INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma abordagem de
Dinâmica de Sistemas**

RITA DE CÁSSIA MUTARELLI

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear – Reatores

Orientadora

Profa. Dra. Gaianê Sabundjian

São Paulo

2020

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma abordagem de
Dinâmica de Sistemas**

Versão Corrigida

Versão Original disponível no IPEN

RITA DE CÁSSIA MUTARELLI

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear – Reatores

Orientadora:
Profa. Dra. Gaianê Sabundjian

São Paulo
2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho,
para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

MUTARELLI, R. d. C. ***Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN***: uma abordagem de Dinâmica de Sistemas. 2020. 368 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Mutarelli, Rita de Cássia

Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma
abordagem de Dinâmica de Sistemas / Rita de Cássia Mutarelli;
orientadora Gaiânê Sabundjian. -- São Paulo, 2020.
368 p.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia
Nuclear (Reatores) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e
Nucleares, São Paulo, 2020.

1. Radiofármacos. 2. Radiofarmácia. 3. Medicina Nuclear.
4. Dinâmica de Sistemas. 5. Modelo de Previsão. I.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autora: Rita de Cássia Mutarelli

Título: Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma abordagem de Dinâmica de Sistemas.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: 06/ 05 /2020

Banca Examinadora

Profa. Dra. Gaianê Sabundjian

Instituição: IPEN/CNEN/SP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. José Afonso Mazzon

Instituição: FEA/USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Joaquim Rocha dos Santos

Instituição: POLI/USP

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Patrícia Andréa Paladino

Instituição: IF/SP

Julgamento: Aprovada

DEDICATÓRIA

À minha filha, Giovanna Mutarelli de Molnary.

AGRADECIMENTOS

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

Tenho muito a agradecer a todos que passaram pelo meu caminho durante o período de realização do doutorado e, com certeza, deixaram um pouco de si. Os momentos de alegria me permitiram acreditar na beleza da vida, e os de sofrimento serviram para um crescimento pessoal único.

Primeiramente, agradeço à Profa. Dra. Gaianê Sabundjian por acreditar em mim e pela orientação. Agradeço por seus ensinamentos, tanto pessoais como acadêmicos, orientações, palavras de incentivo, críticas construtivas, paciência e dedicação (inclusive aos finais de semana). Gaianê, você é uma pessoa ímpar, na qual busco inspiração para me tornar melhor em tudo o que faço e irei fazer daqui para frente. Tenho orgulho em dizer que fui orientada por você.

Agradeço a todos os professores do IPEN pelos ensinamentos, dedicação, paciência e ajuda na realização de todas as disciplinas que, sem dúvida, contribuíram muito para a realização desse trabalho. Agradeço, especialmente, à Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo e à Profa. Dra. Ana Cecília de Souza Lima.

Agradeço a todos os professores da FEA, em especial ao Prof. Dr. José Afonso Mazzon, pela dedicação, atenção, disponibilidade e pela imensa contribuição com seus ensinamentos em pesquisa, sem os quais não conseguiria realizar esse trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Joaquim Rocha dos Santos pela paciência em nos ensinar a dinâmica dos sistemas complexos, tarefa difícil e extremamente árdua, que ele soube levar com tanta paciência e bom humor e que auxiliou imensamente para a conclusão desse trabalho.

Agradeço a Profa. Dra. Patrícia Andrea Paladino por me auxiliar com muitos conceitos matemáticos, sem os quais ficaria muito difícil o desenvolvimento desse trabalho.

Agradeço a todos os funcionários e colaboradores do IPEN (não citarei nomes, pois não quero esquecer ninguém). Agradeço a todos vocês, não apenas pelos momentos de descontração, mas também pelas palavras de incentivo que foram de grande importância para a realização desse trabalho.

Agradeço a todos os meus amigos da Editora Globo (não citarei nomes, pois também não quero esquecer ninguém) pelo apoio, principalmente nos momentos em que tive que me ausentar para execução das tarefas relacionadas com o doutorado.

Agradeço à diretora da UNIP, que também é minha prima e amiga, Profa. Dra. Sandra Regina Kuka Mutarelli, pelo incentivo e apoio.

Agradeço aos meus pais, Estefano Ricardo Mutarelli e Maria Luiza Mutarelli, por me ensinarem que o estudo é a maior herança que os pais podem deixar para os filhos.

Agradeço às minhas irmãs, cunhados, sobrinhos e ao meu futuro genro por me perdoarem por todas as vezes que não pude participar de um evento familiar devido às minhas atividades do doutorado. Em especial, gostaria de agradecer ao meu cunhado, Prof. Dr. Francisco Luciano Pontes Júnior, que sempre incentivou e me inspirou na realização do doutorado.

Agradeço ao meu querido José João dos Santos, que sempre está ao meu lado, nos momentos bons e ruins. Com certeza, sem a sua ajuda, esta etapa da minha vida não teria sido tão gratificante.

Agradeço à minha querida filha, Giovanna Mutarelli de Molnary, minha vida, minha alma, minha luz, minha inspiração, a quem eu dedico esse trabalho.

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, ao Centro de Engenharia Nuclear, à Comissão Nacional de Energia Nuclear e à Universidade de São Paulo pela oportunidade, pelo incentivo e, principalmente, por todo apoio concedido no transcorrer da execução do meu trabalho.

Agradeço a Deus por estar sempre ao meu lado!

“O problema do doente não está propriamente no desgaste que a doença pode trazer, até por não se ter o que fazer, mas o pior de tudo está na grande doença, aquela que se sente que não vale mais a pena fazer alguma coisa.”

Autor Desconhecido

“Há uma razão ainda mais fundamental pela qual a simulação é essencial. Não há aprendizado sem feedback, sem conhecimento dos resultados de nossas ações. Tradicionalmente, os cientistas geram esse feedback através da experimentação. Mas experimentos são impossíveis em muitos dos sistemas importantes. Quando a experimentação é muito lenta, muito cara, antiética ou simplesmente impossível, quando as consequências de nossa decisão levam meses, anos ou séculos para se manifestar, isto é, para a maioria dos problemas importantes que enfrentamos, a simulação se torna a principal, ou talvez a única maneira de descobrirmos como sistemas complexos funcionam, onde o ponto mais alto de alavancagem pode estar.”

John Stermann

“Quanto ao futuro, sua tarefa não é prever, mas habilitá-lo.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

MUTARELLI, Rita de Cássia. ***Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma abordagem de Dinâmica de Sistemas***. 2020. 368p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é responsável por 95% dos radiofármacos utilizados em clínicas e hospitais. Além disso, o IPEN realiza aproximadamente 1,5 milhões de procedimentos de medicina nuclear por ano. O não atendimento dessa demanda trará problemas de saúde para a população. A gestão sustentável e de longo prazo desse mercado requer um monitoramento ativo entre a oferta e a demanda. O objetivo deste estudo é analisar o impacto da demanda do Tecnécio-99m (^{99m}Tc) produzido no IPEN, que é responsável por 80% dos procedimentos Medicina Nuclear com este radiofármaco, para um horizonte de tempo até 2035. A metodologia utilizada nesse estudo está baseada no paradigma de simulação da Dinâmica de Sistemas, combinado com dados empíricos obtidos das instituições e autoridades reguladoras. Esse estudo contribui para o gerenciamento futuro da produção do ^{99m}Tc . Embora existam estudos anteriores sobre esse assunto em outros países, esse trabalho destaca o papel que o IPEN desempenha nesse mercado e integra diversas variáveis em um processo de simulação de Dinâmica de Sistemas, para entender o mercado como um todo. Por esta razão, esse trabalho é original na área de radiofármacos. Os resultados das simulações realizadas com o modelo de Dinâmica de Sistemas desenvolvido nesse trabalho para os diferentes cenários propostos, mostram que o IPEN atenderá à demanda de ^{99m}Tc para 2035, desde que assuma os valores calculados para as seguintes variáveis: número de funcionários, infraestrutura e importação de matéria-prima.

Palavras-chave: radiofármacos; radiofarmácia; Medicina Nuclear; Dinâmica de Sistemas; modelo de previsão.

ABSTRACT

MUTARELLI, Rita de Cássia. IPEN radiopharmaceutical market trend: a Systems Dynamics approach. 2020. 368p. Thesis (Doctorate in Nuclear Technology) - Institute of Energy and Nuclear Research - IPEN-CNEN / SP. São Paulo.

