ij} = 1 \quad \forall_i \quad (2)$$

$$\sum_j Y_j = p \quad (3)$$

$$X_{ij} \leq Y_j \quad \forall_i \forall_j \quad (4)$$

$$X_{ij}, Y_j \in \{0,1\} \quad \forall_i \forall_j \quad (5)$$

O objetivo (1) é minimizar a distância ponderada total percorrida entre a população e as facilidades. A restrição (2) garante que cada população seja exatamente atendida por uma instalação enquanto (3) assegura que p instalações serão localizadas. A restrição (4) estabelece que a população só pode ser atendida por uma localização se houver instalação e (5) define o domínio binário das variáveis de decisão.

2.1.2

Modelo de instalações sem capacidade

O modelo de instalações sem capacidade é fortemente relacionado com a formulação de p-mediana, visto que a restrição (3) apresentada anteriormente é relaxada. Nesta formulação, não há um limite estabelecido de instalações que

possa ser localizado. A fim de evitar a abertura de instalações desnecessárias, é inserido um termo de custo na função objetivo (FO). De maneira semelhante à formulação de p-mediana, o modelo de instalações sem capacidade pode ser escrito como:

Parâmetros:

d_{ij} : distância entre a população i e o possível local de instalação j

w_i : tamanho da população i (peso)

f_j : custo de localizar a instalação j

Variáveis de decisão:

Y_j : 1, se a instalação for localizada em j . 0, caso contrário

X_{ij} : 1, se a população i for atendida por j . 0, caso contrário

$$\min \sum_i \sum_j w_i d_{ij} X_{ij} + \sum_j f_j Y_j \quad (6)$$

s.a.

$$\sum_j X_{ij} = 1 \quad \forall_i \quad (7)$$

$$X_{ij} \leq Y_j \quad \forall_i \forall_j \quad (8)$$

$$X_{ij}, Y_j \in \{0,1\} \quad \forall_i \forall_j \quad (9)$$

2.1.3

Modelo de p-centro

O modelo de p-centro procura minimizar a distância máxima percorrida por cada população. Dessa forma, difere das formulações anteriormente apresentadas porque se concentra em limitar o pior caso. A formulação, semelhante à p-mediana, pode ser apresentada como:

Parâmetros:

d_{ij} : distância entre a população i e o possível local de instalação j

p : número de instalações a serem localizadas

Variáveis de decisão:

Y_j : 1, se a instalação for localizada em j . 0, caso contrário

X_{ij} : 1, se a população i for atendida por j . 0, caso contrário

D : distância máxima entre uma população e a instalação mais próxima

$$\min D \quad (10)$$

s.a.

$$\sum_j X_{ij} = 1 \quad \forall_i \quad (11)$$

$$\sum_j Y_j = p \quad (12)$$

$$X_{ij} \leq Y_j \quad \forall_{ij} \quad (13)$$

$$D \geq \sum_j d_{ij} X_{ij} \quad \forall_i \quad (14)$$

$$X_{ij}, Y_j \in \{0,1\} \quad \forall_{ij} \forall_{ij} \quad (15)$$

A FO (10) minimiza a distância (D) que é definida como a distância máxima de deslocamento que qualquer população viaja até a instalação mais próxima. A restrição (14) garante que a distância máxima percorrida entre a população e o ponto de atendimento seja menor ou igual à distância máxima permitida.

2.1.4 Modelo de máxima cobertura

A formulação de máxima cobertura procura alocar instalações de forma a respeitar uma distância tolerável da população a ser atendida, assegurando que haja um tempo de resposta máximo para o atendimento da demanda. O modelo de máxima cobertura é importante no contexto de alocação de recursos emergenciais. Uma população é considerada coberta se a instalação estiver localizada dentro da distância necessária.

A formulação pode ser apresentada da seguinte forma:

Parâmetros:

d_{ij} : distância entre a população i e o possível local de instalação j

w_i : peso da população i (tamanho)

p : número de instalações a serem localizadas

A : distância aceitável entre a população e a instalação

Variáveis de decisão:

Y_j : 1, se a instalação for localizada em j . 0, caso contrário

X_{ij} : 1, se a população i for atendida por j . 0, caso contrário

Z_i : 1, se a população i estiver coberta. 0, caso contrário

$$\max \sum_{\forall i} w_i Z_i \quad (16)$$

s.a.

$$\sum_{\forall j} X_{ij} = Z_i \quad \forall i \quad (17)$$

$$\sum_{\forall j} Y_j \leq p \quad (18)$$

$$d_{ij} X_{ij} \leq A Y_j \quad \forall_{ij} \quad (19)$$

$$X_{ij}, Y_j, Z_i \in \{0,1\} \quad \forall_{ij} \quad (20)$$

O objetivo (16) da formulação de máxima cobertura é maximizar o número de elementos cobertos. Como nos problemas de p-mediana e p-centro, o modelo se limita a instalar p recursos. No entanto, ao contrário dos modelos anteriores, a formulação de cobertura exige que, se uma população é servida por uma instalação localizada, essa instalação deve estar a uma certa distância, conforme definido pela equação (19).

A Tabela 1 mostra os principais pontos que diferenciam as formulações matemáticas de modelos de instalação utilizados em cuidados em saúde.

Tabela 1 - Características dos principais modelos de localização utilizados em saúde.

	P-mediana	Instalações sem capacidade	P-centro	Máxima cobertura
Objetivo	Minimizar a soma da distância percorrida	Minimizar o custo total	Minimizar a distância máxima percorrida	Maximizar a cobertura da população
Restringe número de instalações / capacidade de atendimento	Sim	Não	Sim	Sim
Considera custos	Não	Sim	Não	Não
Melhor contexto de aplicação	Recursos com número limitado de instalações	Recurso financeiro sem limitação	Instalações disponibilizadas para toda população	Instalações de atendimentos emergenciais

Fonte: Elaboração própria (2019)

A Tabela 1 mostra em qual contexto cada formulação se enquadra a fim de melhor atender as necessidades da rede a ser formada, além dos objetivos, restrição de capacidade e inclusão de custos logísticos.

2.2

Aplicação de modelos de localização de rede para sistemas de saúde

De acordo com Berg (2013), os modelos de localização em sistemas de saúde determinam o tempo de viagem entre recursos de saúde (oferta) e pacientes (demanda). As decisões que formam a base para os modelos de localização incluem o número de recursos que deve ser localizado, onde localizar os recursos disponíveis e como os clientes devem ser atribuídos aos locais dos recursos.

Os critérios utilizados para avaliar a qualidade das soluções para modelos de localização incluem a distância total de viagem entre os clientes, o custo total de localizar o número decidido de recursos, a distância máxima que qualquer cliente precisará viajar ou o número de clientes com acesso a um recurso dentro de uma tolerância de distância predeterminada (Berg, 2013).

Ahmadi-Javid et al. (2017) revisaram 150 trabalhos publicados relacionados a modelos de localização em saúde, classificando-os em várias dimensões. Os autores propuseram uma estrutura de classificação para as instalações de provedores de saúde subdividindo-as em instalações não emergenciais e emergenciais. Segundo a classificação proposta pelos autores, laboratórios médicos, caso apresentado neste trabalho, são considerados instalações não emergenciais.

Como instalações de diagnóstico, também foram classificados os centros de detecção e prevenção (item 1.3.2 da Figura 1), onde são instalados serviços especializados de radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, radioterapia, eletroencefalograma, eletrocardiograma e outros. A classificação está apresentada na íntegra na Figura 1.



Figura 1 - Estrutura da classificação de instalações dos prestadores de cuidados de saúde
 Fonte: Ahmadi-Javid et al. (2017) (Tradução livre)

Além da classificação das instalações, Ahmadi-Javid et al. (2017) consideraram nas análises dos trabalhos os seguintes aspectos: incerteza, configuração multiperíodo, entradas e ajustes particulares, função objetivo, variável de decisão, restrição, problema básico de localização, abordagem de modelagem matemática, método de solução e inclusão de estudo de caso.

Até o momento de elaboração deste documento (janeiro de 2019), o trabalho de Ahmadi-Javid et al. (2017) havia sido citado 35 vezes na base de dados *Scopus*. Distante do intuito de atualizar a pesquisa dos autores, mas a fim de inteirar-se do panorama de pesquisas em instalações realizadas em saúde, foi realizada uma análise dos artigos que citaram o *survey* de Ahmadi-Javid et al. (2017).

Dos 35 trabalhos que citaram o *survey*, 16 foram incluídos nesta análise a partir dos critérios estabelecidos por Ahmadi-Javid et al. (2017). Na Tabela 2 apresenta-se a síntese da classificação dos artigos que propuseram modelos de localização para sistemas de saúde, de acordo com a estrutura exposta na Figura 1.

Tabela 2 – Síntese da classificação das publicações que abordam modelo de localizações em saúde e citam Ahmadi-Javid et al. (2017)

Classificação	Referências
1. Instalações não emergenciais	
1.1 Instalações de cuidados primários	Zhang e Atkins (2019) Sun et al. (2019) Widbom e Lipping (2018) Wang et al. (2018) Jang et al. (2017)
1.2 Bancos de sangue	Bruno et al. (2018)
1.3.1 Centros de transplante de órgãos	Cacchiani et al. (2018)
1.3.3 Outros serviços especializados	Wichapa e Khokhajaikiat (2017)
1.9 Farmácias	Dodson et al. (2018)
1.10 Asilos	Gu et al. (2018) Wang e Ma (2018)
2. Instalações emergenciais	
Permanentes	
2.1.3 Centros de trauma	Lee e Jang (2018)
2.1.4 Estações de ambulância	Liu et al. (2019)
Temporárias	
2.2.1 Centros médicos temporários	Cohen et al. (2018) Hu et al. (2018)
2.2.2 Pontos de distribuições	Peng et al. (2017)

Fonte: Elaboração própria (2019)

Zhang e Atkins (2019) consideraram como critérios para estimar a escolha do usuário o tempo de viagem e o tempo de espera no local de atendimento para serviços em instalações médicas sem agendamentos (*walk-in*). O estudo de caso foi realizado uma rede privada de atendimento laboratorial na Columbia Britânica, Canadá. Apesar do estudo de caso ser realizado com pontos de atendimento laboratorial, a formulação não leva em consideração critérios relacionados diretamente ao processo técnico do diagnóstico, portanto é um modelo de localização classificado como (1.3.2) centros de detecção e prevenção de acordo com a classificação de Ahmadi-Javid et al. (2017).

Sun et al. (2019) propõem um modelo de organização espacial de Alianças Médicas, que são associações cooperativas de instituições médicas para compartilhar recursos e serviços especializados a fim de melhor atender a população. O trabalho propõe aumentar a cobertura da população e elevar o nível de serviço a partir da configuração espacial proposta. Já Wang et al. (2018) propõem a modelagem matemática para criar uma rede hierárquica de instalações em saúde sob a perspectiva de oferta e demanda, que caracteriza o *trade-off* entre fatores sociais, econômicos e ambientais. Assim como Wang et al. (2018), Jang et al. (2017) exploram um modelo de cobertura para atender áreas

insuficientemente atendidas da Coréia do Sul através da instalação de pontos de atendimento médico voltados a cuidados obstétricos.

Com o propósito de atrair potenciais doadores, assegurando a capacidade da coleta de sangue, Bruno et al. (2018) apresentam um projeto de localização para reorganizar um sistema de gestão de sangue. O estudo de caso foi realizado com dados reais na Itália. Já os autores Cacchiani et al. (2018) abordam um modelo de alocação de aeronaves para transplante de órgãos baseado em problemas de localização de instalações sem capacidade.

Além do uso de métodos exatos e heurísticas, foram utilizados outros métodos para resolver problemas de localização em saúde. Wichapa e Khokhajaikiat (2017) integraram o método análise hierárquica de processos *fuzzy* e programação por metas para selecionar novos locais adequados para descarte de resíduos infecciosos hospitalares.

Outra abordagem de localizações em saúde foi a recentemente publicada por Dodson et al. (2018), com o objetivo de melhorar distribuição de Naloxona, droga antagonista de opioides, entre as farmácias de Pitsburgo, Pensilvânia, a fim de serem adquiridos com facilidade em casos de overdose por opioides. Das 24 farmácias na cidade que oferecem a droga, apenas três combinaram com a solução ótima gerada pelo modelo. No ponto de vista operacional, a adequação do cenário real ao resultado ótimo encontrado pelos autores é pouco custosa e de fácil execução.

Perante o envelhecimento populacional mundial, faz-se necessário o estudo de localizações de asilos. Gu et al. (2018) propuseram um modelo de alocação de asilos através de modelo de otimização de dois estágios. Utilizaram dados reais de demanda de idosos da cidade de Nanquim, na China. Os autores afirmam que o modelo auxilia aos planejadores a alcançar equidade e eficiência, simultaneamente. Já Wang et al. (2018) expõem o trabalho a fim de alocar asilos através de uma função bi-objetivo: minimizar os custos totais de construção sob a perspectiva do governo e minimizar as distâncias totais ponderadas. O problema foi resolvido por heurísticas.

Os trabalhos que dissertam sobre localização de instalações permanentes de emergência foram mostrados por Jang e Lee (2018), que adicionaram a um modelo de localização de helicópteros em centros de trauma a decisão adicional de quando localizar e propuseram uma heurística eficiente para resolver o problema, e por Liu et al. (2019), que propuseram um modelo robusto em termos de distribuição para otimizar a localização, número de ambulâncias e atribuição

de demanda em um sistema de atendimento emergencial, minimizando o custo total esperado.

As decisões de instalar pontos de atendimentos emergenciais temporários relacionam-se com demandas humanitárias que surgem inesperadamente devido a ataques terroristas ou desastres ambientais que acontecem sem previsão e exigem instalações como pontos de atendimento médico ou distribuição de suprimentos. Dessa forma, Cohen et. al. (2018) propõem ferramenta de suporte à implementação de locais de tratamento emergencial estáticos e móveis (equipados e posicionados após o desastre) em casos de terremotos, em Israel. Já Hu et. al. (2018) utilizam de um modelo de programação mista multi-objetivo que incorpora as características dos deslocamentos da população diurna para determinar a configuração de abrigos emergenciais e de pontos de atendimento de emergência, de forma integrada.

Conforme apresentado nesta seção, a pesquisa operacional foi aplicada recentemente sob várias perspectivas para localização de instalações em saúde a fim de melhorar o processo de decisões estratégicas tomadas por gestores de saúde. Confirmando as considerações identificadas por Ahmadi-Javid et al. (2017), há uma carência em pesquisas abordando localização de laboratórios médicos.

2.2.1

Modelo de localização para laboratórios médicos

Laboratórios de diagnóstico desempenham um papel importante no planejamento e execução de atividades referente ao manejo de doenças, incluindo atividades técnicas, como determinar o medicamento adequado ao tratamento de micróbios, e atividades estratégicas de saúde, como a definição do plano de contenção de doenças infecciosas.

Os laboratórios médicos fornecem testes de detecção e diagnóstico de doenças (especialmente doenças infecciosas e contagiosas). O estudo de localização de laboratórios médicos é essencial para a gestão da doença, controle de infecções e saúde pública. No entanto, pesquisas de localização desses provedores de saúde são escassas (Ahmadi-Javid et al., 2017).

Na literatura explorada por Ahmadi-Javid et al. (2017), apenas o trabalho de Saveh-Shemshaki et al. (2012) sobre localização de laboratórios foi encontrado e explorado. O projeto apresentado pelos autores propõe uma ferramenta de criação de rede de diagnóstico de tuberculose. O objetivo proposto por Saveh-

Shemshaki et al. (2012) é minimizar o tempo de transporte de amostras a fim de identificar rapidamente o agente bacteriano causador da tuberculose e então potencializar os resultados do tratamento da doença. O modelo foi executado com dados reais de demanda da província canadense de Columbia Britânica.

Saveh-Shemshaki et al. (2012) apresentam um modelo baseado em localização p-mediana com capacidade. Além das decisões clássicas de modelo de localização, como onde instalar e a atribuição do ponto de demanda ao ponto de destino, a formulação apresentada decide a capacidade ótima da instalação a ser localizada.