The Energy and Nuclear Research Institute – *Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares* (IPEN) – is responsible for 95% of the radiopharmaceuticals used in clinics and hospitals. In addition, IPEN performs approximately 1.5 million nuclear medicine procedures per year. Failure to meet this demand will bring health problems to the population. The sustainable and long-term management of this market requires active monitoring between supply and demand. The aim of this study is to analyze the impact of the demand for Technetium-99m (^{99m}Tc) produced at IPEN, which is responsible for 80% of Nuclear Medicine procedures with this radiopharmaceutical, to 2035, the time horizon of this study. The methodology used in this work, is based on the Systems Dynamics paradigm simulation combined with empirical data obtained from institutions and regulatory authorities. This study contributes to the future management of ^{99m}Tc production. Although there are previous studies on this subject conducted abroad, the present work highlights the key role played by IPEN in this market and integrates several variables in a System Dynamics simulation process in order to understand the market. Thus, this work is original in the area of radiopharmaceuticals. The results of the simulations performed with the Systems Dynamics model for several different scenarios demonstrated that IPEN will meet the demand of ^{99m}Tc for 2035, since the calculated values for the following variables are assumed: number of employees, infrastructure, and raw material imports.

Keywords: radiopharmaceuticals; radiopharmacy; Nuclear Medicine; Systems Dynamics; prediction model.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Métodos de produção e/ou obtenção de radionuclídeos	27
Tabela 2 – Tipos de geradores utilizados na MN	31
Tabela 3 – Radionuclídeos para diagnóstico	49
Tabela 4 – Radionuclídeos para terapia	53
Tabela 5 – Total de reatores de pesquisa do mundo por <i>status</i>	56
Tabela 6 – Reatores de pesquisa no Brasil.....	57
Tabela 7 – Recursos tecnológicos para Medicina Nuclear na América Latina e Caribe....	64
Tabela 8 – Principais aspectos da pesquisa qualitativa.....	123
Tabela 9 – Tabela limite do modelo.....	125
Tabela 10 – Projeção de aumento dos casos de câncer no Brasil	130
Tabela 11 – Relação de setores e módulos do modelo.....	145
Tabela 12 – Caso Base – Síntese dos Resultados	185
Tabela 13 – Cenário 2 – Síntese dos Resultados	188
Tabela 14 – Cenário 3 – Síntese dos Resultados	191
Tabela 15 – Cenário 4 – Síntese dos Resultados	194
Tabela 16 – Análise Comparativa – Demanda IPEN em Ci por ano.....	195
Tabela 17 – Análise Comparativa – Funcionários da Radiofarmácia	196
Tabela 18 – Análise Comparativa – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima).....	197
Tabela 19 – Análise Comparativa – Capacidade (Infraestrutura).....	198
Tabela 20 – Análise Comparativa – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos).....	199
Tabela 21 – Análise Comparativa – Percentual de atendimento da demanda.....	200
Tabela 22 – Resposta da pergunta da pesquisa	201
Tabela 23 – Equações do Módulo M01 – Variáveis de Controle.....	256
Tabela 24 – Equações do Módulo M02 - Demanda de radiofármacos.....	257
Tabela 25 – Equações do Módulo M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano	261
Tabela 26 – Equações do Módulo M02.2 Investimento em saúde.....	263
Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos.....	265
Tabela 28 – Equações do Módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos....	272
Tabela 29 – Equações do Módulo M05 - Importação de radionuclídeos.....	276
Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos	280
Tabela 31 – Caso Base – Resultados Anuais.....	287
Tabela 32 – Cenário 2 – Resultados Anuais	288
Tabela 33 – Cenário 3 – Resultados Anuais	289
Tabela 34 – Cenário 4 – Resultados Anuais	290
Tabela 35 – Tipos de Nuclídeos.....	292
Tabela 36 – Resumo das principais propriedades dos tipos de radiação	295
Tabela 37 – Composição aproximada do ser humano.....	296
Tabela 38 – Radionuclídeos emissores de pósitron.....	305
Tabela 39 – Traçadores Marcados com ¹⁸ F	305
Tabela 40 – Traçadores marcados com ¹¹ C.....	306
Tabela 41 – Principais radioisótopos utilizados em câmaras SPECT	311
Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN	316

Tabela 43 – Receita dos principais produtos..... 337

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Figuras da história da radioatividade	23
Figura 2 – Métodos e produtos utilizados no início da radiofarmácia	24
Figura 3 – Vista dos reatores nucleares de: (a) potência Angra 1 e Angra 2 e (b) pesquisa IEA-R1.....	29
Figura 4 – Acelerador Cíclotron do IPEN.....	30
Figura 5 – Visão esquemática do gerador	32
Figura 6 – Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	32
Figura 7 – Tipos de Radiofarmácia.....	45
Figura 8 – Itens estudados para avaliação do cenário atual	54
Figura 9 – Quantidade de reatores do mundo que produzem isótopos.....	56
Figura 10 – Quantidade de cíclotrons, equipamentos PET e serviços de MN por região do Brasil no ano de 2016.....	59
Figura 11 – Quantidade de cíclotrons e equipamentos PET para cada milhão de habitantes por região do Brasil no ano de 2016	59
Figura 12 – Instalações produtoras de radiofármacos (não pertencem a CNEN).....	60
Figura 13 – Unidades da CNEN produtoras de radiofármacos.....	62
Figura 14 – Gama câmara por milhão de habitantes na América Latina	63
Figura 15 – Dimensão estratégica PPA 2016-2019 para produção de radiofármacos	68
Figura 16 – Oferta e demanda agregada.....	75
Figura 17 – Eixos da Complexidade.....	79
Figura 18 – Classificação de modelos.....	82
Figura 19 – Fontes de informação	83
Figura 20 – Cinco passos do processo de modelagem de DS	84
Figura 21 – Modelagem da DS inserida em um contexto mais amplo.....	86
Figura 22 – Representação física de sistemas de tomada de decisão	88
Figura 23 – Exemplo de modelo de DS de tomada de decisão.....	89
Figura 24 – Modelagem DS – Processo de encher um copo de água até o limite desejado	91
Figura 25 – Exemplo de CLD para modelar o crescimento populacional	93
Figura 26 – Exemplos de CLDs e suas respostas sistêmicas (comportamento)	94
Figura 27 – Elementos básicos de um SFD e sua representação gráfica	95
Figura 28 – Exemplos de processos que podem ser modelados pela estrutura DS	96
Figura 29 – Representação de atraso de primeira ordem	97
Figura 30 – SFD Formação de expectativas	98
Figura 31 - SFD Atraso de segunda ordem.....	99
Figura 32 – Tipo da pesquisa científica utilizada na tese	104
Figura 33 – Cinco passos do processo de modelagem de DS	105
Figura 34 – Mercado de radiofármacos e áreas de influência	107
Figura 35 – Participação de cada região no total da população do Brasil	109
Figura 36 – Região Sudeste – população por estado e capitais	109
Figura 37 – Região Nordeste – população por estado e capitais.....	110
Figura 38 – População por Estado e Capitais – Região Sul, Norte e Centro Oeste.....	111
Figura 39 – Quantidade populacional por estado brasileiro	112
Figura 40 – Projeção de crescimento da população brasileira	113

Figura 41 – Projeção da razão entre o número de jovens e idosos	113
Figura 42 – Classificação do IDH e a posição do Brasil	127
Figura 43 – IDH 2019 com dados referentes a 2018 – Posição mundial	128
Figura 44 – Evolução do IDH no Brasil.....	128
Figura 45 – Correlação entre IDH e produção de radiofármacos em Ci.....	129
Figura 46 – Estimativa de aumento dos casos de câncer no Brasil por sexo.....	131
Figura 47 – Correlação entre novos casos de câncer no Brasil e produção de radiofármacos em Ci	131
Figura 48 – Projeção de aumento dos casos de câncer no mundo pelo IDH	132
Figura 49 – Correlação entre o IDH e os novos casos de câncer no Brasil.....	133
Figura 50 – Gastos públicos com saúde	134
Figura 51 – Variação do PIB dos sistemas públicos e privados no Brasil	135
Figura 52 – Correlação entre o Investimento em Saúde e a produção dos radiofármacos em Ci.....	136
Figura 53 – Produção do FDG pela CNEN em mCi	138
Figura 54 – Sazonalidades.....	138
Figura 55 – Outros fatores que afetam a demanda	140
Figura 56 – Diagrama de setores do modelo	143
Figura 57 – Diagrama de subsistema do modelo	145
Figura 58 – Diagrama Causal	146
Figura 59 – CLD - Capacidade	147
Figura 60 – CLD - Funcionários da radiofarmácia	148
Figura 61 – CLD - Experiência	148
Figura 62 – CLD - Radionuclídeos.....	149
Figura 63 – CLD - Produção de radiofármacos.....	150
Figura 64 – Variáveis de Controle.....	152
Figura 65 – Demanda de radiofármacos do IPEN	153
Figura 66 – Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos.....	155
Figura 67 – Produção de radiofármacos em Ci x quantidade de funcionários (2008 a 2018)	159
Figura 68 – Produção de radiofármacos em Ci x experiência efetiva total (2008 a 2018)	159
Figura 69 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura)	160
Figura 70 – Produção de radiofármacos em Ci x Capacidade.....	161
Figura 71 – Importação de radionuclídeos.....	162
Figura 72 – Tabela de efeito para uso dos radionuclídeos.....	164
Figura 73 – Produção de radiofármacos	166
Figura 74 – Produção de radiofármacos – indicativo da junção dos módulos.....	166
Figura 75 – Demanda x Utilização da Capacidade.....	169
Figura 76 – Visão da tela do módulo de M07 – Interface de calibração.....	170
Figura 77 – Demanda IPEN e seu Modo de Referência.....	172
Figura 78 – IDH do Brasil e seu Modo de Referência	172
Figura 79 – PIB e seu Modo de Referência.....	173
Figura 80 – Funcionários da radiofarmácia e seu Modo de Referência	174

Figura 81 – Diferença percentual entre o modelo e o MR dos funcionários de radiofarmácia	175
Figura 82 – Taxa de uso dos radionuclídeos e seu Modo de Referência	175
Figura 83 – Diferença percentual entre o modelo e o MR da taxa de uso dos radionuclídeos.....	176
Figura 84 – Taxa de envio de radiofármacos e seu Modo de Referência	176
Figura 85 – Diferença percentual entre o modelo e o MR da taxa de envio	177
Figura 86 – Caso Base – Demanda IPEN em Ci por ano.....	183
Figura 87 – Caso Base – Funcionários da Radiofarmácia	183
Figura 88 – Caso Base – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)	183
Figura 89 – Caso Base – Capacidade (Infraestrutura).....	184
Figura 90 – Caso Base – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)	184
Figura 91 – Caso Base – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)	184
Figura 92 – Cenário 2 – Demanda IPEN em Ci por ano.....	186
Figura 93 – Cenário 2 – Funcionários da Radiofarmácia	186
Figura 94 – Cenário 2 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)	186
Figura 95 – Cenário 2 – Capacidade (Infraestrutura).....	187
Figura 96 – Cenário 2 – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos).....	187
Figura 97 – Cenário 2 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)	187
Figura 98 – Cenário 3 – Demanda IPEN em Ci por ano.....	189
Figura 99 – Cenário 3 – Funcionários da Radiofarmácia	189
Figura 100 – Cenário 3 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)	189
Figura 101 – Cenário 3 – Capacidade (Infraestrutura).....	190
Figura 102 – Cenário 3 – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)	190
Figura 103 – Cenário 3 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)	190
Figura 104 – Cenário 4 – Demanda IPEN em Ci por ano.....	192
Figura 105 – Cenário 4 – Funcionários da Radiofarmácia	192
Figura 106 – Cenário 4 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)	192
Figura 107 – Cenário 4 – Capacidade (Infraestrutura).....	193
Figura 108 – Cenário 4 – Taxa de Envio (Produção de radiofármaco)	193
Figura 109 – Cenário 4 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos).....	193
Figura 110 – Todos os Cenários – Demanda IPEN em Ci por ano.....	195
Figura 111 – Todos os Cenários – Funcionários da Radiofarmácia	196
Figura 112 – Todos os Cenários – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima).....	197
Figura 113 – Todos os Cenários – Capacidade (Infraestrutura).....	198
Figura 114 – Todos os Cenários – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos).....	199

Figura 115 – Todos os Cenários – <i>GAP</i> entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de Radiofármacos)	200
Figura 116 – Variáveis de Controle.....	256
Figura 117 – Demanda de radiofármacos do IPEN	257
Figura 118 – Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).....	261
Figura 119 – Investimento em saúde.....	263
Figura 120 – Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos	265
Figura 121 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura).....	272
Figura 122 – Importação de radionuclídeo	276
Figura 123 – Produção de radiofármacos.....	280
Figura 124 – Estrutura do Átomo	291
Figura 125 – Poder de penetração das diferentes radiações.....	296
Figura 126 – Esquema de Funcionamento do PET	303
Figura 127 – Unidade de PET/CT da Santa Casa de Misericórdia	303
Figura 128 – Funcionamento da técnica SPECT	310
Figura 129 – Câmara para SPECT/CT	310
Figura 130 – Cronograma físico-financeiro estimado para a implantação Empreendimento RMB.....	314
Figura 131 – Estrutura de planejamento institucional da CNEN.....	334
Figura 132 – Alinhamento estratégico do setor nuclear.....	335
Figura 133 – Dimensão estratégica PPA 2016-2019 para produção de radiofármacos .	335
Figura 134 – Processo de modelagem utilizado pelo <i>Group Model Building</i> (GMB)	344
Figura 135 – Mapa da evolução da ciência da complexidade	366

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACP	Ação Civil Pública
AIEA	Agência Internacional de Energia Atômica
AMAZUL	Amazônia Azul Tecnologias de Defesa AS
AMB	Associação Médica Brasileira
AMOS	<i>Analysis of Moment Structures</i>
AMOS	<i>Analysis of Moment Structures</i>
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANTT	Agência Nacional de Transportes Terrestres
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUMAN	Autorização para Uso de Material Nuclear
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPP	Boas Práticas de Produção
BPR	Boas Práticas de Radiofarmacêuticas
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CDPNB	Comitê de Desenvolvimento do Programa Nuclear Brasileiro
CDTN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
CE	Captura Eletrônica
CEN	Centro de Engenharia Nuclear
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFB	Comissão da Farmacopeia Brasileira
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CGGIE	Coordenação-geral de Gestão da Informação Estratégica
CGMA	Coordenação-geral de Monitoramento e Avaliação
CGMI	Coordenação-Geral de Instalações Médicas e Industriais
cGMP	<i>current Good Manufacturing Practice</i>
CIA	<i>Cross Impact Analysis</i>
CIETEC	Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia
CIMOL	Centro de Imagem Molecular
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLD	<i>Casual Loop Diagram</i>
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
CRCN	Centro Regional de Ciências Nucleares
CRF-SP	Conselho Regional de Farmácia de estado de São Paulo
CRPq	Centro do Reator de Pesquisas
CT	<i>Computed tomography</i>
CTR	Centro de Tecnologia das Radiações
CTT	Comitê Técnico Temático
DA	Demanda Agregada
DEMAS	Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS
DIRF	Diretoria de Radiofarmácia
DOU	Diário Oficial da União
DPD	Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento

DS	Dinâmica de Sistemas
DSS	<i>Decision Support System</i>
EAMN	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EIS	<i>Executive Information Systems</i>
ENCTI	Estratégica Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação
EUA	Estados Unidos da América
FAME	Faculdade de Medicina de Barcelona
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG	Fluorodesoxiglicose
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FNDCT	Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FR	Funcionários da Radiofarmácia
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
GEPR	Gratificação Específica de Produção de Radioisótopos
GEPR	Gratificação Específica de Produção de Radioisótopos e Radiofármacos
GMB	<i>Group Model Building</i>
GSI	Gabinete de Segurança Institucional
GSI/PR	Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República
GST	<i>General System Theory</i>
HC	Hospital das Clínicas
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HLG-MR	<i>High-level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes</i>
IAEA	<i>International Agency Energy Atomic</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IATA	<i>Internationa Air Transport Association</i>
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IEA	Instituto de Energia Atômica
IEN	Instituto de Engenharia Nuclear
INC	Instituto de Cardiologia
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INCOR	Instituto do Coração
INCT	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia
INCT-IF	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica
INCT-INDI	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia para Diagnósticos para Saúde Pública
INCT-INOVAR	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos
INCT-PCC	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia para Controle de Câncer
INCT-TM	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina
INVAP	<i>INVestigación Aplicada</i>
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LAL	<i>Limulus Amoebocytes Lysate</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LOA	Lei Orçamentária Anual