Para a aplicação do modelo, os autores consideraram a demanda de Áreas de Prestação de Serviços de Saúde, divisão estabelecida pela província de Columbia Britânica há mais de uma década, como sendo os menores limites geográficos sobre os quais a administração estatal realiza o planejamento a nível de atendimento da população. Ao utilizarem a demanda diária real em vez da demanda agregada, conseguiram, explicitamente, considerar as flutuações estocásticas da demanda ao longo de um ano.

2.3

Infecções e diagnóstico

A Infecção da corrente sanguínea (ICS) é definida pelo CDC (2014) como a presença de organismos no sangue confirmado por uma cultura positiva. A ICS é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (Bearman e Wenzel, 2005; Beekmann et al., 2003; Pittet et al., 1994). As ICSs podem levar ao aumento da mortalidade, longos tempos de permanência em hospitais, grandes custos adicionais para os sistemas de saúde e altos custos, assim como a perda de qualidade de vida para os pacientes e suas famílias (Buehler et al., 2016).

Em geral, os principais agentes causadores das infecções são: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, entre outras bactérias e fungos (Buehler et al., 2016). Bouza et al. (2004) reportou o aumento de resistência antimicrobiana para *S. aureus* e *Enterococcus*. Assim sendo, os testes de identificação de patógenos e o teste de suscetibilidade antimicrobiana para identificar a terapia apropriada são fundamentais não apenas para o tratamento e contenção da infecção, como para atenuar ou prevenir a resistência microbiana.

Os Programas *Stewardship* para Antimicrobianos (PSAs) são uma estratégia mundial adotada com os objetivos de orientar profissionais de saúde a

aderir ao planejamento de programas de gestão do uso racionalizado de antibióticos nos serviços de saúde/hospitais, assim como garantir efeitos maximizados de farmacoterapêuticos, de forma a não favorecer a seleção e a disseminação de bactérias resistentes (BRASA, 2019). Novas técnicas de diagnóstico rápido guiam o uso de antimicrobianos e viabilizam as práticas relacionadas ao PSA (Shapiro et al., 2008).

Os achados de Bouza et al. (2004) mostram que o atraso dos resultados de testes microbiológicos é um fator de risco independente para a mortalidade relacionada à infecção, onde o risco de morte aumenta 1,2 vezes a cada dia de atraso até que informações microbiológicas definitivas estejam disponíveis. Verifica-se, então, que o tempo de diagnóstico é um fator crítico e sensível para o tratamento adequado de infecções.

Lewin Group (2005) pauta as seguintes utilidades de testes diagnósticos: aplicações preditivas, avaliar riscos, rastrear doenças, estimar o prognóstico, estabelecer o diagnóstico, identificar comorbidades, informar o tratamento adequado, o tempo e/ou a dosagem e monitorar o efeito do tratamento ou a progressão da doença. Lewin Group (2005) destaca o importante papel do diagnóstico diante a influência nas decisões de atendimento e no desfecho do paciente.

Os diagnósticos de infecções na corrente sanguínea dependem, tradicionalmente, de culturas de sangue. Após cerca de 24h, é possível atestar a presença de agentes infecciosos e assim realizar as etapas de identificação de organismos e os Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (TSAs). As tecnologias para identificar o agente causador de ICSs ganharam sofisticação nos últimos anos, principalmente pela aplicação de métodos moleculares (She e Bender, 2018).

O processo de diagnóstico se inicia com a coleta de amostra de sangue do paciente em frascos, que são incubados em um crescimento automatizado de sistema de detecção de microrganismos (She e Bender, 2018; Dubourg et al., 2019). Os frascos de hemocultura devem ser rapidamente transportados para o laboratório de microbiologia após a coleta de sangue para que sejam incubados no sistema de detecção (Leggieri et al. 2010) caso os módulos incubadores sejam centralizados. Depois do frasco sinalizar que a amostra é positiva, a cultura é removida e é realizada a coloração de Gram. Uma parcela do conteúdo é cultivado em placas de ágar para obter colônias (She e Bender, 2018; Dubourg et al., 2019) o que requer 12 a 24 horas adicionais para as bactérias de rápido crescimento (Dubourg et al., 2019).

Uma vez identificado o agente etiológico, o Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos (TSA) é então realizado por difusão ou por microdiluição, que requer de 12 a 24 horas adicionais. No entanto, o TSA de culturas de sangue positivas é amplamente utilizado para obter identificação e sensibilidade ao antibiótico ao mesmo tempo (Dubourg et al., 2019).

A Figura 2 representa esquematicamente as etapas do processo de identificação e TSA por diferentes métodos.

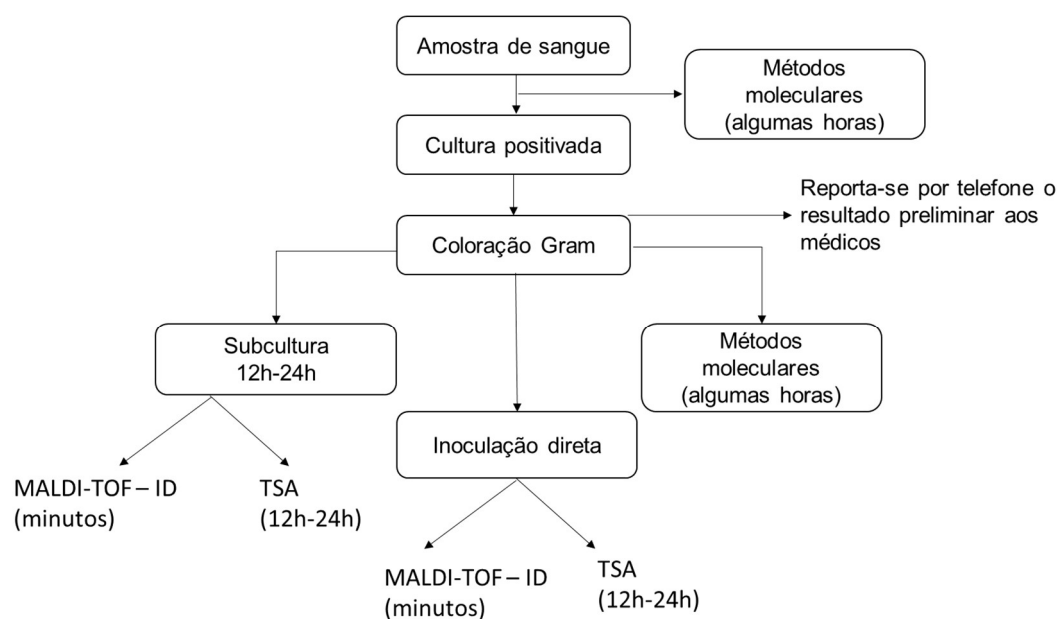


Figura 2 - Etapas dos diferentes procedimentos diagnósticos
Fonte: Florio et al. (2018) (tradução livre)

O resultado da coloração de Gram pode ser relatado por telefone ao médico logo após as culturas se tornarem positivas e influenciam positivamente na seleção de uma terapia antimicrobiana eficaz (Florio et al., 2018). Os resultados obtidos através da inoculação direta no equipamento do MALDI-TOF devem ser considerados resultados preliminares e devem ser confirmados pela cultura monomicrobial (Florio et al., 2018).

Campion e Scully (2018) apontam como um dos pilares do PSA o descalonamento de antibióticos. O descalonamento caracteriza-se pela adequação da terapia empírica de acordo com o perfil do microrganismo isolado. Esta prática favorece o redirecionamento da terapia do paciente, reduzindo, quando necessário, o espectro de ação do antimicrobiano prescrito e, conseqüentemente, os custos com o tratamento (Oliveira e Oliveira de Paula (2012). O diagnóstico parcial obtido pela coloração de Gram e o final, obtido por ferramentas de diagnóstico, fortalecem a capacidade dos provedores de saúde de descalonar antibióticos.

A subseção a seguir explora brevemente os principais métodos utilizados para diagnóstico de infecções.

2.3.1

Métodos de diagnóstico de infecções

O método padrão de identificação de bactérias e fungos é baseado em análises fenotípicas convencionais que identificam as características específicas do organismo como os padrões de cultura e crescimento, coloração de Gram, atividade metabólica, além de características morfológicas e reações bioquímicas (Van Veen et al., 2010; Pliakos et al., 2018). Em paralelo ao avanço de métodos convencionais, avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento e implementação de plataformas de análises mais rápidas, precisas e complexas (Motro et al., 2018).

Moran-Gilad (2019) traçou o panorama atual de diferentes e avançadas tecnologias de diagnóstico disponíveis. O autor divide as tecnologias entre abordagens baseadas em cultura e independentes de cultura. A Tabela 3 resume as tecnologias apresentadas pelo autor.

Enquanto a abordagem independente de cultura é aplicada no campo da virologia, os métodos diagnósticos baseados em cultura são aplicáveis principalmente a patógenos bacterianos e fúngicos, onde uma ou mais fases da cultura estão envolvidas em produzir crescimento do microrganismo suspeito de uma amostra clínica ou não clínica (Moran-Gilad, 2019). Posteriormente, os isolados em crescimento são caracterizados quanto à taxonomia, à susceptibilidade a antimicrobianos e outras características (Moran-Gilad, 2019).

Tabela 3 – Abordagens e tecnologias de diagnóstico avançado

Tecnologia/Abordagem	Baseado em hemocultura	Independente de hemocultura
Microbiologia fenotípica convencional (padrão)	Identificação de organismos / TSA	NA
Microbiologia molecular		
PCR	Detecção por sequenciamento de gene específico para caracterização de organismos em cultura (por exemplo, determinante de resistência ou virulência).	Detecção de genes específicos, para presença de organismo (ou característica como presença de gene específico).
PCR-Multiplex	Detecção de genes específicos para caracterização de organismos cultivados (e. g. determinante de resistência ou virulência).	Testes sindrômicos para uma variedade de patógenos potenciais por tipo de amostra.
Proteômica		
MALDI-TOF MS	Identificação do organismo cultivado; mais recente, potencial para detecção de resistência ou tipagem.	Aplicação de MALDI-TOF-MS diretamente em amostras são ainda experimentais
Molecular		
Métodos de tipagem padrão	PFGE, SLST, MLST, MLVA	NA
Genômica/ Metagenômica		
Sequenciamento completo do genoma	ID/TSA, mapeamento de resistoma e viruloma, tipagem por SNPs ou cgMLST	NA
Microbiômica	NA	Análise populacional microbiana.
Metagenômica do genoma inteiro	NA	Análise populacional microbiana, caracterização funcional, extração de conjuntos genômicos completos, predição fenotípica

ID: identificação; TSA: teste de suscetibilidade antimicrobiana; cgMLST: *Core Genome Multilocus Sequence Typing*; MALDI-TOF MS: *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*; NA: não aplicável; PFGE: *pulsed field gel electrophoresis*; MLST: *multilocus sequence typing*; MLVA: *multilocus variable number tandem repeat analysis*; SLST: *singlelocus sequence typing*; SNP: *single nucleotide polymorphism*.

Fonte: Moran-Gilad (2019) (Tradução Livre)

Algumas das principais abordagens utilizadas para a identificar e testar a susceptibilidade a antimicrobiano são descritas a seguir, de acordo com Moran-Gilad (2019).

Caracterização por técnicas convencionais: a identificação completa por métodos convencionais demora cerca de 18 horas após a cultura isolada. Como o TSA é conduzido em paralelo, o fenótipo de resistência pode ajudar a interpretar os resultados da identificação (Carbonnelle et al., 2011). Esta abordagem requer cultura isolada das bactérias e a identificação é realizada, no melhor dos casos, 48h depois de receber a amostra clínica (Tziolos e Giamarellos-Bourboulis, 2016; Carbonnelle et al., 2011).

Ensaio molecular direcionado a genes específicos: os métodos moleculares baseados em PCR (*polymerase chain reaction* - reação em cadeia pela polimerase) realizam a identificação de microrganismos através da replicação do DNA bacteriano em culturas positivas (Peters et al., 2004). Para detectar rapidamente múltiplos microrganismos simultaneamente, é necessária a replicação simultânea de mais de um *locus* - metodologia referida como PCR multiplex (Chamberlain et al., 1988). Os métodos moleculares podem aumentar o rendimento diagnóstico em comparação com os testes baseados em cultura e podem fornecer informações preciosas, no entanto, os resultados sobre a resistência aos antibióticos são limitados (Florio et al., 2018).

Proteômica (MALDI-TOF MS): a tecnologia proteômica MALDI-TOF MS é uma técnica altamente precisa que permite a identificação e/ou quantificação de polipeptídeos e outros compostos, medindo sua relação massa/carga (m/z) e intensidade de pico correspondente (Florio et al., 2018). Para identificar o microrganismo, os espectros de massa do agente desconhecidos são comparados com bibliotecas de referência coletadas em um banco de dados (Angeletti, 2017). Em comparação com a identificação convencional fenotípica ou PCR, o MALDI-TOF MS mostra um tempo de resposta rápido, baixos requisitos de volume de amostra e modestos custos de reagentes (Cherkaoui et al., 2010), além do potencial para reduzir o tempo de permanência na UTI e os custos hospitalares totais (Dixon et al., 2015).

Florio et al. (2018) enfatiza que o método ideal para o diagnóstico de ICS deve identificar e testar a susceptibilidade antimicrobiana, a fim de selecionar uma terapia antimicrobiana efetiva.

Diante o contexto apresentado nesta subseção, os métodos de identificação convencionais e o MALDI-TOF foram selecionados como as melhores opções para integrar o método aplicado neste estudo devido à eficácia em identificação e em testes de susceptibilidade antimicrobiana.

2.3.2 Rede de diagnóstico de infecções

No contexto da medicina laboratorial, houve grandes avanços no repertório de biomarcadores e investigações disponíveis, bem como a tecnologia para auxiliar a entrega, como, por exemplo: automação, biosensores e nanotecnologia (Price e Jhon, 2014). A organização de laboratórios de microbiologia clínica pode seguir a tendência para o desenvolvimento de grandes laboratórios centralizados, com transporte de amostras mais organizado e eficiente para esses laboratórios e comunicação de resultados por computador, graças ao avanço da automação (Raoult e Fournier, 2004).

Raoult e Fournier (2004) apontam como vantagens de centralizar laboratórios de microbiologia a redução de custos, a melhoria nos testes que são realizados com pouca frequência, o aumento na capacidade de teste, métodos padronizados de teste e a capacidade de realização de testes durante a noite e nos finais de semana. Como desvantagens da centralização de clínicas microbiológicas, Raoult e Fournier (2004) pautam uma pobre comunicação entre os médicos, problemas com tempo de transporte de amostras, tempo para elaboração de relatórios personalizados e comprometimento de vigilância do controle de infecção.

Price e Jhon (2014) relacionam que a automação potencializa a produtividade laboratorial, mas, aumenta o risco do tempo de fase pré-analítica à medida que as amostras são transportadas para distâncias maiores até uma instalação centralizada. Delvin (2006) projetou que os avanços tecnológicos proporcionariam um *follow-up* em tempo real no que tange informações de medicina laboratorial relacionada ao paciente e assim assegurariam um acompanhamento holístico. Em um novo posicionamento, Delvin (2017) assume que a integração ainda é incipiente e que um dos maiores desafios para o avanço é a capacidade de integrar os dados em um banco de dados amigável ao usuário, acessível a médicos e técnicos de laboratórios.

Van Belkun et al. (2018) ratifica que todos os esforços em rápida testagem de suscetibilidade antimicrobiana são inúteis se fatores pré-analíticos, incluindo transporte de amostras, forem negligenciados. Dessa forma, destaca-se que a organização sistematizada do sistema de transporte de amostras laboratoriais é crucial para o funcionamento eficiente de redes laboratoriais centralizadas, assim como a importância do desenvolvimento das tecnologias de integração de dados em uma interface de fácil interação para os usuários.

3

Modelo de localização de métodos de análise microbiológica

Neste capítulo, será apresentada a metodologia proposta para dispor uma rede de diagnóstico microbiológico. A Seção 3.1 explora os conceitos metodológicos enquanto a Seção 3.2 caracteriza o trabalho, seguida pela formulação matemática (Seção 3.3) e pela validação do modelo (Seção 3.4).

3.1

Metodologia e Método

Esta seção detalha, com base nos conceitos de Silva e Menezes (2001), a elaboração metodológica deste trabalho.

3.1.1

Caracterização e delineamento da pesquisa

A natureza dessa pesquisa é aplicada, pois objetiva gerar conhecimento prático para um problema direcionado. A forma de abordagem é quantitativa pois traduz em números informações a fim de analisá-las. É uma pesquisa de ponto de vista exploratório, pois assume forma de pesquisa bibliográfica e de aplicação em um caso.

Do ponto de vista de procedimentos técnicos, é uma pesquisa bibliográfica, pois houve etapa de buscas na literatura e experimental, já que foram realizados experimentos computacionais cujos efeitos foram observados.

3.1.2

Etapas de concepção do estudo

As etapas de concepção desta dissertação foram:

- Definição do problema, elaboração e apresentação do projeto de dissertação;
- Revisão da literatura acerca de problemas de localização; infecções bacterianas e métodos de diagnóstico microbiológico;

- Desenvolvimento do modelo matemático para o problema de rede de diagnóstico microbiológico;
- Coleta e tratamento de dados;
- Implementação e validação do modelo no software AIMMS versão 3.14;
- Resolução do modelo com os dados de demanda de São Paulo;
- Análise, conclusão e elaboração de propostas de trabalhos futuros.

3.2

Caracterização do problema

O problema de localização de rede abordado nessa pesquisa compreende o objetivo de localização de instalações capacitado. O modelo foi adaptado de forma a considerar e penalizar altos tempos logísticos, como o tempo de espera por transporte da amostra após ser coletada do paciente, que depende do número de viagens realizadas por dia, e o tempo de transporte até o centro diagnóstico.

Neste trabalho, em face a necessidade de impedir o crescimento da resistência microbiana, a principal contribuição do modelo será na redução do tempo global de diagnóstico, considerando que, quanto mais breve é reconhecido o agente causador da infecção, mais rápido pode-se efetivar um tratamento direcionado por antimicrobianos.

A formulação matemática do modelo proposto é de programação inteira, sendo adaptados e integrados conforme apresentado por Berg (2013), as modelagens de instalações sem capacidade e p-mediana, onde restringe-se a capacidade dos equipamentos (p-mediana) e adiciona-se parcelas de custos à função objetivo (instalações sem capacidade).

3.3

Formulação matemática

Para a resolução do problema de rede de diagnóstico microbiológicos, é proposto um modelo de programação matemática inteira, baseado modelo de localização de instalações capacitado, no qual não há um número máximo de instalações a serem localizadas, mas onde são adicionadas parcelas de custos na função objetivo de forma a evitar um número desnecessário de instalações

O modelo apresentado neste trabalho considera o benefício financeiro decorrente da realização de um exame diagnóstico por determinado equipamento. Esse benefício decresce linearmente com a soma dos tempos logísticos envolvidos no diagnóstico.

A Figura 3 mostra a linha do tempo das etapas dedicadas ao processo de diagnóstico microbiológico elaborada conforme as atividades identificadas na revisão da literatura apresenta em seções anteriores. A formulação matemática propõe minimizar o tempo de espera por transporte, tempo de transporte até o laboratório e o tempo de análise laboratorial. Os tempos de positividade de amostras e de subcultura não foram incluídos no modelo matemático pois são comuns às tecnologias elegíveis pelo modelo.

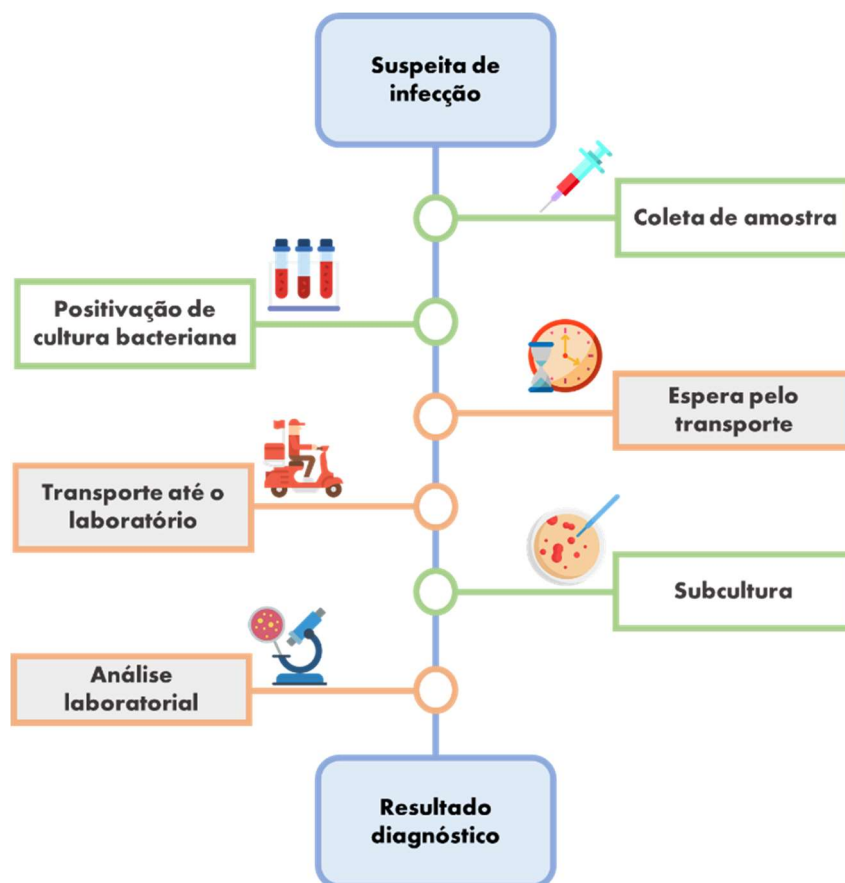


Figura 3 - Linha do tempo de etapas do processo centralizado de diagnóstico de hemoculturas considerando transporte de amostras no sistema.

Fonte: Elaboração própria (2019).

Este problema considera que todos os pontos onde são coletadas amostras dos pacientes com suspeita de infecção possuem um sistema automatizado de positividade de cultura. Neste dispositivo são armazenadas as amostras até que seja detectada a presença de microrganismos, através do crescimento. Após a positividade, as amostras aguardam a próxima viagem de retirada do material para traslado até o laboratório central para que seja realizada a análise de identificação do patógeno. A formulação matemática busca minimizar os tempos das atividades em caixas laranja apresentadas na Figura 3.

O pressuposto se estabelece, pois o transporte do material antes da positivação exigiria um tempo máximo de espera de 2 horas, enquanto a cultura bacteriana pode aguardar até 24h para ser inoculada desde que devidamente armazenada. Além disso, considera-se que os laboratórios funcionam 24 horas por dia, durante 7 dias por semana.

O valor do benefício econômico tratado nesta pesquisa compreende os custos de tratamento medicamentoso. Destaca-se que existem outros custos associados ao diagnóstico rápido, como a redução do tempo de permanência, além da redução de mortalidade da população infectada, que possui valor de difícil mensuração econômica.

A notação matemática utilizada para os conjuntos e parâmetros é detalhada a seguir:

Índices:

- i – origem
- j – destino
- e – tecnologia de diagnóstico microbiológico
- h – número de viagens por dia

Parâmetros:

- β – taxa de pacientes com culturas positivadas por infecção bacteriana
- d_i – demanda diária no ponto i, em unidades, multiplicada pela taxa de pacientes infectados (β)
- c_e – capacidade diária da tecnologia e, em unidades
- x_e – custo de instalação de e, em reais
- r_e – custo por exame em e, em reais
- z_e – custo de manutenção anual de e, em reais
- ct – custo de transporte por quilômetro rodado, em reais
- k_{ij} – tempo de transporte entre i e j, em horas
- m – tempo máximo de espera por resultados, em horas
- v_e – tempo de diagnóstico pela tecnologia e, em horas
- f_h – tempo de espera por número de viagens h, em horas
- n_{ij} – distância entre os pontos i e j, em quilômetros
- g_h – quantidade de viagens diárias
- t_e – performance em identificação da tecnologia e
- q – benefício de executar o exame pela tecnologia e, em reais
- α – média de exames, em unidades, realizados em internação por infecção
- dy – número de dias no ano

O tempo em horas adicionais de espera por viagens (f_h) é calculado da seguinte forma:

$$f_h = \frac{24}{h + 1}$$

Sendo f_h o tempo de espera adicional média (em horas) que as amostras infectadas aguardariam pelo transporte até o ponto diagnóstico, onde h é o número de viagens realizadas por dia. O tempo encontrado pelo cálculo de f_h representa o tempo de espera média entre voagens, de forma que, para $h = 0$, a formulação é inválida.

Por exemplo, considerando 5 viagens diárias, o tempo entre coletas seria de 4 horas, dessa forma, ainda que a amostra seja positivada no momento seguinte após uma viagem, o tempo estimado de espera até a próxima viagem é de 4 horas. A Figura 4 mostra graficamente os intervalos entre coletas calculados conforme estabelecido neste trabalho. Os exemplos da Figura 4 mostram que, para 5 coletas por dia, o tempo médio entre os trechos é de 4 horas enquanto, para 2 coletas, o tempo aproximado é de 8 horas de espera entre viagens.

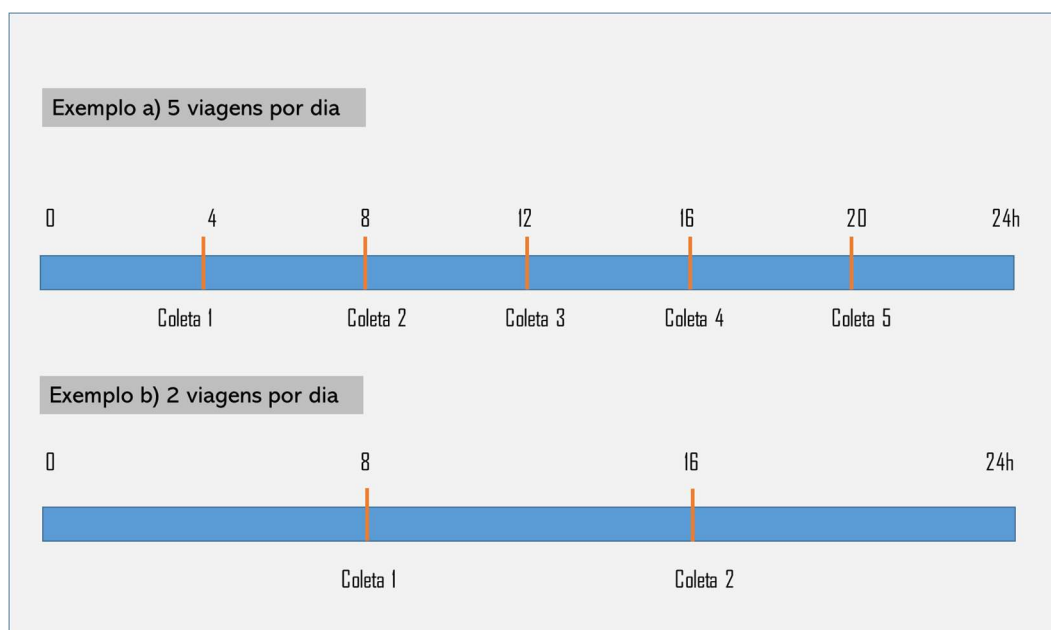


Figura 4 - Exemplos de tempo de espera entre viagens
Fonte: Elaboração própria (2019)

Para o cálculo da demanda diária (d_i) de análises laboratoriais realizadas pelas tecnologias instaladas, multiplicou-se a demanda total de testes solicitados pela taxa de pacientes realmente infectados e identificados após a etapa inicial do processo diagnóstico – posituação de culturas. Ressalta-se que apenas as amostras com confirmação de infecção são transportadas até o laboratório. Além

disso, conforme apresentado a seguir, o benefício econômico incidirá apenas sobre os pacientes com infecção confirmada.

O parâmetro de performance de identificação da tecnologia (t_e) representa, percentualmente, o quanto cada método diagnóstico identifica corretamente o agente infeccioso. O parâmetro de benefício (q) é o custo com medicamentos, dispendido em um tratamento descalonado, onde o antibiótico de amplo espectro é iniciado empiricamente logo após a coleta de amostras e ajustado logo após o diagnóstico microbiológico, sendo direcionado ao agente infeccioso, caso o paciente não apresente melhora. Este parâmetro foi utilizado de forma que, quanto mais rápido é realizado o direcionamento, maior é a redução de custos com tratamento. Este parâmetro foi selecionado para representar a economia em função do tempo diagnóstico.

A média de exames por internação (α) representa a quantidade média diária de exames solicitados e realizados em internações causada por infecções para monitoramento e controle da doença.

A seguir, está detalhada a notação utilizada para as variáveis:

Variáveis:

Y_{ej} – decisão de instalar a tecnologia e no ponto j .

S_{ijh} – decisão de atender a demanda de i em j por h viagens.

$$W_{eijh} = Y_{ej} S_{ijh}.$$

A variável de decisão determinada para instalar a tecnologia no ponto onde deve-se estabelecer um laboratório central (Y_{ej}) é uma variável binária, onde a decisão 0 representa não instalar, enquanto a decisão 1 representa a decisão de instalar a tecnologia e no ponto geográfico j . A variável S_{ijh} é igualmente binária e estabelece os arcos de atendimento entre o local de posituação de amostras i até o j . Neste arco de atendimento são realizadas h viagens. A decisão 1 estabelece o arco. A variável W_{eijh} representa a multiplicação das duas variáveis apresentadas.

O modelo tem o objetivo de maximizar os benefícios financeiros decorrentes da obtenção de um diagnóstico preciso e veloz e minimizar custos fixos e custos variáveis de funcionamento da rede representados por parcelas de custo de instalação, de manutenção, de diagnóstico e os custos de transporte.

A seguir, está representada a formulação matemática proposta nesse trabalho.

Função Objetivo:

$$\max Z = B_{eqp} - C_{inst} - C_{diag} - C_{man} - C_{transp} \quad (21)$$

Onde:

$$B_{eqp} = \sum_e \sum_i \sum_j \sum_h \frac{q t_e d_i W_{eih} dy}{m \alpha} (m - v_e - k_{ij} - f_h) \quad (a)$$

$$C_{inst} = \sum_e \sum_j x_e Y_{ej} \quad (b)$$

$$C_{diag} = \sum_e \sum_i \sum_j \sum_h r_e d_i dy W_{eih} \quad (c)$$

$$C_{man} = \sum_e \sum_j z_e Y_{ej} \quad (d)$$

$$C_{transp} = \sum_i \sum_j ct n_{ij} g_h S_{ijh} dy \quad (e)$$

A Função Objetivo (FO) em (21) minimiza os custos de funcionamento da rede de diagnósticos. A primeira parcela da FO (B_{eqp}) tem o objetivo de maximizar o benefício anual associado ao diagnóstico microbiológico. O benefício financeiro proporcionado por cada tecnologia é inversamente proporcional ao tempo total de espera por resultado.

Também foram considerados no modelo os custos de instalação (C_{inst}), custo anual de diagnóstico (C_{diag}), custo anual de manutenção (C_{man}) e custo anual de transporte entre os pontos de origem e destino (C_{transp}). A parcela de custo C_{transp} é calculada através da multiplicação do custo por quilômetro (ct) percorrido pela distância entre os arcos de atendimento (n_{ij}), a quantidade de viagens realizadas no arco (g_h) e a quantidade de dias no ano (dy), já que a FO considera o custo anual.

O cálculo do benefício econômico (B_{eqp}) se dá através de uma função linear composta pelos custos do tratamento medicamentoso descalonado (q), a performance da tecnologia (t_e), a quantidade de exames a serem realizados pela tecnologia (d_i) e a quantidade de dias no ano. Para garantir que o benefício exista, multiplicou-se também pela variável W_{eih} , garantindo que só exista benefício econômico decorrentes dos exames transportados do local i até o laboratório j realizado pela tecnologia e instalada.