LVP	<i>Latent Variables Path</i>
MCTIC	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações
MDS	Método de Dinâmica de Sistemas
MEC	Ministério da Educação
MIBG	metaiodobenzilguanidina
MIT	Massachusetts Institute of Technology
MME	Ministério de Minas e Energia
MR	Modo de Referência
NEA	<i>Nuclear Energy Agency</i>
NPP	Núcleo de Produção e Pesquisa
NUPE	Núcleo de Pesquisa
OA	Oferta Agregada
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
ORC	<i>Outage Reserve Capacity</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PAC	Programa de Aceleração do Crescimento
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography - Computed Tomography</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PLE	<i>Personal Learning Edition</i>
PLS	<i>Partial Least Squares</i>
PNB	Programa Nuclear Brasileiro
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PPA	Plano Plurianual
PPC	Poder de Paridade de Compra
PSMA	<i>Prostatic Specific Membrane Antigen</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RAP	Restos a Pagar Processados
RDC	Resolução de Diertoria Colegiada
RF	Radiofarmácia
RM	Ressonância Magnética
RMB	Reator Multipropósito Brasileiro
RNB	Renda Nacional Bruta
RPAS	Relatório Preliminar de Análise de Segurança do Reator
SAGE	Sala de Apoio à Gestão Estratégica
SBBN	Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares
SBMN	Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
SD	<i>System Dynamics</i>
SDCT	Secretaria de Desenvolvimento de Ciência e Tecnologia
SDECTI	Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação
SDM	<i>System Dynamics Methodology</i>
SEM	<i>Structural Equations Modeling</i>
SFD	<i>Stock and Flow Diagrams</i>

SIBRATEC	Sistema Brasileiro de Tecnologia
SIPRON	Sistema de Proteção ao Programa Nuclear Brasileiro
SKU	<i>Stock Keeping Unit</i>
SMN	Serviço de Medicina Nuclear
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	<i>Single Photon Emission Computer Tomography</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Termo de Ajustamento de Conduta
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGS	Teoria Geral de Sistemas
TI	Transição Isomérica
TIA	<i>Trend Impact Analysis</i>
UBEA	União Brasileira de Educação e Assistência
UC	Unidade de Capacidade
UE	União Europeia
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UNDP	<i>United Nations Development Programme</i>
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Objetivos do trabalho.....	17
1.2	Originalidade	17
1.3	Contribuição do trabalho.....	18
1.4	Organização da tese	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1	Definição de radiofármacos.....	21
2.2	Histórico dos radiofármacos.....	23
2.3	Produção de radionuclídeos	26
2.4	Produção e utilização de radiofármacos	32
2.4.1	Produção de radiofármacos	33
2.4.2	Utilização dos radiofármacos	48
2.5	Estudo do cenário atual	54
2.5.1	Cenário atual da produção de radionuclídeos	55
2.5.2	Cenário atual da produção de radiofármacos no Brasil	60
2.5.3	Medicina nuclear no Brasil	62
2.5.4	A gestão da CNEN na área de radiofármacos	65
2.5.5	Principais dificuldades encontradas no mercado de radiofármacos.....	70
2.5.6	Situação atual da radiofarmácia do IPEN.....	70
2.6	Economia e Mercado	73
2.7	Técnicas de modelagem e análise de dados.....	76
2.7.1	Conceitos básicos do Método de Dinâmica de Sistemas	81
2.7.2	<i>Softwares</i> para modelagem	100
3	MATERIAIS E MÉTODOS	103
3.1	Tipo de pesquisa	103
3.2	Procedimentos técnicos (método).....	105
3.3	Articulação do problema	106
3.3.1	Definição do objeto de estudo	107
3.3.2	Delimitação do espaço de pesquisa.....	108
3.3.3	Análise qualitativa	114
3.4	Hipótese Dinâmica	124
3.4.1	Tabela de limites do modelo	124

3.4.2	Variáveis exógenas	125
3.4.3	Variáveis excluídas.....	141
3.4.4	Diagrama de subsistemas	143
3.4.5	Diagrama Causal	145
3.5	Modelo de simulação	150
3.5.1	Apresentação do modelo.....	151
3.5.2	Validação do modelo	170
3.5.3	Testes do modelo	177
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	181
5	CONCLUSÕES	203
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		209
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)		232
APÊNDICE B – Relação de Profissionais que Colaboraram com o Estudo		234
APÊNDICE C – Roteiros de Entrevistas		239
APÊNDICE D – Fórmulas do Modelo		256
APÊNDICE E – Resultados Analíticos		287
ANEXO 1 – Conceitos básicos de radioatividade		291
ANEXO 2 – Radiofármacos para diagnóstico.....		298
ANEXO 3 – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET).....		302
ANEXO 4 – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT).....		308
ANEXO 5 – Radiofármacos para terapia.....		312
ANEXO 6 – Cronograma físico-financeiro estimado do RMB		314
ANEXO 7 – Produtos e serviços comercializados pelo IPEN		316
ANEXO 8 – Síntese do Relatório de Gestão da CNEN		330
ANEXO 9 – Processos de Modelagem.....		339
ANEXO 10 – Teoria de Controle		346
ANEXO 11 – Teoria Geral de Sistemas (TGS)		359
ANEXO 12 – Parecer consubstanciado do CEP		367

1 INTRODUÇÃO

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o número estimado de novos casos de câncer varia conforme o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). O principal aumento ocorrerá em países com baixo e médio IDH. A projeção de aumento dos novos casos de câncer no Brasil entre 2015 e 2035 é de 53% (SARACCI; WILD, 2015).

Essas tendências são acompanhadas pelo aumento e envelhecimento da população e pela adoção de hábitos de risco, como o fumo, a exposição ao sol, o consumo de diversos produtos industrializados, entre outros (STEWART; WILD, 2014).

O diagnóstico prévio de casos de câncer é a forma mais eficaz de combater a doença e proporcionar uma maior chance de cura do paciente (SALVAJOLI, 2018). Tanto no diagnóstico, quanto na terapia ou tratamento de vários tipos de câncer, os radiofármacos são utilizados.

Radiofármacos são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos¹ e compreendem, também, componentes não-radioativos para marcação, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos (BRASIL, 2009).

A Medicina Nuclear (MN) no Brasil, cujos procedimentos para diagnóstico ou terapia utilizam radiofármacos, conta com 446 tipos de serviços distribuídos por todo o país. Os radiofármacos fornecidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) propiciam a realização de aproximadamente 2 milhões de procedimentos por ano, sendo que 30% deles são cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

¹ **Radionuclídeo ou Radioisótopo ou Isótopo Radioativo** caracteriza-se por apresentar um núcleo atômico instável que emite energia quando se transforma num isótopo mais estável. A energia liberada na transformação pode ser chamada de partícula alfa, partícula beta ou radiação gama e detectada por um contador Geiger, com uma película fotográfica ou com uma câmara de ionização. É produzido em reações nucleares que ocorrem em reatores nucleares e aceleradores do tipo Cíclotron (TUBIS; WOLF, 1976).

Apesar de sua importância e utilização, a MN ainda enfrenta obstáculos que impedem que seus benefícios sejam estendidos a toda a população brasileira. Segundo DANTAS (2014), os principais impedimentos são:

- a dependência da importação de radionuclídeos;
- a baixa oferta de cursos de MN no país e a concentração dos existentes na região Sul e Sudeste;
- o baixo valor da remuneração dos procedimentos;
- a dificuldade de incorporação de novos procedimentos por operadoras de saúde e pelo SUS;
- o complexo e oneroso processo de regulamentação e registro de radiofármacos;
- a falta de infraestrutura necessária para a realização de procedimentos que envolvem radiofármacos;
- a rigidez da legislação atual do servidor público, que o impede de realizar horas extras e, conseqüentemente, dificulta a montagem de um processo sustentável para a produção de radiofármacos por parte das unidades produtoras da CNEN, entre outros motivos.

Os radiofármacos são utilizados em diversos exames diagnósticos, em terapias e, mais recentemente, em diagnósticos e terapias usando a mesma molécula ou moléculas muito similares (teranóstico). Atualmente, sua principal utilização é no diagnóstico e tratamento de diversos tipos de câncer; entretanto, sua utilização em procedimentos voltados para doenças cardíacas e neuroendócrinas é crescente (OLIVEIRA, 2010).