A quantidade de exames a serem realizados pela tecnologia (d_i) é dividida pelo número médio de exames realizados por internação por infecção (α), já que o benefício acontece para uma única internação/tratamento medicamentoso. Por fim, o decréscimo do benefício é representado pela diferença entre o tempo total estabelecido como eficiente para o diagnóstico (m) e os tempos de e espera por

transporte (f_h), deslocamento no arco (k_{ij}) e execução do exame pela tecnologia e (v_e) divididos pelo tempo máximo de espera (m).

A FO está sujeita às seguintes restrições:

Restrições:

$$\sum_i \sum_h d_i S_{ijh} \leq \sum_e c_e Y_{ej} \quad \forall_j \quad (22)$$

$$\sum_h f_h S_{ijh} + \sum_h k_{ij} S_{ijh} + v_e Y_{ej} \leq m \quad \forall_i \forall_j \forall_e \quad (23)$$

$$\sum_e Y_{ej} \leq 1 \quad \forall_j \quad (24)$$

$$\sum_j \sum_h S_{ijh} = 1 \quad \forall_i \quad (25)$$

$$W_{eijh} \leq S_{ijh} \quad \forall_i \forall_j \forall_e \forall_h \quad (26)$$

$$W_{eijh} \leq Y_{ej} \quad \forall_i \forall_j \forall_e \forall_h \quad (27)$$

$$W_{eijh} \geq S_{ijh} + Y_{ej} - 1 \quad \forall_i \forall_j \forall_e \forall_h \quad (28)$$

$$Y_{ej} \in \{0,1\} \quad (29)$$

$$S_{ij} \in \{0,1\} \quad (30)$$

$$W_{eijh} \in \{0,1\} \quad (31)$$

A restrição (22) garante que as capacidades das tecnologias instaladas atendam integralmente a demanda da rede. A restrição (23) estabelece um tempo máximo de espera para que os resultados de exames microbiológicos sejam eficazes de forma que o tempo de espera por transporte ($\sum_h f_h S_{ijh}$) somado ao tempo de transporte no arco ($\sum_h k_{ij} S_{ijh}$) e ao tempo de execução do exame ($v_e Y_{ej}$) não ultrapassem o tempo máximo estabelecido (m). O tempo máximo de espera foi extraído da literatura, conforme apresentado na Seção 4.2.

A formulação matemática considera que, após o tempo máximo estabelecido como eficiente para obtenção de resultados, o benefício econômico é zero. Tal pressuposto se dá devido ao resultado após o tempo determinado não proporcionar ganhos econômicos ao sistema provedor de saúde. Ou seja, os custos, após esse tempo, são iguais ou maiores ao encontrado na literatura.

A restrição (24) assegura que apenas uma tecnologia seja instalada em cada local. A restrição (25) garante que cada ponto de demanda seja atendido por apenas uma instalação diagnóstica.

O modelo é não linear, devido à presença da variável W_{eijh} , que simboliza a multiplicação de duas variáveis ($W_{eijh} = Y_{ej} S_{ijh}$) na função objetivo, contudo, foi

linearizado pela introdução do conjunto de restrições (26), (27) e (28). Estas restrições garantem que a variável W_{eih} seja igual a 1 (um) se e somente se houver instalação laboratorial em j ($Y_{ej} = 1$) e se o arco de abastecimento existir ($S_{ijh} = 1$). Por fim, as equações (29), (30) e (31) estabelecem o domínio das variáveis.

3.4

Validação do modelo

Para validar o modelo foram realizados testes com 5 pontos elegíveis para instalação de tecnologias. Foram efetuadas variações na capacidade dos equipamentos, custo de transporte e na taxa de performance de identificação por equipamento. Os dados utilizados na validação foram coletados conforme a metodologia apresentada na Seção 4.2 a seguir. Os testes foram realizados no software AIMMS versão 3.14.

Na Tabela 4 estão as demandas diárias dos pontos de origem das amostras infectadas. Todos os pontos de demanda são elegíveis para receber uma instalação.

Tabela 4 - Demanda de i	
Origem	Demanda
A - Grande ABC	14
B - Três Colinas	7
C - Polo Cuesta	5
D - Central do DRS II	2
E - Horizonte Verde	3

Fonte: Elaboração própria (2019)

A Tabela 5 dispõe a matriz origem-destino (matriz O/D), em quilômetros, entre os pontos geográficos escolhidos aleatoriamente para a validação. Destaca-se que, mesmo entre pontos correspondentes, foi considerada a distância mínima de 20 quilômetros como aproximação do problema real, pois os pontos são centroides, portanto há um deslocamento entre os pontos de coleta real de amostras.

Tabela 5 - Matriz O/D utilizada para testes					
Origem/Destino	A	B	C	D	E
A	20,0	424,0	252,8	535,0	361,9
B	424,2	20,0	325,5	375,5	110,3
C	253,4	323,2	20,0	284,8	254,7
D	535,0	375,5	285,5	20,0	310,5
E	357,7	109,9	255,7	308,9	20,0

Fonte: Elaboração própria (2019)

Na Figura 5, estão representadas graficamente a redes formadas após os 5 testes realizados.

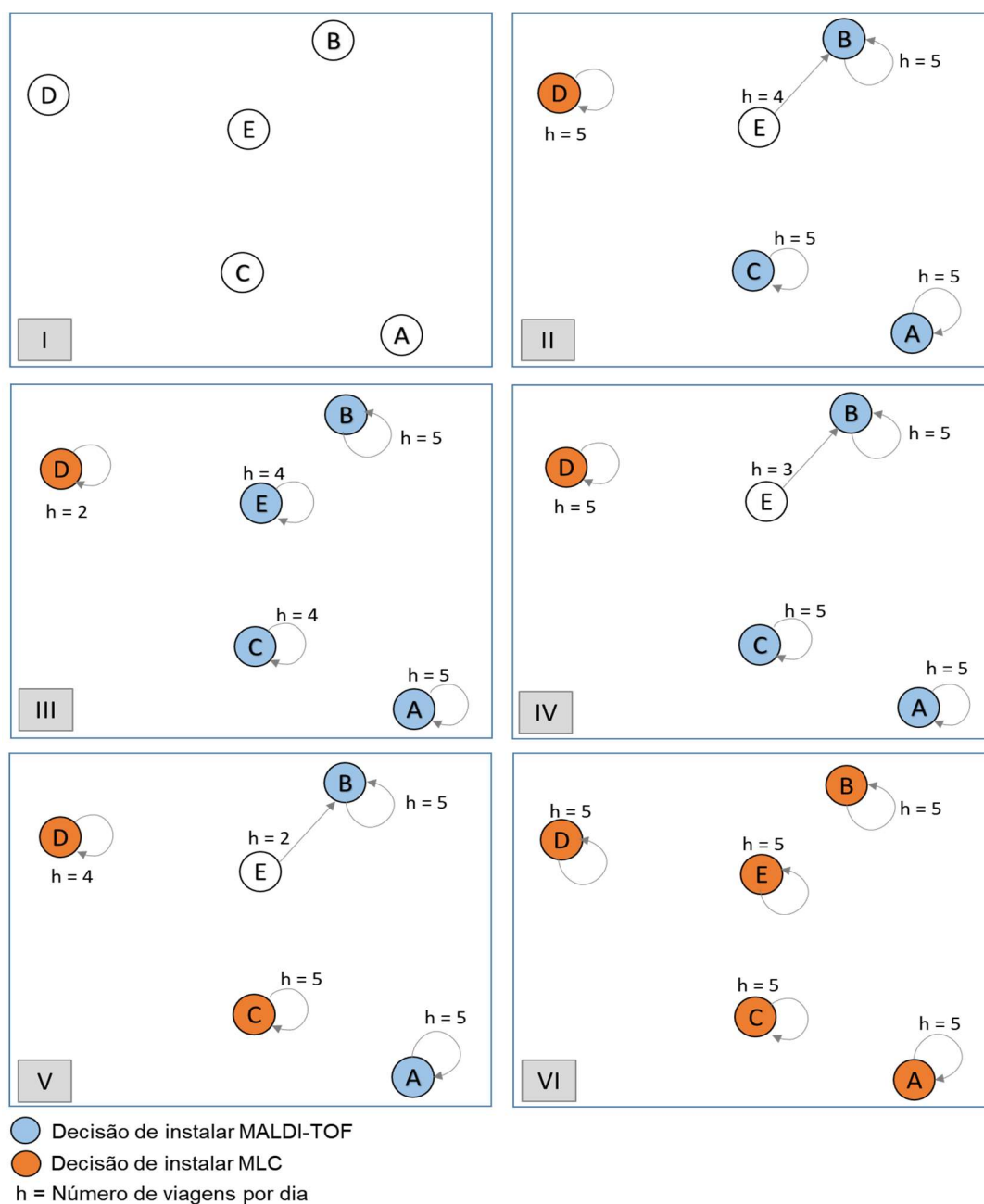


Figura 5 - Resultados dos testes de validação. I. Pontos elegíveis; II. Rede formada com o Teste 1 – caso base; III. Teste 2 – alto custo de transporte; IV. Teste 3 – inversão da taxa performance por tecnologia; V. Teste 4 – redução em ambas taxas de performance; VI. Teste 5 – alta taxa de performance para o CLM.

Na imagem I da Figura 5 apresenta-se o grafo dos pontos geográficos elegíveis de instalação cuja demanda está representada na Tabela 4 e cujas distancias estão disponíveis na Tabela 5.

A grafo exposto na imagem II da Figura 5 apresenta o resultado da validação com os dados reais. A resolução ótima sugere que, para atender as demandas diárias da rede, o equipamento MALDI-TOF deve ser instalado nos pontos A, B e C. Além disso, entre os pontos iguais de instalação e coleta, devem ser realizadas

5 viagens por dia para coletar as amostras. Reitera-se que há, ainda que mínimo, um custo de transporte entre pontos iguais de origem e destino, nesse caso, o benefício financeiro do exame realizado rapidamente supera os custos de transporte. Para a origem D instalou-se um laboratório com MLC. Para a origem E e destino B, 5 viagens diárias. Ao ponto D, apesar da demanda ser maior que o ponto E, não foi atribuído arco de atendimento, provavelmente por conta da distância entre os outros laboratórios estabelecidos.

A imagem III da Figura 5 apresenta o resultado da validação para um custo de transporte cinco vezes maior do que o original. Nesse cenário, o modelo sugere a instalação de métodos de análise laboratorial em todos os pontos. Infere-se que a decisão ocorreu pois os custos fixos de instalação e manutenção da tecnologia são mais vantajosos que os custos de transportar amostras para outro ponto. A quantidade de viagens também foi reduzida devido ao alto custo de transporte.

No terceiro teste realizado as taxas de performance de identificação foram invertidas entre as tecnologias. A imagem IV da Figura 5 retrata a decisão de instalação similar à apresentada no teste 1 exceto pelo número de viagens. Essa decisão mostra que, ainda que a performance do MLC fosse superior, os custos de instalação, execução de exames e manutenção do MALDI-TOF justificam sua instalação. O menor desempenho atribuído ao MALDI-TOF impactou no número de viagens e consequentemente no tempo de diagnóstico.

A imagem V da Figura 5 retrata o resultado do teste considerando a redução de 50% na performance de identificação de ambas tecnologias. Ao reduzir o desempenho dos equipamentos, a “força” da decisão de instalação do MALDI-TOF também reduz, formando uma rede com dois MLCs. No quinto e último teste de validação a performance do MLC foi considerada 100% contra 50% para o equipamento MALDI-TOF. Nesse cenário foram instalados MLCs em todos pontos elegíveis, mostrando assim a importância da performance em identificação do equipamento.

4

Aplicação do modelo para o estado de São Paulo

O modelo apresentado previamente foi implementado e utilizado para criar uma rede conceitual para o estado de São Paulo. A Seção 4.1 deste capítulo relata informações sobre a estrutura administrativa de saúde no Estado de São Paulo. Na Seção 4.2 estão expostas as etapas de coleta de dados referentes aos métodos diagnósticos, tempos e dados referentes ao Estado de São Paulo. A Seção 4.3 expõe os resultados e discussões e a seção 4.4 apresenta uma análise de sensibilidade do modelo.

4.1

Estado de São Paulo e Regiões de Saúde

O Estado de São Paulo é o estado que acomoda maior número de habitantes no Brasil. Segundo estimativas do IBGE (2019), a população desta unidade federativa era de 45.538.936 habitantes, em 2018, correspondentes a 22,1% da população nacional. À proporção da grande população, o estado realizou um grande volume de exames microbiológicos. Em 2016 foram realizados mais de 700 mil exames em São Paulo, no Sistema Único de Saúde (AIH-SUS).

A fim de descentralizar a administração em saúde do estado, foram criadas em 2007 as Regiões de Atenção à Saúde (RAS) (Figura 6) que são uma divisão administrativa de atenção à saúde, implantadas com o Plano Diretor de Regionalização segundo o Pacto pela Saúde. As Regiões foram definidas a partir de recortes territoriais inseridos em um espaço geográfico contínuo, identificadas pelos gestores municipais e estadual a partir de critérios como identidade cultural, perfil socioeconômico e epidemiológico, redes de comunicação e de infraestrutura de transportes (Governo do Estado de São Paulo, 2019; COSEMS/SP, 2018).

Além dessa divisão administrativa há também dois outros agrupamentos administrativos em saúde, a saber que são as Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS), apresentadas na Figura 6.

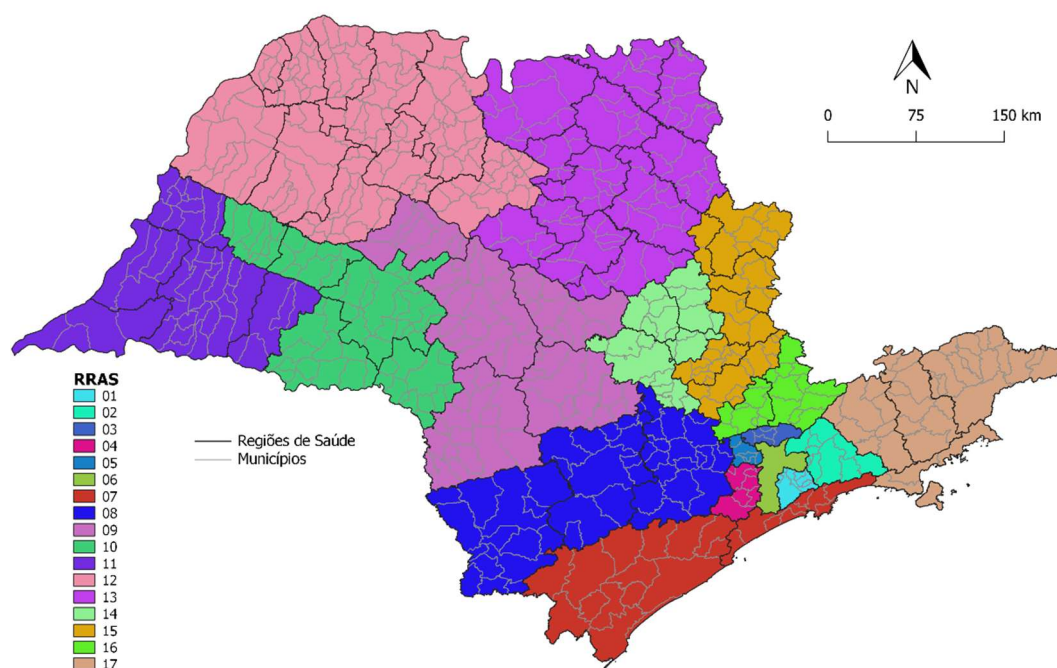


Figura 6 - Mapa dos diferentes níveis das redes de atenção à saúde do Estado de São Paulo.
Fonte: Elaboração própria (2019)

4.2

Coleta e tratamento de dados

Foram extraídos dados de demanda de procedimentos microbiológicos do Sistema de Informações Hospitalares (SIHSUS), disponível no site do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Os dados foram limitados aos procedimentos realizados no estado de São Paulo, no ano de 2016, e foram filtrados do registro de procedimentos da Autorização de Internação Hospitalar - Serviços Profissionais (AIH-SP).

O agrupamento de procedimentos utilizado foi:

- Grupo: 02 – Procedimentos com finalidade diagnóstica
- Subgrupo: 02 – Diagnóstico em laboratório clínico
- Forma de Organização: 08 – Exames microbiológicos

O agrupamento supracitado detém 24 códigos de procedimentos (ANEXO I). A busca na tabela AIH-SP retornou o volume de 787.742 procedimentos realizados para os filtros estabelecidos. A demanda foi agrupada pelas Regiões de Saúde do Estado de São Paulo, divididas geograficamente conforme a Figura 6.

Para a elaboração de mapas, dada a indisponibilidade de arquivos geocodificados vetoriais (.shp) das Regiões de Saúde e das Redes Regionais de

Atenção à Saúde, foi realizada a sua construção manual a partir da mesclagem das feições dos respectivos municípios que os compõem, de acordo com a Deliberação CIB – 36, de 21 de setembro de 2011, e com o “Termo de Referência para a estruturação de Redes Regionais de Atenção à Saúde no Estado de São Paulo” (2011). Utilizou-se as malhas cartográficas dos municípios do Brasil, do ano de 2018, do IBGE (<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html>, acessado em 06/02/2019), criando-se um banco de dados geográfico no software gratuito e de código aberto QGIS v. 3.6, com o qual também se construiu mapas temáticos finais. Os arquivos construídos estão disponíveis em livre acesso através do link: <<http://tiny.cc/redesdesaude>>.

Os centroides das 63 Regiões de Saúde de São Paulo foram escolhidos como pontos geográficos elegíveis de instalação das tecnologias diagnósticas. Para calcular o tempo de viagem e a distância entre os pontos geográficos foi utilizada a ferramenta *Distance Matrix API* do Google e os dados foram extraídos da API com auxílio do pacote *gmapsdistance* através do software R versão 3.3.

O custo de transporte foi estimado a partir da tabela de custos do aplicativo de transportes UBER. Neste estudo, assume-se que o valor de transporte da ferramenta é uma aproximação razoável em face aos custos que uma rede logística enfrentaria ao contratar serviços de transporte.

A Tabela 6 relaciona parâmetros utilizados no modelo às referências de onde foram extraídos dados para a aplicação do método.

Segundo Lee et al. (2007), devem ser realizados, em média, 3 testes diagnósticos a cada internação por infecção na corrente sanguínea. Pliakos et al. (2017) utiliza esse parâmetro para o cálculo de custo-efetividade. Dhiaman et al. (2011) revisa custos de aquisição do MALDI-TOF.

O custo médio por amostra foi calculado por Tran et al. (2015) como sendo a quantidade economizada pelo laboratório ao converter as tecnologias, e estimado a partir da observação comparativa de custos entre métodos microbiológicos convencionais. O cálculo incluiu custos de reagentes, salário dos tecnólogos e manutenção do equipamento. Os custos médios foram de US\$ 3,59 por isolado para os métodos tradicionais utilizados e US\$ 0,43 para MALDI-TOF MS. Além dos custos por amostra, Tran et. al. (2015) também apontam custos de aquisição e manutenção anual.

Foi utilizada a cotação do dia 29 de maio de 2019 (U\$ 3,97) para a conversão, em reais, dos valores encontrados na literatura. O custo de instalação

do MALDI-TOF foi de R\$ 596.415 reais. Os custos de exame foram R\$ 1,71 e R\$ 14,27 para o MALDITOF e MLC, respectivamente.

Tabela 6 – Fonte de dados utilizados no modelo

Dados	Valor	Referência
Média de exames em uma internação por infecção	3 un.	Lee et al. (2007)
Custo de instalação da tecnologia	US\$ 150,000 (MALDI-TOF)	Dhiman et al. (2011)
Custo por exame	US \$ 0.43 (MALDI-TOF) US \$ 3.59 (MLC)	Tran et al. (2015); Tran et al. (2015);
Custo anual de manutenção	10% a.a.	CADTH (2011)
Benefício de executar o exame	R\$ 4.568,16	Oliveira e Oliveira de Paula (2012)
Percentual de performance de identificação da tecnologia	92% (MALDI-TOF) 83,1% (MLC)	Van Veen et al. (2010)
Taxa de pacientes com culturas positivas	12,8%	Tudela et. al. (2010)
Capacidade diária de identificação – 24h	1536 un. (MALDI-TOF) 350 un. (MLC – aprox.)	El-Bouri et al. (2012)
Tempo de diagnóstico pela tecnologia	1,5h (MALDITOF) 6h (MLC)	Cherkaoui et al. (2010)
Tempo máximo de espera por resultados eficientes	48h	Leibovici et al (1998); Afshari et al (2012); Pardo et al. (2014)

Fonte: Elaboração própria (2019)

O tratamento empírico de antibióticos é administrado antes da obtenção de resultados de cultura e, preferencialmente, logo após a coleta de sangue. Já o tratamento direcionado é administrado após a liberação dos resultados dos testes de identificação e susceptibilidade antimicrobiana. Oliveira e Oliveira de Paula (2012) demonstram, através de um estudo de coorte realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Belo Horizonte, o valor, em reais, do tratamento empírico, direcionado e de ambos. Os valores foram corrigidos pelo IPC-A e deles foi deduzido o valor economizado pelo diagnóstico rápido. Os custos de terapia antimicrobiana por internação por *S. Aureus* foram de R\$ 3.365,48 por tratamento empírico, R\$ 1.218,67 por tratamento direcionado e, para ambos, R\$ 4.568,16 (Oliveira e Oliveira de Paula, 2012).

Como base de cálculo para a economia no tratamento de pacientes com suspeita de infecções, foi utilizado o valor atualizado do tratamento antimicrobiano descalonado (ambos tratamentos - R\$ 4.568,16), o qual é iniciado empiricamente com antibióticos de amplo espectro logo após a primeira coleta de material biológico. Após os resultados de análise da amostra, o medicamento é ajustado e direcionado para o agente infeccioso, favorecendo a redução de custos com o tratamento. Considera-se neste trabalho que esse custo medicamentoso decresce linearmente com o tempo de diagnóstico.

Tudela et al. (2008) encontrou que, dos pacientes com suspeitas de bacteremia que têm testes de identificação solicitados, em média 12,8% estão de

fato infectados. Portanto, os pacientes infectados são os que se beneficiam dos resultados dos testes.

A capacidade máxima diária de identificação do MALDI-TOF para organismos isolados é de 1536 testes/dia se funcionando em regime de 24h (El-Bouri et al., 2012). Cherkaoui et al. (2010) revisa na literatura o tempo médio de identificação microbiana por tecnologias convencionais e pelo MALDI-TOF. Leibovici et al. (1998) apresenta estatisticamente que o antibiótico administrado corretamente sobre o patógeno entre 24h e 48h está relacionado com a redução significativa da fatalidade em infecções.

Além dos dados mencionados na Tabela 6, também foi considerado como a mediana de tempo positividade de cultura para infecções monomicrobianas o intervalo de 13,7 horas, tempo encontrado por Pardo et al. (2014). O tempo de positividade de cultura foi ocultado na equação de tempo global por não depender do processo logístico ou das tecnologias elegíveis, além do fato que ambas tecnologias precisam esperar o mesmo tempo para realizar os testes.

Além do tempo de inicial de positividade de cultura, também existe o tempo de subcultura, processo no qual os microrganismos são isolados, considerado como 12 horas neste trabalho. Portanto, subtraídos do tempo máximo de espera (48 horas) os tempos de positividade de cultura e subcultura (tempos não redutíveis), restam aproximadamente 22 horas, tempo utilizado como tempo máximo para a soma dos tempos redutíveis por este trabalho.

4.3

Resultados e discussões

O modelo matemático proposto considera o decréscimo linear dos custos envolvidos no tratamento de infecções microbianas de acordo com o perfil apresentado na Figura 7. Reitera-se que, conforme apresentado nas Figuras 7 e 8, a formulação do problema considera que os benefícios econômicos são nulos após a vigésima segunda hora de espera por resultados. O pressuposto é pautado na ineficiência do tratamento após o intervalo de tempo que compreende aproximadamente 48 horas, sendo excluídos do cálculo que influenciam os benefícios os tempos não redutíveis, inerentes do processo de diagnóstico com cultura, restando as 22 horas de tempos redutíveis.

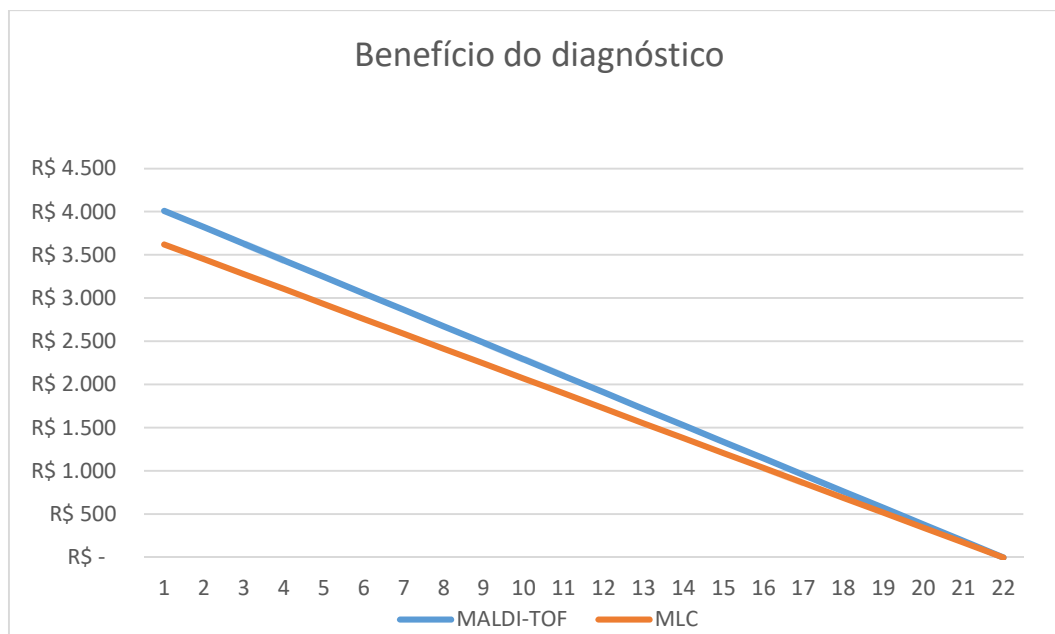


Figura 7 - Benefício econômico do diagnóstico por paciente

Fonte: Elaboração própria (2019)

A Figura 7 representa a economia decrescente em função dos tempos logísticos envolvidos no diagnóstico, onde ao atingir o tempo máximo eficaz de espera (22 horas), o benefício para ambas tecnologias é zero. As curvas são ponderadas pela taxa de identificação microbiológica de cada tecnologia. O caso apresentado na Figura 7 mostra o quanto se deixa de gastar com terapia de um caso de infecção, a cada hora de diagnóstico, por tecnologia. A interpretação desta figura é a seguinte: se fosse possível diagnosticar na primeira hora e, neste momento, administrar os medicamentos direcionados ao combate do agente infeccioso, seria possível economizar R\$ 4.012,00 por paciente infectado, caso o teste diagnóstico fosse realizado por MALDI-TOF, enquanto que a economia seria de R\$ 3.624,00 por paciente, caso o exame fosse realizado por CLM.

O gráfico apresentado na Figura 8 mostra a economia anual para a região administrativa de São Paulo, domínio que concentrou maior população e consequentemente a maior demanda de testes no ano de 2016 (12.038.175 habitantes, 258.739 mil exames).

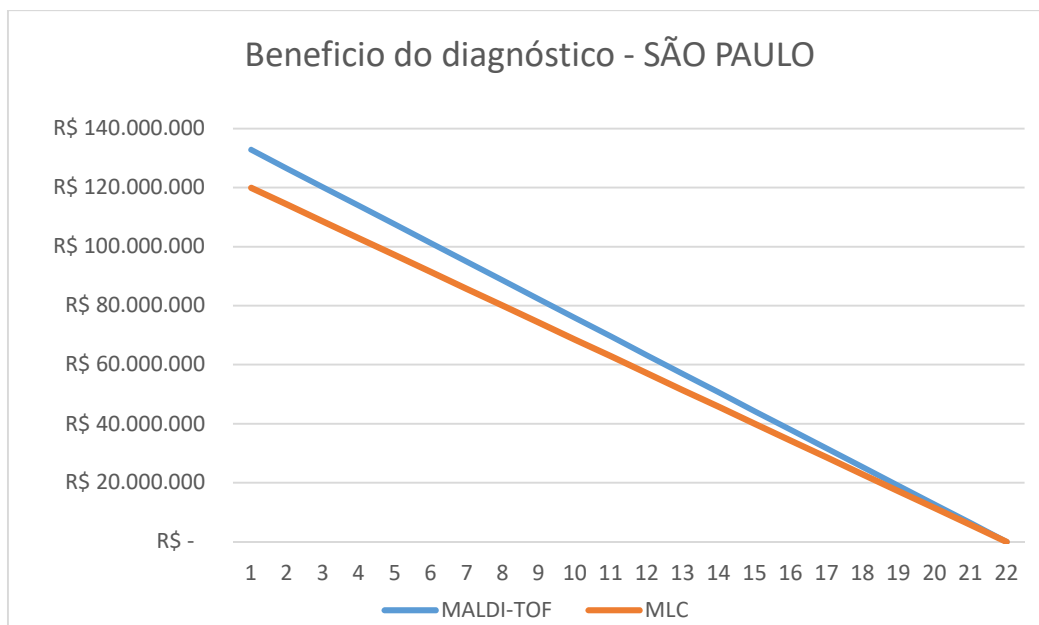


Figura 8 - Benefício econômico do diagnóstico para a RAS de São Paulo
Fonte: Elaboração própria (2019)

A Figura 8 mostra a estimativa de redução de custos medicamentosos em função do tempo de diagnóstico para a demanda total atendida. O gráfico na Figura 8 mostra que, em caso do diagnóstico de todos os testes sejam apresentados na primeira hora (desconsiderados os tempos de posituação de cultura e subcultura), a economia estimada seria de aproximadamente 132,8 milhões de reais pela tecnologia MALDI-TOF enquanto pelo método convencional seriam economizados aproximadamente 120 milhões de reais.

As estimativas foram elaboradas considerando a economia de terapia referente a taxa de 12,8% de pacientes infectados, confirmados pela primeira etapa de análise microbiológica (posituação de culturas) e que tiveram as amostras biológicas encaminhadas à segunda etapa da análise. Em 2016 o planejamento orçamentário para Saúde no estado de São Paulo estabeleceu o valor de R\$ 22,6 bilhões, sendo destinados R\$ 10,2 bilhões para a atenção médica, ambulatorial e hospitalar, no âmbito do SUS, R\$ 1,7 bilhão para a aquisição de medicamentos e o restante para outras atividades (Governo do Estado de São Paulo, 2019).

O tempo total de diagnóstico varia de acordo com o tempo de transporte entre os pontos de coleta e execução do exame, o tempo de diagnóstico por tecnologia e o tempo de espera por viagens. Cabe ao modelo matemático selecionar os pontos de instalação das tecnologias diagnósticas de forma a aumentar a economia e reduzir os custos de instalação, exame e transportes, considerando o tempo total de diagnóstico.

O modelo foi implementado no Software AIMMS 3.14 e solucionado pelo solver CPLEX 12.6. O processador utilizado foi: Intel i7-3960, 3.3 GHz / 64 Gigabyte RAM. A resolução do problema implicou em um total de 79.570 restrições e 35.848 variáveis, sendo 35.847 inteiras. Para o GAP de 0%, o tempo computacional de solução foi de 125,97 segundos, utilizando um total de 196,0 Megabytes de memória RAM.

4.4

Configuração otimizada da rede centralizada de diagnóstico

Nesta seção apresenta-se a configuração otimizada de rede centralizada de diagnóstico de infecção na corrente sanguínea na qual os órgãos governamentais tomadores de decisão poderiam embasar-se para projetar a rede. A organização espacial apresentada considera a redução de custos de instalação e funcionamento, assim como a rapidez no tratamento e, indiretamente, a melhora no desfecho de pacientes infectados.