Os radiofármacos podem ser subdivididos em dois grupos distintos, sendo um referente aos que apresentam tempo de decaimento radioativo (meia vida²) inferior a duas horas e outro para os de meia vida acima de duas horas. O primeiro grupo teve o monopólio da União com relação à produção e comercialização quebrado pela Emenda Constitucional nº 49, de 2006, o que permitiu a entrada de produtores privados neste segmento. Faz parte do segundo

² **Tempo de meia-vida ($t_{1/2}$)** é definido como o tempo necessário para reduzir à metade a atividade inicial de um radionuclídeo, sendo independente das condições físico-químicas e características de cada radionuclídeo. Os radionuclídeos são caracterizados por um tempo de vida finito, que pode variar de pequenas frações de segundo até milhares de anos (OLIVEIRA et al., 2006).

grupo o gerador de Tecnécio-99m (^{99m}Tc), utilizado em mais de 80% dos procedimentos de MN. Neste caso, a produção permanece sob regime de monopólio da União (inciso XXIII, art. 21 e inciso V, art. 177 da Constituição Federal), exercido pela CNEN (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Apesar da importação de ^{99}Mo no Brasil ser da ordem de 4% da demanda mundial, o número por capta de exames de MN realizados no país é 2,5 vezes menor do que na Argentina e seis vezes menor do que nos Estados Unidos da América (EUA). Portanto, o segmento apresenta uma demanda potencial ainda a ser atendida, o que requer uma ampliação na capacidade de produção da CNEN, bem como o aumento do número de serviços e clínicas de MN nas regiões mais carentes do país. Além disso, o processo de produção de radiofármacos possui características particulares devido ao contínuo decaimento radioativo natural, que não permite estocar esse tipo de material e exige uma logística de produção e de fornecimento ininterrupto e eficiente (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

As unidades produtoras da CNEN se encontram em processo de adaptação e modernização de suas instalações, visando o atendimento dos requisitos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a obtenção do registro de novos radiofármacos (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é o único instituto da CNEN que produz o gerador de ^{99m}Tc . A produção desse gerador utiliza como radionuclídeo o ^{99}Mo , que atualmente é 100% importado pelo Brasil (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Neste caso, a CNEN é dependente da capacidade de fornecimento do mercado mundial, dos preços praticados nesse mercado, bem como da variação cambial. Desde 2009, a principal estratégia utilizada pela CNEN consiste na diversificação do número de fornecedores, a fim de contornar eventuais problemas no abastecimento, como o ocorrido em 2006. Em 2014 a CNEN adquiriu o ^{99}Mo da Argentina, do Canadá e da África do Sul e, em 2015, iniciou também a aquisição da Rússia (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Essa situação requer ações estratégicas de médio e longo prazo por parte do governo brasileiro, no sentido de eliminar a dependência externa e garantir

a segurança no atendimento das necessidades nacionais (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Conforme o Plano Plurianual 2016-2019 (PPA 2016-2019)³, encontra-se em andamento o projeto do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), que terá potência e capacidade para atender à demanda nacional atual, deixando o Brasil autossuficiente na produção de radioisótopos e fontes radioativas usadas na MN, indústria, agricultura e meio ambiente. No momento, o RMB encontra-se com 40% do Núcleo de Produção e Pesquisa (NPP) implementado, que consiste no reator, nas instalações e laboratórios associados, bem como na infraestrutura básica para operação (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

O Decreto nº 9.828, de 10 de junho de 2019, reestruturou o Comitê de Desenvolvimento do Programa Nuclear Brasileiro (CDPNB). Esse Comitê é coordenado pelo Gabinete de Segurança Institucional (GSI) e integrado por 10 ministérios. O detalhamento do Programa Nuclear Brasileiro (PNB) está sendo realizado por grupos de trabalho, formados por especialistas e chefiados pelo ministério que tem envolvimento direto com a área específica analisada. O Grupo de Trabalho 3 (GT-3), coordenado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia, Comunicação e Inovação (MCTIC), vem estudando a possibilidade da quebra do monopólio que a CNEN possui para a produção de radiofármacos de meia vida maior do que 2 horas. Este estudo apoia a Proposta de Emenda Constitucional em tramitação no Congresso Nacional (PEC 517/2010 – Câmara dos Deputados), que amplia a flexibilização da produção de radiofármacos (DANTAS, 2019).

Nesse contexto, diversos fatores contribuem para uma percepção quanto ao mercado futuro de radiofármacos, tais como: o aumento da incidência de câncer na população brasileira, o crescimento e envelhecimento da sua população, o aumento do IDH do Brasil, a possível crise na importação de radionuclídeos, a busca pela autossuficiência na produção dos radioisótopos, as dificuldades no setor de saúde e as políticas do setor nuclear brasileiro. Entretanto, falta ainda um estudo preditivo que possa interligar as principais variáveis desse mercado complexo.

³ O **Plano Plurianual** (PPA), no Brasil, previsto no artigo 165 da Constituição Federal e regulamentado pelo Decreto 2.829, de 29 de outubro de 1998, é um plano de médio prazo, que estabelece as diretrizes, objetivos e metas a serem seguidos pelo Governo Federal, Estadual ou Municipal ao longo de um período de quatro anos (BRASIL, 1998).

Vários trabalhos importantes apresentam aspectos diferentes da indústria de radiofármacos; entretanto, a revisão de literatura demonstra que há uma lacuna quanto à compreensão da indústria como um todo.

Nesse trabalho, será desenvolvido um modelo de simulação utilizando a Dinâmica de Sistemas (DS), método desenvolvido pelo professor *Jay W. Forrester* na segunda metade da década de 1950 nos EUA. Esse modelo terá como foco a produção do gerador de ^{99m}Tc do IPEN, por ser o radiofármaco mais utilizado nos procedimentos de MN no Brasil (STERMAN, 2000).

Pelas razões acima expostas, a pergunta de pesquisa desse trabalho é: “Quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender à demanda até 2035?”.

1.1 Objetivos do trabalho

O principal objetivo deste trabalho é elaborar um modelo de simulação utilizando DS para prospectar a oferta do IPEN e a demanda do gerador de ^{99m}Tc para um horizonte de tempo até 2035.

Para que seja possível atingir o objetivo principal, é necessário que alguns objetivos secundários, envolvidos na DS, sejam atendidos. Esses objetivos consistem no estudo dos seguintes itens:

- fatores que afetam a demanda de radiofármacos;
- fatores que afetam a oferta de radiofármacos;
- estrutura produtiva de maneira simplificada;
- questão da produtividade e da força de trabalho;
- estrutura de decisão relativa à expansão e utilização da capacidade produtiva;
- questão relativa à importação de matéria-prima (^{99}Mo);
- pressões que a indústria sofre com relação às políticas governamentais, regulamentações, registros junto à ANVISA e da sociedade como um todo.

1.2 Originalidade

Este trabalho atenderá a uma necessidade do IPEN de quantificar a prospecção de produção do seu principal radiofármaco, o gerador de ^{99m}Tc , e deverá produzir um modelo de simulação utilizando DS para analisar a tendência

desse mercado para o IPEN. Embora existam trabalhos que efetuem prospecção de mercado de radiofármacos em outros países, nenhum foi realizado com esse enfoque no Brasil. Por esta razão, esse trabalho é original na área de prospecção de radiofármacos utilizando DS.

1.3 Contribuição do trabalho

Este trabalho apresenta uma contribuição sob o ponto de vista gerencial, pois oferece um ferramental para o planejamento estratégico do IPEN na prospecção de produção de radiofármacos.

A relevância desse estudo está focada na importância que o IPEN tem para a sociedade brasileira, no sentido de garantir que os geradores de ^{99m}Tc cheguem às 435 clínicas e hospitais garantindo, assim, a realização de aproximadamente 1,5 milhões de exames diagnósticos por ano e o aumento da capacidade de atendimentos ao longo dos próximos anos. O não atendimento dessa demanda causará problemas na área de saúde, levando a diagnósticos tardios e, conseqüentemente, a mortes precoces da população.

1.4 Organização da tese

Essa tese foi organizada e escrita seguindo o Guia para Elaboração de Dissertações e Teses, instrumento oficial do Programa de Pós-graduação de Tecnologia Nuclear do IPEN/USP e é composta por cinco capítulos (IGAMI; VIEIRA, 2017).

O Capítulo 1 apresenta a introdução do trabalho, bem como o objetivo, originalidade, contribuição e organização geral desta tese de doutorado.

O Capítulo 2 se refere à revisão da literatura e contém o referencial teórico que possibilita a contextualização do trabalho. Essa revisão foi elaborada por assunto, e não em ordem cronológica. São apresentadas definições de radiofármacos, seu histórico, matéria prima utilizada (radionuclídeos), produção e utilização, aspectos da radiofarmácia e medicina nuclear. Técnicas de modelagem e análise de dados com ênfase no Método de Dinâmica de Sistemas também são apresentadas. Adicionalmente, a justificativa do método adotado é apresentada.

O Capítulo 3 descreve o conjunto de procedimentos teóricos e técnicas abordadas para atingir o objetivo deste trabalho. São apresentados os aspectos relativos à metodologia utilizada, bem como os instrumentos desenvolvidos e

aplicados durante a pesquisa. A metodologia utilizada é o Método de Dinâmica de Sistemas. Adicionalmente, nesse capítulo são apresentados quatro dos cinco passos utilizados nessa metodologia. O quinto passo dessa metodologia, referente à formulação e avaliação de políticas, foi abordado no capítulo 4 dessa tese.