A Figura 9 mostra a distribuição diária da demanda atendida no Estado de São Paulo em 2016 e exibe as RAS conforme descritas no Anexo II. A demanda média diária de atendimento microbiológico varia entre 0,01 e 708,8 exames entre as RAS. Reitera-se que do total de exames atendidos no estado, apenas a parcela com infecção confirmada é transportada para a etapa de identificação microbiana nos laboratórios centrais.

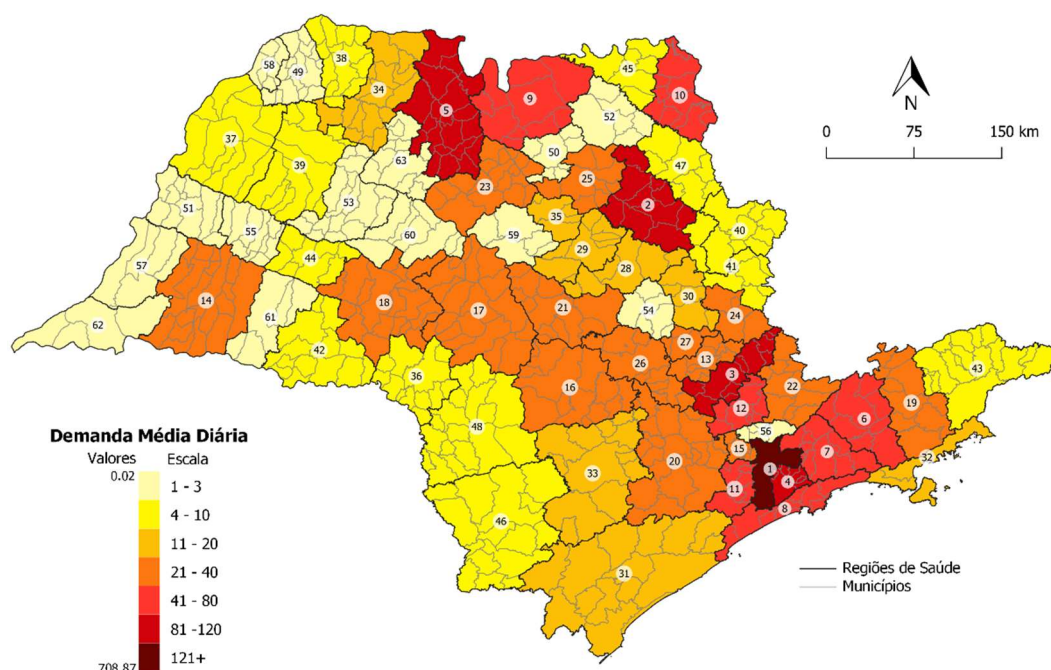


Figura 9 - Demanda média diária das Regiões Administrativas de Saúde (RAS) do Estado de São Paulo.

Fonte: Elaboração Própria (2019)

As RAS estão descritas no Anexo II conforme a nomenclatura estabelecida pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e com as demandas extraídas da AIH de acordo com o apresentado na Seção 4.2. As RAS foram classificadas por demanda e codificadas em ordem decrescente.

A Figura 10 apresenta a disposição espacial da rede ótima de identificação e susceptibilidade antimicrobiana estabelecida pela modelagem matemática para o Estado de São Paulo. Os símbolos representam, conforme legenda, onde e quais tecnologias de diagnóstico foram instaladas. Dentre os 12 laboratórios centrais definidos como capacidade ótima para o atendimento da demanda no SUS, em São Paulo, 8 atendem pela tecnologia MALDI-TOF enquanto 4 atendem pelo método laboratorial convencional. A melhor solução encontrada implica em um objetivo de R\$ 84.839.040,52 reais de benefício econômico anual.

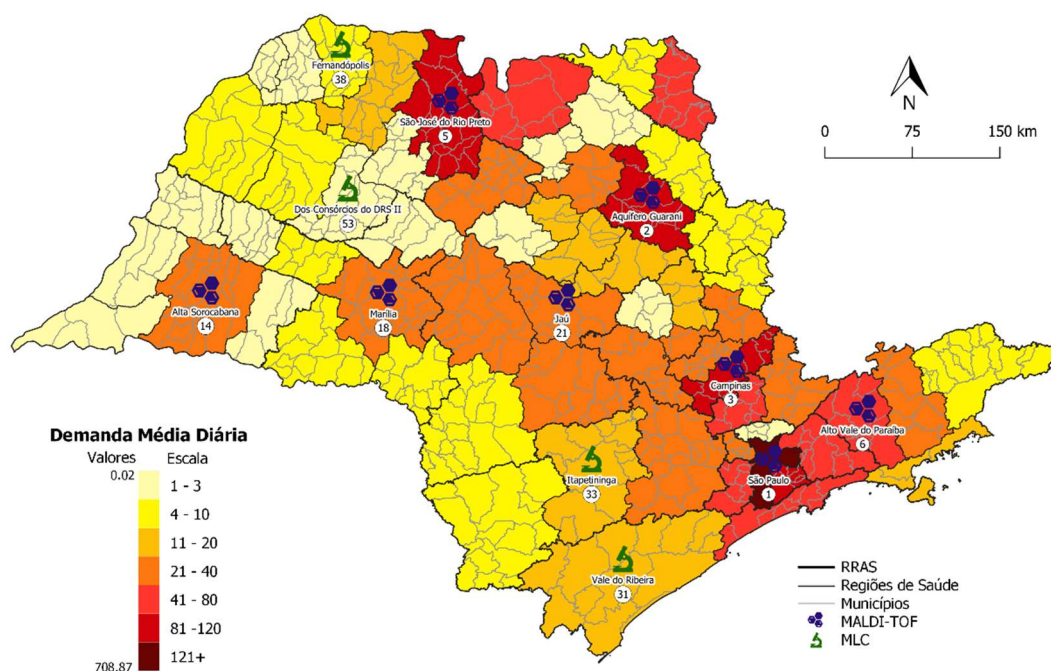


Figura 10 - Proposta final de Regiões de Saúde selecionadas para implantação dos equipamentos (MALDI-TOF e MLC).

Fonte: Elaboração Própria (2019)

Observa-se que as instalações foram alocadas dispersamente por todo território de estudo, centralizadas em grupos de maior demanda e/ou grupos de menor custo de deslocamento, conforme esperado, pela natureza do problema. A Tabela 7 a seguir descreve detalhadamente a rede formada, no sentido de arcos de atendimento, números de viagens realizadas e custos de funcionamento da rede.

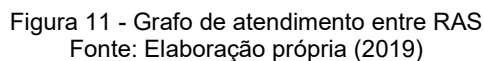
Laboratório e tecnologia	Origem: Número de viagens (unid./dia)	Custo de transporte por laboratório (R\$/dia)	Custo de diagnóstico por laboratório (R\$/dia)	Economia de diagnóstico por laboratório (R\$/dia)
1 MALDI-TOF	(1: V) (4: V) (7: V) (8: V) (11: V) (15: V) (56: I)	1.837,07	226,55	134.266,10
2 MALDI-TOF	(2: V) (10: V) (25: V) (35: III) (40: I) (45: I) (47: I) (50: I) (52: I)	2.775,31	47,13	26.182,64
3 MALDI-TOF	(3: V) (12: V) (13: V) (20: V) (22: V) (24: V) (26: V) (27: V) (30: III) (41: I) (54: I)	5.230,29	72,16	41.573,41
5 MALDI-TOF	(5: V) (9: V) (23: V) (34: III) (63: I)	2.340,47	35,84	20.779,56
6 MALDI-TOF	(6: V) (19: V) (32: III) (43: I)	1.412,02	27,32	15.571,41
14 MALDI-TOF	(14: V) (37: I) (51: I) (55: I) (57: I) (61: I) (62: I)	1.562,20	11,43	5.688,55
18 MALDI-TOF	(18: V) (36: III) (42: I) (44: I) (60: I)	1.222,91	11,50	5.894,59
21 MALDI-TOF	(16: V) (17: V) (21: V) (28: III) (29: III) (48: I) (59: I)	2.943,21	29,19	16.055,06
31 MLC	(31: V)	200,00	23,96	1.110,39
33 MLC	(33: V) (46: I)	454,07	28,54	1.066,24
38 MLC	(38: V) (49: I) (58: I)	412,96	23,11	838,38
53 MLC	(39: V) (53: III)	291,24	18,44	833,86

Tabela 7 - Descrição da rede de laboratórios voltados ao diagnóstico de infecções
Fonte: Elaboração própria (2019)

A Tabela 7 apresenta, na primeira coluna, os locais representados pela classificação de demanda e as tecnologias selecionadas para a instalação. Para cada laboratório estão descritas a origem da amostra e a quantidade de viagens realizadas diariamente entre a origem e o laboratório, para a coleta e transporte de amostras. Por exemplo, no Laboratório 1, localizado em São Paulo, são realizadas 5 viagens diárias à RAS 1. Reitera-se que, para o autoatendimento de RAS, foram considerados tempos e distâncias de deslocamento, a fim de atenuar o não refinamento de dados de coleta considerado viagens até hospitais ou municípios.

Ainda para o Laboratório 1, são realizadas 5 viagens por dia às RAS 4, 7, 8, 11 e 15. Para a RAS 56, foi estabelecida 1 viagem diária para coleta de amostras. Também estão descritos na Tabela 7 os custos diários dispendidos com exames

A Figura 11 mostra os arcos de atendimento definidos pelo problema. Visualiza-se que o ponto 31 realiza o autoatendimento de exames através do MLC.



A Tabela 8 apresenta o tempo médio de diagnóstico por laboratório e por tecnologia.

Tabela 8 - Tempo médio de diagnóstico por laboratório e tecnologia

Laboratórios centrais	MALDI-TOF (horas)	MLC (horas)
1	7,4	
2	11,2	
3	8,1	
5	8,4	
6	9,0	
14	13,6	
18	11,8	
21	9,4	
31		10,5
33		15,1
38		16,0
53		11,4
Tempo médio total	9,9	13,2

Fonte: Elaboração própria (2019)

O tempo médio total de atendimento para a rede formada é de 10,3 horas, excluídos os tempos de positivação de cultura e subcultura bacteriana. Ressalta-se que os resultados apresentados como sugestão de rede ótima devem ser avaliados por competências de gestão em saúde para criação efetiva da rede. Ainda assim, a reorganização das instalações apresenta média complexidade, podendo ser alteradas com esforços reduzidos, como com o deslocamento dos métodos entre RAS e mudanças nas viagens realizadas para coleta de material infectado.

4.5

Comparação entre redes de diagnóstico centralizada e descentralizada

A fim de avaliar os resultados otimizados da organização proposta de localização e funcionamento de instalações de análises microbiológicas, foi criada uma rede descentralizada de atendimento como base para comparação entre os arranjos. Para isso, a modelagem matemática foi adaptada de tal forma a estabelecer a criação uma rede básica de atendimento de exames.

A restrição (24) foi substituída pela equação (32), que garante a criação de um laboratório central em cada RAS. Além disso, também foi omitida a opção de instalação da tecnologia MALDI-TOF a fim de analisar uma rede básica de atendimento entre RAS.

$$\sum_e Y_{ej} = 1 \quad \forall_j \quad (32)$$

Os resultados da rede descentralizada mostram que, mesmo com um laboratório em cada RAS, nem todas regiões foram atendidas pelos seus próprios laboratórios, apontando ser mais vantajoso viajar entre regiões muito próximas. Este resultado sinaliza a oportunidade de refinamento dos dados de distância de forma a viabilizar a análise em um nível mais detalhado de viagens realizadas, considerando o deslocamento intermunicipal e não somente o deslocamento entre RAS.

O tempo médio total de diagnóstico na rede básica é de 12,1 horas diante o tempo médio de atendimento de 10,3 horas resultante da rede ótima estabelecida. A Figura 12 exhibe percentualmente os tempos médios em cada arranjo, sobrepostos ao tempo de atendimento máximo estabelecido para o modelo (22 horas). A rede descentralizada entrega resultados, em média, consumindo 55% do tempo máximo estabelecido. Já a rede otimizada atende em 47% do tempo máximo. A Figura 12 mostra a diferença de 8% da rede otimizada sobre a rede básica de atendimento, em tempo.

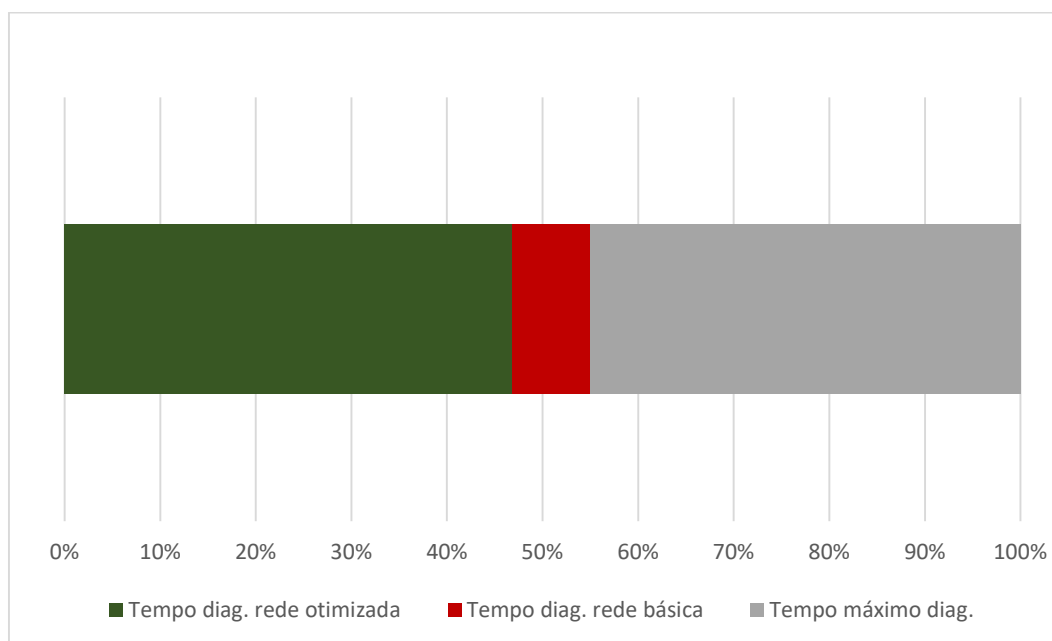


Figura 12 - Comparação de tempos de atendimento entre redes básica e otimizada

Fonte: Elaboração própria (2019)

É importante frisar que, para que os resultados apresentados neste trabalho possam alto impacto sobre o tratamento de pacientes é necessário um fluxo imediato de informações. O tempo reduzido de diagnóstico será eficiente apenas se os resultados sejam repassados aos profissionais da saúde responsáveis pelas ações de direcionamento do tratamento rapidamente. Para isso, faz parte das ações referentes à decisão de centralização o investimento em Sistemas integrados de informação.

Os custos variáveis considerados pelo funcionamento da rede descentralizada são de R\$ 3.942,08 com a realização de exames e de R\$ 9.825,03 com transporte entre os pontos de coleta e laboratório. Retomando o apresentado na subseção anterior, o custo de transporte é de R\$ 20.681,75 enquanto o custo com exames é de R\$ 555,16 na organização centralizada de atendimento. Os resultados são esperados para ambas configurações devido às decisões de centralizar ou descentralizar as análises laboratoriais. Na rede centralizada são realizadas viagens mais longas entre pontos de coleta e atendimento, elevando assim o custo de deslocamento. Na mesma rede, a maioria das análises são realizadas pelo equipamento MADI-TOF, que possui um baixo custo por exame, reduzido então o custo com procedimentos.

Anualmente, a economia com medicamentos na rede básica é de R\$ 66.384.557,50 contra a economia no valor de R\$ 98.498.965,70 decorrente do funcionamento da rede otimizada. O menor tempo de atendimento tem relação direta com a maior economia, pois quanto mais rápido o resultado, mais cedo é realizado o direcionamento do tratamento antimicrobiano (descalonamento).

A rede centralizada considerada ótima apresenta vantagem em economia com tratamento por medicamentos de 48% maior que a rede centralizada. Comparados à previsão orçamentária prevista para o Estado de São Paulo, em 2016, o arranjo centralizado apresenta aproximadamente 3,9% em economia com medicamentos enquanto a rede otimizada apresenta uma economia de 5,8% sobre o orçamento. Dessa forma, conclui-se que o cenário ótimo apresenta benefício econômico representativo diante a rede de diagnóstico descentralizada.

A Figura 13 resume os custos variáveis empregados anualmente em cada rede. Nota-se que o custo de diagnóstico da rede otimizada é muito baixo diante as demais categorias apresentadas na figura. O resultado é esperado devido ao baixo custo de identificação apresentado pela tecnologia MALDI-TOF. A economia apresentada também é bastante significativa e se estabelece em decorrência da maior taxa de identificação da técnica proteômica, entre outros parâmetros. Os resultados apresentados reforçam a custo-efetividade da tecnologia MALDI-TOF.

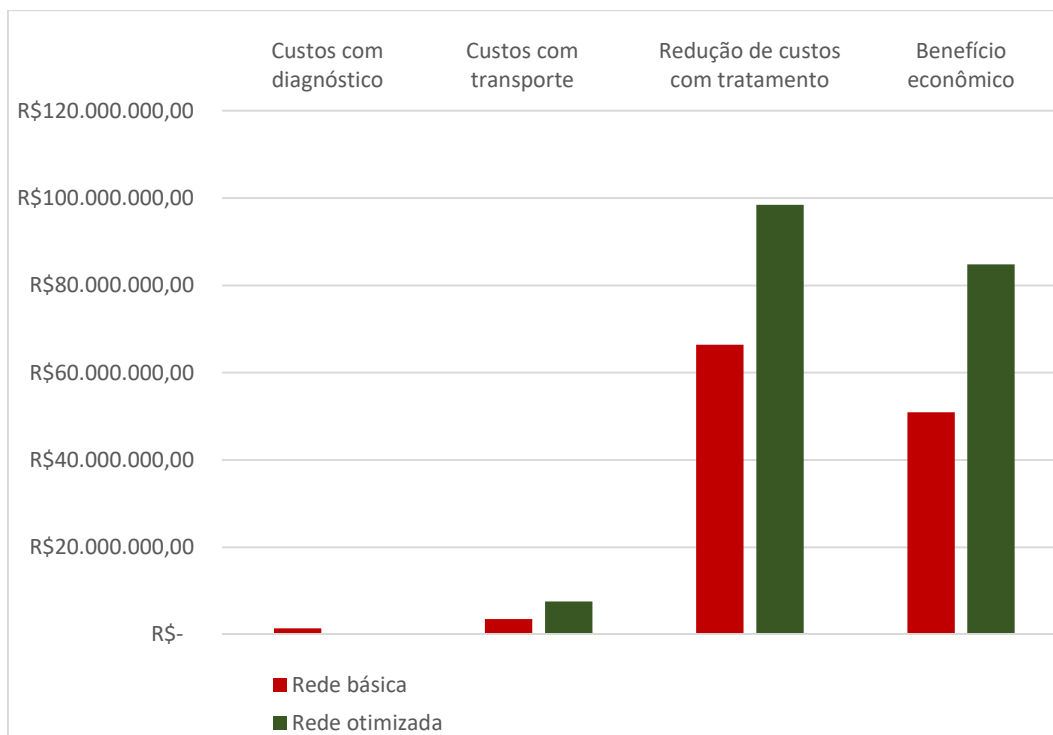


Figura 13 - Comparação anual dos custos variáveis e benefício entre as redes básica e otimizada
Fonte: Elaboração própria (2019)

A Figura 13 também mostra o impacto positivo como consequência do investimento financeiro e do planejamento de instalações para o diagnóstico e suporte ao tratamento de infecções. A função objetivo da rede básica é de R\$ 50.964.565,44 em economia contra os R\$ 84.839.040,52 apresentados pela rede centralizada de diagnóstico. As análises evidenciam que é possível, com baixos custos, gerar resultados econômicos positivos aos sistemas provedores de saúde.

4.6 Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade do modelo foram realizados testes de otimização com intervalos equidistantes do valor de tratamento antimicrobiano descalonado e do parâmetro β , que representa a taxa de pacientes com infecção confirmada por positividade bacteriana. Os testes para a análise de sensibilidade do valor do tratamento foram divididos em dois blocos: de decréscimo e de acréscimo nos custos. O valor de tratamento de R\$ 4.568,16 considerado neste trabalho foi decrescido até R\$ 0 e aumentado até R\$ 9.136,32 com variações de R\$ 45,68 reais entre cada teste.

Para a análise de custos com tratamento foram realizados 200 procedimentos subsequentes de otimização. O tempo total de execução dos procedimentos de acréscimo e decréscimo de custos foi de 58.056,04 segundos. A sensibilidade apresentada expõe os possíveis cenários de tempo de diagnóstico diante a variação do custo de descalonamento antimicrobiano utilizado como base de cálculo para a economia em face o arranjo logístico estabelecido para o estado de São Paulo. A Figura 14 mostra o tempo total médio de diagnóstico nas redes, variando entre 8,7 e 17,9 horas, conforme o custo de tratamento varia.

Na figura 14, os pontos dispersos em cor laranja apresentam os tempos médios de atendimento diagnóstico nas redes formadas pelos testes de acréscimo do valor de tratamento. Já os pontos em azul representam os tempos correspondentes aos decréscimos do valor de tratamento.

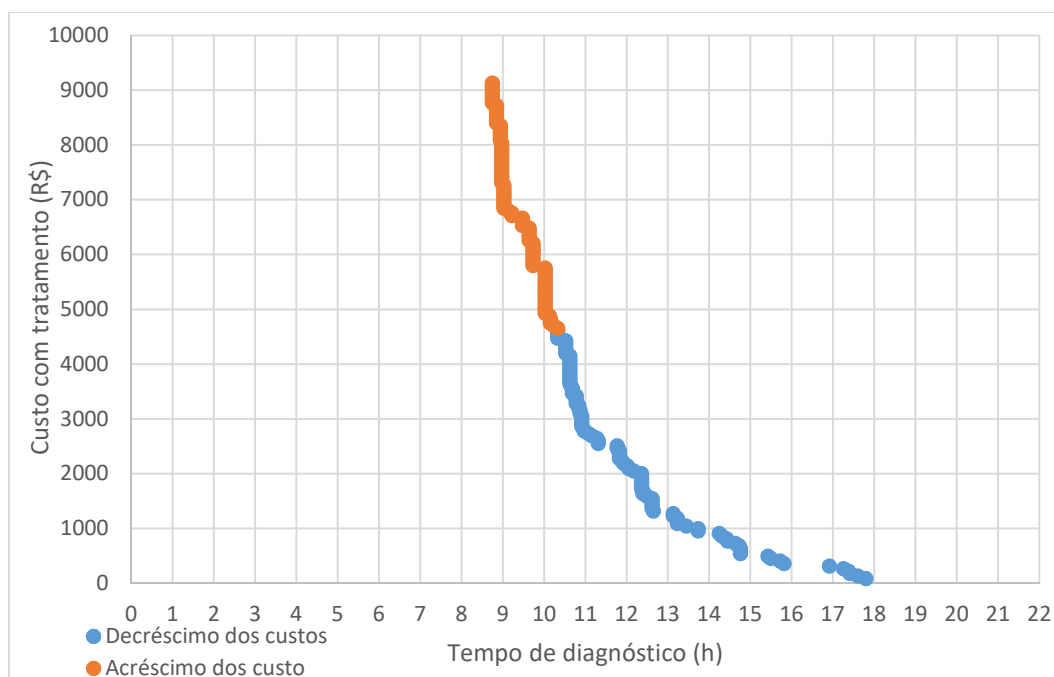


Figura 14 - Custo de descalonamento antimicrobiano por tempo diagnóstico
Fonte: Elaboração Própria (2019)

A dispersão exposta na Figura 14 expõe os tempos médios de atendimento diagnóstico decorrente da variação do valor de tratamento com internações por infecção. O bloco de testes onde o valor de tratamento decresce representa o menor investimento em tratamento de pacientes com infecção. Tal redução pode ser justificada, por exemplo, pela utilização de medicamentos de baixo custo e, talvez, baixa eficácia contra o agente infeccioso. Esse intervalo mostra a formação de redes com tempo de atendimento entre 10,3 e 17,9 horas e consequente redução dos benefícios econômicos decorrentes do diagnóstico veloz.

Para o acréscimo de custo com tratamento, estima-se simular o benefício com a redução do tempo de resultado, como melhores práticas de controle de infecção hospitalar. Esses investimentos justificam o benefício com decréscimo do tempo pela diminuição da mortalidade populacional e redução dos custos de internação, por exemplo. Este bloco de teste mostra que, mesmo como o dobro do custo de tratamento, a variação de tempo diagnóstico é menor do que para os casos de decréscimo. O intervalo de tempo de atendimento para os testes descritos são de 8,7 a 10,3 horas. A Figura 14 evidencia que, a partir do valor de tratamento de aproximadamente R\$ 7.000,00 há uma tênue variação no tempo de diagnóstico.

Diante disso, os resultados apresentados análise de custos com tratamento provam-se próximos ao melhor cenário possível no que tange a rapidez de resultados de exames microbiológicos realizados em pacientes com suspeita de infecção. Os resultados se justificam pela boa aproximação da modelagem matemática com o funcionamento real de uma rede de diagnóstico e além da qualidade e fidelidade dos dados utilizados para a aplicação do modelo conceitual apresentado.

5 Conclusão

Neste capítulo são apresentadas as considerações obtidas com a aplicação de dados reais ao modelo de localização proposto na realização desta pesquisa, além das principais limitações encontradas no desenvolvimento do estudo e sugestões de trabalhos futuros.

5.1 Considerações finais

As etapas realizadas nesta pesquisa direcionaram à construção de um modelo matemático de localização de instalações voltadas à saúde, especificamente ao diagnóstico de infecções realizados por microbiologia. O modelo matemático incorporou tempos e custos logísticos à capacidade de identificação de tecnologias para a tomada de decisão. Ao modelo de programação inteira foram aplicados dados reais de demanda, tempos e distâncias. Assim, foi possível certificar a importância do planejamento de serviços voltados a diagnóstico e estimar os resultados positivos do planejamento de rede de laboratório totalmente voltada a identificação de agentes infecciosos.

O referencial teórico elucidou sobre localizações em saúde discriminadas por tipos de serviços prestados e evidenciou lacunas sobre instalações de laboratórios diagnósticos. Também tornou clara a necessidade de um tempo global de diagnóstico cada vez mais veloz para direcionamento do tratamento de infecções. Além disso, apresentou diferentes métodos de identificação de agentes patológicos e embasou a decisão da escolha dos métodos microbiológicos como principais alternativas para o estudo apresentado.

O método utilizado levou em consideração custos de tratamento microbiano descalonado decrescentes em função do tempo de diagnóstico para estimar o benefício econômico para as instituições provedoras de serviços em saúde. A título de comparação e avaliação do arranjo espacial e logístico proposto, criou-se uma rede teórica básica, na qual todas regiões elegíveis de instalação possuíam um laboratório realizando análises por método fenotípico convencional à disposição.

Os resultados encontrados apresentam que a configuração de rede centralizada proposta (otimizada) oferece, com baixos custos logísticos, uma economia orçamentária de aproximadamente 5,8% com custos em aquisição de medicamentos. A economia se dá devido ao menor tempo de atendimento diagnóstico, reduzindo o tempo de consumo de antibióticos de amplo espectro. Além da diminuição do custo com antibióticos, também pode ser atenuado o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, sinalizado como ameaça à saúde mundial, pela Organização Mundial de Saúde.

Como comparação e avaliação dos principais resultados, foi estabelecida uma rede de diagnóstico descentralizada, onde todas as Regiões Administrativas de Saúde disponibilizavam testes diagnósticos à população realizados através do método laboratorial fenotípico convencional, considerando as premissas de funcionamento da rede centralizada: funcionamento de 24 horas por dia, durante 7 dias na semana e apenas as amostras com infecção confirmadas são transportadas até o laboratório.

A comparação mostra vantagens do funcionamento da rede centralizada sobre o arranjo descentralizado estabelecido. Para o arranjo logístico centralizado, considerado ótimo, o tempo médio de resultado seria reduzido em 2,37h enquanto a economia com consumo de medicamentos aumentaria, para o ano referente aos dados aplicados ao caso, em R\$ 36.464.700,85. Ressaltou-se que os resultados encontrados têm alto impacto desde que exista um fluxo adequado de informações entre laboratório e equipe médica/hospitalar.

Além disso, a fim de avaliar a sensibilidade da formulação matemática proposta, foram realizados 200 procedimentos de otimização do modelo, variando de forma equidistante o custo com tratamento em internações por infecção – parâmetro basal para o cálculo do benefício econômico. Em função do tempo de resultado total das redes formadas, identificou-se que, com custos de tratamento muito altos, o tempo médio de atendimento diagnóstico se mantém estável. Com custos baixos, as redes formadas apresentam um tempo diagnóstico alto, proporcionando pouco benefício ao sistema provedor de saúde.

Também foi possível demonstrar que, com planejamento em operações em cuidados com saúde, levando em consideração aspectos logísticos de rede, é possível, com pequenos custos, gerar ganhos econômicos expressivos, além de melhorias a longo prazo em saúde da população usuária do sistema, como a diminuição da mortalidade (não mensurada) e diminuição da resistência antimicrobiana.

Diante os resultados apresentados, afirma-se que a metodologia apresentada e utilizada nesta pesquisa pode ser chave para a tomada de decisão no que tange a criação de redes integradas e centralizadas de diagnóstico microbiológico. O método pode ser utilizado para níveis e regiões geográficas diferentes, por organizações públicas (Estado) e por provedores privados de saúde, de forma a auxiliar no contingenciamento de infecções e gerar ganhos financeiros às instituições.

5.2

Limitações da pesquisa e propostas de trabalhos futuros

Dentre as limitações encontradas no decorrer da elaboração desta pesquisa, está o não conhecimento de uma rede totalmente voltada a diagnóstico microbiológico em vigor no Estado de São Paulo, a fim de analisar, comparar e mensurar as diferenças entre a rede teórica proposta com a rede real de instalações de atendimento.

Para atenuar essa limitação, foi realizada uma rede descentralizada de diagnóstico microbiológico. No entanto, a dimensão municipal não foi atribuída aos dados, sendo estimados as distância e tempos de deslocamento intra-RAS. Dessa forma, a não inclusão da dimensão de dados intermunicipais limita parcialmente a análise dos arranjos logísticos apresentados.

Devido às limitações apresentadas, sugere-se como proposta de trabalhos futuros a inclusão de dados de distâncias e tempos de deslocamento entre municípios da mesma Região Administrativa de Saúde para refinamento das análises e reafirmação dos resultados encontrados.

Além disso, também se sugere a incorporação de um problema de roteirização de veículos para otimizar as coletas de materiais biológicos disponibilizados à análise, visto que este problema estabelece apenas a quantidade de viagens a serem disponibilizadas para as coletas.

Como sugestão de aprimoramento da pesquisa, também podem ser quantificados e incluídos outros benefícios ligados ao diagnóstico eficiente de infecções, como redução nos custos de internação e até mesmo o benefício gerado pela redução da mortalidade populacional.

Referências bibliográficas

AFSHARI, A. et al. Bench-to-bedside review: Rapid molecular diagnostics for bloodstream infection-a new frontier? **Critical care**, v. 16, n. 3, p. 222, 2012.

AHMADI-JAVID, A.; SEYEDY, P.; SYAM, S. S. A survey of healthcare facility location. **Computers and Operations Research**, v. 79, p. 223-263, 2017.

ANGELETTI, S. Matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical microbiology. **Journal of microbiological methods**, v. 138, p. 20-29, 2017.

BEARMAN, G; WENZEL, R. Bacteremias: a leading cause of death. **Archives of medical research**, v. 36, n. 6, p. 646-659, 2005.

BEEKMANN, S. E. et al. Effects of rapid detection of bloodstream infections on length of hospitalization and hospital charges. **Journal of clinical microbiology**, v. 41, n. 7, p. 3119-3125, 2003.