O Capítulo 4 fornece os resultados e discussões. Nesse capítulo, é apresentado o quinto passo do Método de Dinâmica de Sistemas, que é a formulação e avaliação de políticas. Nesse capítulo, são definidos os cenários de simulação e discutidos os resultados obtidos, comparando tais resultados à estrutura básica do modelo (Caso Base).

O Capítulo 5 apresenta as conclusões dessa tese. Nesse capítulo, é feito um confronto entre os resultados alcançados e o objetivo específico definido inicialmente. Faz-se, também, uma menção às limitações do modelo e aos possíveis estudos futuros que esse trabalho de doutorado pode inspirar.

As referências bibliográficas são fornecidas após o Capítulo 5.

Esse trabalho possui cinco Apêndices:

- APÊNDICE A: apresenta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para essa pesquisa;
- APÊNDICE B: lista a relação de profissionais que colaboraram com este estudo;
- APÊNDICE C: descreve o roteiro utilizado nas entrevistas;
- APÊNDICE D: lista as fórmulas utilizadas no modelo de simulação separadas em módulos;
- APÊNDICE E: apresenta os resultados anuais do modelo.

Para melhor compreensão desse trabalho, foram desenvolvidos 12 anexos que estão listados a seguir:

- ANEXO 1: apresenta conceitos básicos de radioatividade;
- ANEXO 2: lista os radiofármacos específicos e de perfusão para diagnóstico clínico e suas aplicações;
- ANEXO 3: aborda a Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET);
- ANEXO 4: aborda a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT);

- ANEXO 5: apresenta os radiofármacos utilizados para terapia e suas indicações terapêuticas;
- ANEXO 6: apresenta o cronograma físico-financeiro estimado para a implantação do Empreendimento do Reator Multipropósito Brasileiro, atualizado ao final de 2018;
- ANEXO 7: lista os produtos e serviços comercializados pelo IPEN;
- ANEXO 8: apresenta a síntese do Relatório de Gestão do exercício de 2018, apresentado aos órgãos de controle interno e externo e à sociedade em 2019;
- ANEXO 9: aborda os processos de Modelagem de Dinâmica de Sistemas;
- ANEXO 10: faz uma breve revisão dos termos básicos utilizados no processo de modelagem de sistemas de controle;
- ANEXO 11: faz uma breve revisão sobre os principais termos utilizados no estudo da Teoria Geral de Sistemas (TGS);
- ANEXO 12: mostra o parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para esse trabalho.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na revisão da literatura, é apresentado o referencial teórico que possibilita a contextualização do trabalho. Foram abordados os seguintes assuntos: as definições de radiofármacos e temas correlatos, como seu histórico, matéria-prima utilizada (radionuclídeos), produção, utilização, aspectos específicos e relevantes da radiofarmácia e medicina nuclear.

Os principais conceitos e termos técnicos foram tratados nessa revisão: economia e mercado, técnicas de modelagem e análise de dados com ênfase na modelagem de Dinâmica de Sistemas e na prospecção e análise de cenários de forma genérica.

Essa revisão foi organizada por assunto; assim não será apresentada em ordem cronológica.

2.1 Definição de radiofármacos

Dentre as diversas definições para radiofármacos, a que é mais aceita e também está em consonância com a legislação sanitária nacional é aquela que define os radiofármacos como “preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para uso, contêm um ou mais radionuclídeos” (BRASIL, 2009).

O radiofármaco é um medicamento que se diferencia dos demais por ser marcado com materiais radioativos. Ele une dois componentes, sendo um fármaco⁴ e um radioisótopo. O fármaco exerce a função de um medicamento normal, mas quando marcado com um material radioativo, ganha outras propriedades. O radiofármaco apresenta afinidade química por determinados órgãos do corpo e é utilizado para transportar a substância radioativa para o órgão a ser estudado (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2008a).

⁴ **Fármaco** designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica. Em termos correntes, a palavra fármaco designa todas as substâncias utilizadas em Farmácia e com ação farmacológica ou, pelo menos, com interesse médico. Por convenção, substâncias inertes (como excipientes) não são consideradas fármacos (PRISTA et al., 2003).

Os radiofármacos servem para diversos propósitos, sendo dois os principais: o *primeiro*, e mais usual, é o seu uso para diagnosticar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal do composto administrado e, assim, observar alguma anormalidade fisiológica; o *segundo*, é o seu uso como medicamento para tratamento de doenças (OLIVEIRA, 2010).

Também são considerados como radiofármaco os geradores de radionuclídeos, os *kits* para preparação de radiofármacos e os precursores de radiofármacos. O gerador de radionuclídeos é qualquer sistema de preparação de radiofármacos em que se utiliza um radionuclídeo “pai”, que decai em outro radionuclídeo “filho”, o qual é eluído por um sistema cromatográfico para a preparação do radiofármaco. Detalhes adicionais sobre esses geradores estão descritos no item seguinte desse trabalho. Os kits para a preparação de radiofármacos podem ser compostos liofilizados não radioativos para serem reconstituídos ou combinados com radionuclídeos. Por fim, os precursores de radiofármacos podem ser qualquer radionuclídeo produzido por radiomarcagem de outra substância antes da administração ao paciente (OLIVEIRA, 2010).

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 64, de 18 de dezembro de 2009, capítulo I, seção III, da ANVISA, são adotadas algumas definições (BRASIL, 2009):

- **medicamento:** produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;
- **medicamento radiofármaco novo ou inovador:** medicamento radiofármaco comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo o primeiro a descrever um novo mecanismo de ação ou o primeiro a ter comprovada eficácia, segurança e qualidade junto à ANVISA;
- **medicamento radiofármaco de uso consagrado:** radiofármaco novo ou inovador que está sendo comercializado há mais tempo no país, sobre o qual há estudos publicados que comprovam sua eficácia e segurança;
- **medicamento radiofármaco:** aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação

terapêutica do radiofármaco novo ou inovador ou de uso consagrado registrado na ANVISA. Difere somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

2.2 Histórico dos radiofármacos

Os radiofármacos começaram a ser utilizados em 1905, após a descoberta do raio X, em 8 de novembro de 1895, por Wilhelm Conrad Roentgen. A apresentação pública de sua descoberta ocorreu em 6 de janeiro de 1896. Nesse cenário, diversos personagens importantes foram destaques, entre eles *Marie Curie*, *Henri Becquerel* e *Pierre Curie*. Na Figura 1, são apresentadas as imagens desses destaques (OLIVEIRA, 2010).

Figura 1 – Figuras da história da radioatividade

Fonte: EARLY; LANDA, 1995; autora da tese.

A evolução na área de Medicina Nuclear⁵ e, consequentemente, da radiofarmácia⁶ foram marcadas por grandes descobertas e grandes fracassos,

⁵ A **Medicina Nuclear** é uma especialidade médica que, por meio de métodos seguros, praticamente indolores e não invasivos, emprega materiais radioativos com finalidade diagnóstica e terapêutica. Usa quantidades mínimas de substâncias radioativas (radiofármacos) como ferramenta para acessar o funcionamento dos órgãos e tecidos vivos, fornecendo imagens, diagnósticos e também tratamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2017).

⁶ A **Radiofarmácia** é uma especialidade multiprofissional, diretamente vinculada à Medicina Nuclear. Suas funções estão relacionadas ao planejamento, preparo e controle de qualidade de radiofármacos utilizados no diagnóstico e terapia (ALBERT EINSTEIN INSTITUTO ISRAELITA DE ENSINO E PESQUISA, 2018).

além de engenhosos equipamentos, métodos e produtos pouco convencionais. Alguns exemplos estão representados na Figura 2 (OLIVEIRA, 2010).

Figura 2 – Métodos e produtos utilizados no início da radiofarmácia

Fonte: SIMPSON, 1992; TAUSSIG, 1923; SAUBERMANN, 1914; autora da tese.

O primeiro uso dos radiofármacos em humanos ocorreu em 1927. Nesse ano, *Blumgart* e *Yens* avaliaram a circulação sanguínea de um paciente após a injeção de uma solução salina que havia sido exposta ao radônio. Depois disto, um experimento de *Hertz*, *Roberts* e *Evans*, em 1938, deu início à utilização de radioisótopos na clínica médica. Nesse experimento, o Iodo-131 (^{131}I) foi usado para estudos da função da tireoide (OLIVEIRA, 2010).

Os radiofármacos tiveram duas divisões históricas, a Fase I ou Fase Pré-Tecnécio e a Fase II ou Fase Pós-Tecnécio (OAK RIDGE NATIONAL LABORATORIES, 1945).

A Fase I foi marcada pela publicação na Revista *Science*, em 14 de junho de 1945, de um artigo do *Oak Ridge National Laboratories*, anunciando a disponibilidade de radionuclídeos no setor privado. Pouco tempo depois desse anúncio, o *Brookhaven National Laboratory* também disponibilizou ao setor privado os radionuclídeos por eles produzidos (OAK RIDGE NATIONAL LABORATORIES, 1945).

Nesta época, os radionuclídeos eram disponibilizados sem qualquer garantia de qualidade. Esse cenário mudou quando o *Abbot Laboratories* decidiu comprar a produção de radionuclídeos desses laboratórios e transformá-los em radiofármacos para uso médico. A partir de então, novos parâmetros de qualidade foram estabelecidos, e o *Abbot* se tornou o primeiro produtor de radiofármacos no mundo. Somente após cinco anos, outras empresas, a *Squibb Co.* e a *Nuclear*

Consultants Corporation passaram a se interessar pelo setor. O primeiro radiofármaco comercialmente disponível foi o ^{131}I , e sua comercialização teve início em 1950 (EARLY, 1995).

A Fase II foi marcada pela descoberta do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, até então denominado elemento número 43. No início, o tecnécio não se mostrou um bom candidato para o uso na MN, devido à sua meia-vida de 6 horas. Contudo, o tecnécio possuía uma energia gama ideal para formação de imagens (140 keV), o que o fez enquadrar-se de forma perfeita no projeto de desenvolvimento de metodologia para a formação de radionuclídeos de meia-vida curta, liderado pelo *Brookhaven National Laboratories*. Em 1957, foi anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio pelo sistema $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (EARLY, 1995).

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram dados a partir de 1956, com o convênio entre o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)⁷ e a Universidade de São Paulo (USP)⁸. Nesta época, foi criado o Instituto de Energia Atômica (IEA), atualmente, o IPEN⁹ I (SILVA, 2002).

Em 1959, começam os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de ^{131}I para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA deu início à produção rotineira de radioisótopos, incluindo, posteriormente, os procedimentos farmacêuticos com o uso de radiofármacos. De 1956 até 2006, a União, por meio da CNEN¹⁰, deteve o

⁷ **CNPq** é uma agência do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), cujas principais atribuições são fomentar a pesquisa científica e tecnológica e incentivar a formação de pesquisadores brasileiros. Criado em **1951**, o CNPq desempenha papel primordial na formulação e condução das políticas de ciência, tecnologia e inovação. Sua atuação contribui para o desenvolvimento nacional e o reconhecimento das instituições de pesquisa e pesquisadores brasileiros pela comunidade científica internacional (CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO, 2018).

⁸ **USP** é uma universidade pública, mantida pelo Estado de São Paulo e ligada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação (SDECTI), criada em 1934 (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2018).

⁹ **IPEN** é uma autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2018a).

¹⁰ **CNEN** é uma autarquia federal, criada em 10 de outubro de 1956 e vinculada ao Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC). Como órgão superior de planejamento, orientação, supervisão e fiscalização, a CNEN estabelece normas e regulamentos em radioproteção e licença, fiscaliza e controla a atividade nuclear no Brasil. Também desenvolve pesquisas na utilização de técnicas nucleares em benefício da sociedade (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017)

monopólio da produção, comercialização e utilização de radionuclídeos de meia vida curta para uso médico, agrícola e industrial (MAFRA FILHO, 2006).

2.3 Produção de radionuclídeos

Um núcleo atômico instável (radionuclídeo) possui o número de prótons diferente do número de nêutrons, busca a estabilidade por meio de um processo chamado decaimento radioativo (SAHA, 2004).

Os detalhes sobre os conceitos de radioatividade e o poder de penetração de cada tipo de radiação são apresentados no ANEXO 1.

No estudo da radioatividade, constatou-se que existem apenas três séries ou famílias radioativas naturais, conhecidas como: série do urânio, série do actínio e série do tório. A série do urânio inicia com o Urânio-238 (^{238}U) e o tempo de meia-vida é de 4,5 bilhões de anos. A série do actínio inicia com o Urânio-235 (^{235}U), e o tempo de meia-vida é de 713 milhões de anos. A série do tório inicia com o Tório-232 (^{232}Th), e o tempo de meia-vida é de 13,9 bilhões de anos. Essas três séries naturais terminam em isótopos estáveis do chumbo (CARDOSO, 2017).

Com o desenvolvimento dos reatores nucleares e aceleradores de partículas, muitos radioisótopos puderam ser produzidos, utilizando-se isótopos estáveis como matéria-prima. Com isto, surgiram as séries radioativas artificiais, sendo algumas de curta duração (CARDOSO, 2017).

Os radionuclídeos usados em MN para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores nucleares ou aceleradores de partículas. Eles também podem ser produzidos em geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos com tempo de meia-vida curta, a partir do decaimento de um radionuclídeo com tempo de meia-vida longa (SAHA, 2004).

Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas β^- são geralmente produzidos em reatores nucleares por meio da fissão do ^{235}U ou por reações de captura de nêutrons (n,γ ou n,p) em uma amostra alvo apropriada. Os radionuclídeos que decaem por captura eletrônica ou emissão de partículas β^+ são produzidos em aceleradores de partículas. Nessas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. Nesse processo, as partículas que interagem com as amostras alvo podem ser prótons, deutérios, partículas α ou ^3He (SAHA, 2010).

Os geradores permitem obter um radionuclídeo de tempo de meia-vida curta a partir de um radionuclídeo de tempo de meia-vida longa. As propriedades químicas dos dois radionuclídeos têm que ser distintas para que sejam facilmente separados (SAHA, 2004).

Na Tabela 1, são resumidos os métodos de produção dos radionuclídeos mais utilizados (OLIVEIRA, 2010).

Tabela 1 – Métodos de produção e/ou obtenção de radionuclídeos

Fonte	Radionuclídeo	Reação Nuclear
Reator	^{131}I	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f}) \text{ } ^{131}\text{I}$
		$^{130}\text{Te}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{131}\text{Te}^{\text{b-}} \rightarrow \text{ } ^{131}\text{I}$
	^{32}P	$^{31}\text{P}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{32}\text{P}/^{32}\text{S}(\text{n},\text{p}) \text{ } ^{32}\text{P}$
	^{67}Cu	$^{67}\text{Zn}(\text{n},\text{p}) \text{ } ^{67}\text{Cu}$
	^{177}Lu	$^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{177}\text{Lu}$
	^{89}Sr	$^{88}\text{Sr}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{89}\text{Sr}$
	^{186}Re	$^{185}\text{Re}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{186}\text{Re}$
	^{153}Sm	$^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{153}\text{Sm}$
		$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f}) \text{ } ^{99}\text{Mo}/$ $^{98}\text{Mo}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{99}\text{Mo}$
Acelerador / Cíclotron	^{123}I	$^{121}\text{Sb}(\alpha,2\text{n}) \text{ } ^{123}\text{I}$
	^{67}Ga	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n}) \text{ } ^{67}\text{Ga}$
	^{111}In	$^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n}) \text{ } ^{111}\text{In}$
	^{201}Tl	$^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n}) \text{ } ^{201}\text{Pb} \rightarrow \text{ } ^{201}\text{Tl}$
	^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha) \text{ } ^{11}\text{C}$
	^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha) \text{ } ^{13}\text{N} / \text{ } ^{13}\text{C}(\text{p},\text{n}) \text{ } ^{13}\text{N}$
	^{150}Yb	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n}) \text{ } ^{150/151}\text{N}(\text{p},\text{n}) \text{ } ^{150}\text{Yb}$
	^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}) \text{ } ^{18}\text{F}$
	^{124}I	$^{124}\text{Te}(\text{d},2\text{n}) \text{ } ^{124}\text{I}$
	^{211}At	$^{207}\text{Bi}(\alpha,2\text{n}) \text{ } ^{211}\text{At}$
	^{64}Cu	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n}) \text{ } ^{64}\text{Cu}$
Gerador	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99}\text{Mo}^{\beta-} \rightarrow \text{ } ^{99\text{m}}\text{Tc}$
	^{68}Ga	$^{68}\text{Ge}^{\text{CE}} \rightarrow \text{ } ^{68}\text{Ga}$
	^{90}Y	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f}) \text{ } ^{90}\text{Sr}^{\beta-} \rightarrow \text{ } ^{90}\text{Y}$
	^{188}Re	$^{187}\text{W}(\text{n},\gamma) \text{ } ^{188}\text{W}^{\beta-} \rightarrow \text{ } ^{188}\text{Re}$
	^{212}Bi	$^{228}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow \text{ } ^{244}\text{Ra} \rightarrow$ $^{212}\text{Pb}^{\beta-} \rightarrow \text{ } ^{212}\text{Bi}$
		$^{229}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow \text{ } ^{225}\text{Ac}^{\alpha} \rightarrow$ $^{221}\text{Fr}^{\alpha} \rightarrow \text{ } ^{217}\text{At}^{\alpha} \rightarrow \text{ } ^{213}\text{Bi}$
	^{213}Bi	

Fonte: OLIVEIRA, 2010.