BERG, B. **Location models in healthcare**. In: Handbook of Healthcare Operations Management. Springer, New York, NY, 2013. p. 387-402.

BOUZA, E. et al. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. **Clinical infectious diseases**, v. 39, n. 8, p. 1161-1169, 2004.

BRASA. **Uso Racional de Antimicrobianos**. Disponível em: <https://www.segurancadopaciente.com.br/brasa_page/uso-racional-de-antimicrobianos/>. Acesso em: 18 mar. 2019.

BRUNO, G. et al. Territorial reorganization of regional blood management systems: Evidences from an Italian case study. **Omega**, 2018.

BUEHLER, S. S. et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 1, p. 59-103, 2016.

CACCHIANI, V. et al. A study on the optimal aircraft location for human organ transportation activities. **Transportation research procedia**, v. 30, p. 314-323, 2018.

CALIENDO, A. M. et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. suppl_3, p. S139-S170, 2013.

CAMPION, M.; SCULLY, G. Antibiotic use in the intensive care unit: optimization and de-escalation. **Journal of intensive care medicine**, v. 33, n. 12, p. 647-655, 2018.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **MALDI-TOF Mass Spectrometry for Bacterial Species Identification: A Review of Diagnostic Accuracy and Clinical and Cost-Effectiveness**. Disponível em:

<<https://cadth.ca/maldi-tof-mass-spectrometry-bacterial-species-identification-review-diagnostic-accuracy-and-clinical>>. 2011. Acesso em: 20 mar. 2019a.

CARBONNELLE, E. et al. MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory. **Clinical biochemistry**, v. 44, n. 1, p. 104-109, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. CDC/NHSN **Surveillance Definitions for Specific Types of Infections**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf>. Acesso em: 01. fev. 2019.

CHAMBERLAIN, J. S. et al. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. **Nucleic acids research**, v. 16, n. 23, p. 11141-11156, 1988.

CHERKAoui, A. et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 4, p. 1169-1175, 2010.

COHEN, K. S.; SINUANY-STERN, Z.; BITAN, Y. Preparedness for earthquake disaster: Optimal deployment of emergency treatment. **14th International Conference on Industrial Logistics, ICIL 2018**; Beer-Sheva; Israel; 15 mai. 2018

CONSELHO DE SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE DE SÃO PAULO. **Termo de Referência para a estruturação de Redes Regionais de Atenção à Saúde no Estado de São Paulo**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/redes-regionais-de-atencao-a-saude-no-estado-de-sao-paulo/redes-regionais-de-atencao-a-saude-rras/termo_de_referencia_redes_regionais.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2018.

DASKIN, M. S. **Network and Discrete Location: Models, Algorithms and Applications**. John Wiley and Sons, Inc., New York, 1995.

DASKIN, M. S.; DEAN, L. K. Location of health care facilities. Operations research and health care. **International series in operations research & management science**, vol 70. Springer, pp 43–76 Nova Iorque, 2005.

DELVIN, E. E. Editorial. **Clin. Biochem.**, 39 (5) pp. 425-426, 2006.

DELVIN, E. Laboratory Medicine: Advances and challenges. **Clinical biochemistry**, v. 6, n. 50, p. 251-252, 2017.

DHIMAN, N. et al. Performance and Cost Analysis of MALDI-TOF Mass Spectrometry for Routine Identification of Yeast. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 49. P. 1614–1616, 2011.

DIXON, P. et al. A systematic review of matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry compared to routine microbiological methods for the time taken to identify microbial organisms from positive blood cultures. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 5, p. 863-876, 2015.

DODSON, Z. et al. Spatial Methods to Enhance Public Health Surveillance and Resource Deployment in the Opioid Epidemic. **American journal of public health**, v. 108, n. 9, p. 1191-1196, 2018.

DUBOURG, G; RAOULT, D; FENOLLAR, F. Emerging methodologies for pathogen identification in bloodstream infections: an update. **Expert review of molecular diagnostics**, n. just-accepted, 2019.

EL-BOURI, K. et al. Comparison of bacterial identification by MALDI-TOF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications. **British journal of biomedical science**, v. 69, n. 2, p. 47-55, 2012.

FLORIO, W. et al. Recent advances in the microbiological diagnosis of bloodstream infections. **Critical reviews in microbiology**, v. 44, n. 3, p. 351-370, 2018.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Governo de SP apresenta orçamento de R\$ 206,9 bilhões para 2016**. Disponível em: <<http://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/ultimas-noticias/governo-de-sp-apresenta-orcamento-de-r-206-9-bilhoes-para-2016/>>. Acesso em: 01 jul. 2019.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Regionalização da Saúde no Estado de São Paulo**. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/coordenadoria-de-controle-de-doencas/banner/regionalizacao-da-saude-no-estado-de-sao-paulo>>. Acesso em: 04 mar. 2019.

GU, T; LI, L; LI, D. A two-stage spatial allocation model for elderly healthcare facilities in large-scale affordable housing communities: a case study in Nanjing City. **International journal for equity in health**, v. 17, n. 1, p. 183, 2018.

HU, Q. et al. Integrated design of emergency shelter and medical networks considering diurnal population shifts in urban areas. **IIE Transactions**, p. 1-24, 2018.

IBGE. **Malhas**. Disponível em <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html>>. Acesso em: 06 fev. 2019.

IBGE. **São Paulo**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/panorama>> Acesso em: 01 mar. 2019.

JANG, H. et al. A Location Problem for Medically Under-Served Areas in Korea. **International Conference on Health Care Systems Engineering**. Springer, Cham, p. 61-71, 2017.

LEE, A. et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 11, p. 3546-3548, 2007.

LEE, T.; JANG, H. An iterative method for simultaneously locating trauma centers and helicopters through the planning horizon. **Operations Research for Health Care**. Mai 2018.

LEGGIERI, N. et al. Molecular diagnosis of bloodstream infections: planning to (physically) reach the bedside. **Current opinion in infectious diseases**, v. 23, n. 4, p. 311-319, 2010.

LEIBOVICI, L. et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. **Journal of internal medicine**, v. 244, n. 5, p. 379-386, 1998.

LEWIN GROUP, T. **The value of diagnostics: innovation, adoption and diffusion into health care**. Falls Church, VA, 2005.

LIU, K; LI, Q; ZHANG, Z. Distributionally robust optimization of an emergency medical service station location and sizing problem with joint chance constraints. **Transportation Research Part B: Methodological**, v. 119, p. 79-101, 2019.

MORAN-GILAD, J. How do advanced diagnostics support public health policy development? **Eurosurveillance**, v. 24, n. 4, p. 1900068, 2019.

MOTRO, Y. ET AL. ESCMID postgraduate education course: regional capacity building for integration of next-generation sequencing in the clinical microlab. **Microbes and infection**, v. 20, n. 5, p. 275, 2018.

OKEKE, I. N. et al. Diagnostics as essential tools for containing antibacterial resistance. **Drug resistance updates**, v. 14, n. 2, p. 95-106, 2011.

OLIVEIRA, A. C.; OLIVEIRA DE PAULA, A. Descalonamento de antimicrobiano e custos do tratamento de pacientes com infecção. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 2, 2012.

PARDO, J. et al. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 1, p. 33-40, 2014.

PENG, C. et al. Robust facility location model with two multiplicative uncertainties. **Systems Engineering-Theory & Practice**, n. 12, p. 14, 2017.

PETERS, R. P. et al. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. **The Lancet infectious diseases**, v. 4, n. 12, p. 751-760, 2004.

PITTET, D; TARARA, D; WENZEL, R. P. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **Jama**, v. 271, n. 20, p. 1598-1601, 1994.

PLIAKOS, E. E. et al. The cost-effectiveness of rapid diagnostic testing for the diagnosis of bloodstream infections with or without antimicrobial stewardship. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 3, p. e00095-17, 2018.

PRICE, C. P.; JOHN, A. S. Innovation in healthcare. The challenge for laboratory medicine. **Clinica chimica acta**, v. 427, p. 71-78, 2014.

RAOULT, D.; FOURNIER, P. E; DRANCOURT, M. What does the future hold for clinical microbiology? **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 151, 2004.

SAVEH-SHEMSHAKI, F. et al. Setting sites for faster results: Optimizing locations and capacities of new tuberculosis testing laboratories. **IIE Transactions on Healthcare Systems Engineering**. v. 2, p. 248–258 set 2012

SHAPIRO, N. I. et al. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. **The Journal of emergency medicine**, v. 35, n. 3, p. 255-264, 2008.

SHE, R. C.; BENDER, J. M. Advances in Rapid Molecular Blood Culture Diagnostics: Healthcare Impact, Laboratory Implications, and Multiplex Technologies. **The Journal of Applied Laboratory Medicine**, p. jalm 2018.027409, 2018.

SILVA, E. L.; MENEZES, E. M. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação**. 3. ed. Florianópolis: Laboratório de Ensino a Distância da UFSC, 2001.

SUN, X. et al. Spatial Organization of Hierarchical Medical Services within the City Proper of Tianjin, China: Towards Efficient Medical Alliances. **Sustainability**, v. 11, n. 1, p. 229, 2019.

TRAN, A. et al. Cost savings incurred by implementation of routine microbiological identification by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 00833-15, 2015.

TUDELA, P. et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. **Medicina Clínica**, v. 135, n. 15, p. 685-690, 2010.

TZIOLOS, N.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. Contemporary approaches to the rapid molecular diagnosis of sepsis. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 16, n. 11, p. 1201-1207, 2016.

VAN BELKUM, A. et al. Developmental roadmap for antimicrobial susceptibility testing systems. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1, 2018.

VAN VEEN, S. Q.; CLAAS, E. C. J.; KUIJPER, E. J. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 3, p. 900-907, 2010.

WANG, L.; SHI, H.; GAN, L. Healthcare Facility Location-Allocation Optimization for China's Developing Cities Utilizing a Multi-Objective Decision Support Approach. **Sustainability**, v. 10, n. 12, p. 4580, 2018.

WANG, S.; MA, S. Efficient methods for a bi-objective nursing home location and allocation problem. **Applied Soft Computing**, v. 65, n. C, p. 280-291, 2018.

WEBER, A. **Theory of the location of industries**. Chicago: Chicago University, 1969.

WICHAPA, N.; KHOKHAJAIKIAT, P. Solving multi-objective facility location problem using the fuzzy analytical hierarchy process and goal programming: a case study on infectious waste disposal centers. *Operations Research Perspectives*, v. 4, p. 39-48, 2017.

WIDBOM, T., & LIPPING, T. Optimizing Locations of Social and Health Care Service Centers Using Location-Allocation Tools. **EJC**. p. 530-538, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. World Health Organization, 2014.

ZHANG, Y.; ATKINS, D. Medical facility network design: User-choice and system-optimal models. **European Journal of Operational Research**, v. 273, n. 1, p. 305-319, 2019.

ANEXO I – Códigos de procedimentos extraídos da AIH

Grupo: 02 – Procedimentos com finalidade diagnóstica

Sub-Grupo: 02 – Diagnóstico em laboratório clínico

Forma de Organização: 08 – Exames microbiológicos

Procedimento

02.02.08.001-3 - ANTIBIOGRAMA

02.02.08.002-1 - ANTIBIOGRAMA C/ CONCENTRACAO INIBITORIA MINIMA

02.02.08.003-0 - ANTIBIOGRAMA P/ MICOBACTERIAS

02.02.08.004-8 - BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOSE
(DIAGNÓSTICA)

02.02.08.005-6 - BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR (HANSENIASE)

02.02.08.006-4 - BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOS
(CONTROLE)

02.02.08.007-2 - BACTERIOSCOPIA (GRAM)

02.02.08.008-0 - CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO

02.02.08.009-9 - CULTURA DO LEITE HUMANO (POS-PASTEURIZAÇÃO)

02.02.08.010-2 - CULTURA P/ HERPESVIRUS

02.02.08.011-0 - CULTURA PARA BAAR

02.02.08.012-9 - CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS

02.02.08.013-7 - CULTURA PARA IDENTIFICACAO DE FUNGOS

02.02.08.014-5 - EXAME MICROBIOLOGICO A FRESCO (DIRETO)

02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA

02.02.08.016-1 - IDENTIFICACAO AUTOMATIZADA DE MICROORGANISMOS

02.02.08.017-0 - PESQUISA DE PNEUMOCYSTI CARINI

02.02.08.018-8 - PESQUISA DE BACILO DIFTERICO

02.02.08.019-6 - PESQUISA DE ESTREPTOCOCOS BETA-HEMOLITICOS DO
GRUPO A

02.02.08.020-0 - PESQUISA DE HAEMOPHILUS DUCREY

02.02.08.021-8 - PESQUISA DE HELICOBACTER PYLORI

02.02.08.022-6 - PESQUISA DE LEPTOSPIRAS

02.02.08.023-4 - PESQUISA DE TREPONEMA PALLIDUM

02.02.08.024-2 - PROVA CONFIRMATÓRIA DA PRESENÇA DE MICRO-
ORGANISMOS COLIFORMES

ANEXO II – Classificação das RAS e demanda média diária

Código	RAS	Demanda anual	Demanda média diária
1	SAO PAULO	258739	708,87
2	AQUIFERO GUARANI	42130	115,42
3	CAMPINAS	39255	107,55
4	GRANDE ABC	38124	104,45
5	SAO JOSE DO RIO PRETO	29368	80,46
6	ALTO VALE DO PARAIBA	27683	75,84
7	ALTO DO TIETE	27358	74,95
8	BAIXADA SANTISTA	24312	66,61
9	NORTE-BARRETOS	17377	47,61
10	TRES COLINAS	17053	46,72
11	MANANCIAIS	15720	43,07
12	JUNDIAI	15170	41,56
13	OESTE VII	13983	38,31
14	ALTA SOROCABANA	13694	37,52
15	ROTA DOS BANDEIRANTES	13013	35,65
16	POLO CUESTA	12174	33,35
17	BAURU	12117	33,20
18	MARILIA	11821	32,39
19	V. PARAIBA-REG. SERRANA	11316	31,00
20	SOROCABA	10318	28,27
21	JAU	10112	27,70
22	BRAGANCA	9476	25,96
23	CATANDUVA	8856	24,26
24	BAIXA MOGIANA	8408	23,04
25	HORIZONTE VERDE	8318	22,79
26	PIRACICABA	8291	22,72
27	LIMEIRA	7655	20,97
28	CORACAO DO DRS III	6842	18,75
29	CENTRAL DO DRS III	5871	16,08
30	ARARAS	5010	13,73
31	VALE DO RIBEIRA	4787	13,12
32	LITORAL NORTE	4715	12,92
33	ITAPETININGA	4310	11,81
34	VOTUPORANGA	4156	11,39
35	NORTE DO DRS III	3944	10,81
36	OURINHOS	3593	9,84
37	DOS LAGOS DO DRS II	3276	8,98
38	FERNANDOPOLIS	3198	8,76
39	CENTRAL DO DRS II	2959	8,11
40	RIO PARDO	2245	6,15
41	MANTIQUEIRA	2229	6,11
42	ASSIS	1932	5,29
43	CIRCUITO DA FÉ - VALE HISTÓRICO	1852	5,07

44	TUPA	1679	4,60
45	ALTA MOGIANA	1674	4,59
46	ITAPEVA	1393	3,82
47	VALE DAS CACHOEIRAS	1305	3,58
48	VALE DO JURUMIRIM	1193	3,27
49	JALES	1026	2,81
50	SUL-BARRETOS	992	2,72
51	ALTA PAULISTA	951	2,61
52	ALTA ANHANGUERA	936	2,56
53	DOS CONSORCIOS DO DRS II	726	1,99
54	RIO CLARO	533	1,46
55	ADAMANTINA	521	1,43
56	FRANCO DA ROCHA	518	1,42
57	EXTREMO OESTE PAULISTA	502	1,38
58	SANTA FÉ DO SUL	394	1,08
59	CENTRO OESTE DO DRS III	369	1,01
60	LINS	153	0,42
61	ALTO CAPIVARI	66	0,18
62	PONTAL DO PARANAPANEMA	44	0,12
63	JOSÉ BONIFÁCIO	7	0,02