Os tipos de fonte mencionados na Tabela 1 são descritos a seguir de forma resumida.

A. Reator Nuclear

O reator nuclear é basicamente constituído de combustível nuclear dentro de uma câmara de resfriamento, blindada contra radiação, onde ocorre a fissão nuclear e a reação nuclear em cadeia,¹¹ controlada por material absorvedor. A finalidade do reator nuclear pode ser para: produzir energia, produzir materiais fissionáveis¹², propulsão de submarinos, satélites artificiais e testes de materiais/pesquisa (SAHA, 2010).

Os reatores nucleares podem ser classificados conforme os seguintes critérios:

- a) energia dos nêutrons em que ocorre a maior parte das fissões;
- b) material físsil presente no combustível nuclear;
- c) configuração do conjunto combustível nuclear e moderador¹³;
- d) tipo de moderador;
- e) tipo de refrigerante¹⁴;
- f) finalidade a que se destinam.

Dentre todos esses critérios, o principal é aquele referente à finalidade a que se destinam. Adotando esse critério de classificação, os reatores nucleares podem ser agrupados em dois principais: reatores de pesquisa e reatores de potência (LAMARSH, 1972).

¹¹ **Reação nuclear em cadeia** é uma sequência de reações provocada a partir de uma fissão nuclear de um núcleo pesado. A fissão é a quebra do núcleo de um átomo instável em dois núcleos menores pelo bombardeamento de nêutrons, produzindo em média 2,5 nêutrons e mais 200 MeV de energia por fissão. Os nêutrons produzidos da primeira fissão podem provocar novas fissões e assim sucessivamente, originando uma reação nuclear em cadeia (SAHA, 2010).

¹² **Fissionáveis** são todos os materiais, cujos átomos podem sofrer fissão nuclear. Os materiais fissionáveis são originados a partir da captura de um nêutron em materiais férteis (SAHA, 2010).

¹³ **Combustível nuclear** é constituído de material físsil/fissionável envolto por um material metálico denominado de encamisamento, que tem a função de conter o material fissionado. **Moderador** é o material que tem a função de reduzir a velocidade dos nêutrons oriundos das fissões com a finalidade de originar novas fissões de forma sustentável (SAHA, 2010).

¹⁴ **Refrigerante** tem a função de retirar o calor produzido durante o processo de fissão nuclear. Dependendo do tipo de reator, esse calor é transformado em vapor, que movimenta a turbina geradora de eletricidade ou propulsão nuclear (SAHA, 2010).

Os reatores de potência são projetados com a finalidade de gerar energia elétrica. Na Figura 3 (a), é apresentada uma vista dos reatores de potência Angra 1 e Angra 2, localizados no Rio de Janeiro. Os reatores de pesquisa servem como fontes de nêutrons para propósitos diversos, que abrangem desde experimentos em física nuclear básica até irradiações para produção de radioisótopos (LAMARSH, 1972). Na Figura 3 (b), é apresentado o reator de pesquisa IEA-R1, localizado no IPEN em São Paulo.

Figura 3 – Vista dos reatores nucleares de: (a) potência Angra 1 e Angra 2 e (b) pesquisa IEA-R1

B. Acelerador de Partículas

Acelerador de partículas é um aparelho que produz feixes de átomos, elétrons, moléculas ou algumas partículas menos usuais, como antiprótons, pósitrons ou mésons, com alta velocidade, geralmente superior a $1/1000$ da velocidade da luz. Essa velocidade é obtida por meio de forças eletromagnéticas, normalmente geradas por ímãs. A conformação dos ímãs e as velocidades dependerão do tipo de acelerador, assim como da partícula a ser acelerada ou obtida. Os radionuclídeos utilizados na produção de radiofármacos também são produzidos em aceleradores de partículas ou cíclotrons (OLIVEIRA, 2010). Na Figura 4, é apresentado o acelerador cíclotron de íons negativos com energia fixa de 18MeV, localizado no IPEN (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020).

Figura 4 – Acelerador Cíclotron do IPEN

Fonte: INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020.

C. Gerador de Radioisótopo

Os geradores de radioisótopos permitem obter um radionuclídeo de tempo de meia-vida curta a partir de um radionuclídeo de tempo de meia-vida longa. As propriedades químicas dos dois radionuclídeos têm que ser distintas para que sejam facilmente separados (OLIVEIRA, 2010).

Esses geradores são constituídos por uma coluna de alumina¹⁵ ou por uma resina de troca iônica, na qual se fixa o radionuclídeo "pai", de tempo de meia-vida longa. Por decaimento do radionuclídeo "pai", forma-se o radionuclídeo "filho", que é separado por eluição¹⁶, com um eluente adequado. O eluido pode ser utilizado diretamente em aplicações clínicas, constituindo, neste caso, a substância radiofarmacêutica, ou pode servir para preparar radiofármacos mais complexos. O

¹⁵ A **cromatografia em coluna** é comumente utilizada para purificação de substâncias orgânicas. Para tal, a mistura é passada por um tubo de vidro vertical preenchido com sílica ou é coletada em pequenas frações. Os vários componentes de uma amostra podem ser separados por meio da interação diferenciada com o solvente (SNIDER; KIRKLAND; DOLAN, 2010).

¹⁶ **Eluição** é o processo utilizado para lavar componentes de uma mistura por meio de uma coluna cromatográfica, consistindo na remoção de um material absorvido existente num adsorvente, lavando-o num líquido (INFOPÉDIA, 2018).

eluido deve ser obtido na forma estéril e isenta de pirogênios¹⁷. A utilização do gerador deve ser feita de forma a nunca se perder a esterilidade e a apirogenicidade (OLIVEIRA, 2010).

Um gerador ideal deverá ter uma proteção de chumbo para minimizar a exposição à radiação do experimentador; deverá ser simples, rápido de utilizar; e originar eluídos isentos do radionuclídeo "pai", do material que constitui a coluna, bem como de outros possíveis radionuclídeos contaminantes (OLIVEIRA, 2010).

Na Tabela 2 são apresentados os principais tipos de geradores utilizados na MN (OLIVEIRA, et al., 2006).

Tabela 2 – Tipos de geradores utilizados na MN

Nuclídeo "Pai"	T1/2 Nuclídeo "Pai"	Reação Nuclear	Nuclídeo "Filho"	T1/2 Nuclídeo "Filho"	Tipo decaimento Nuclídeo "Filho"	Energia KeV	Eluente
⁹⁹ Mo	66h	Fissão ⁹⁸ Mo(n,g)	^{99m} Tc	6h	TI	140	NaCl 0,9%
¹¹³ Sn	115d	¹¹² Sn(n,g)	^{113m} In	99,5min	TI	392	HCl 0,05%
⁸⁷ Y	80h	⁸⁸ Sr(p,2n)	^{87m} Sr	2,8h	TI	388	NaHCO ₃ 0,15%
⁵⁸ Ge	271d	⁶⁹ Ga(p,2n)	⁶⁸ Ga	68min	β+	511	EDTA 0,005%
⁶² Zn	9,3h	⁶³ Cu(p,2n)	⁶² Cu	9,7min	β+	511	HCl 2N
⁸¹ Rb	4,6h	⁷⁹ Br(α,2n)	^{81m} Kr	13s	TI	190	água ou ar
⁸² Sr	25,5d	⁸⁵ Rb(p,4n)	⁸² Rb	75s	β+	511	NaCl 0,9%

Fonte: OLIVEIRA et al., 2006.

No caso do gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, a atividade do radionuclídeo "filho" (^{99m}Tc) aumenta à medida que o radionuclídeo "pai" (⁹⁹Mo) decai. O ⁹⁹Mo, na forma química de MoO₄²⁻, encontra-se absorvido numa coluna de alumina e, por eluição com soro fisiológico, é apenas eluido o ^{99m}TcO₄⁻, recolhido sob vácuo, enquanto o Molibdato fica retido na coluna (OLIVEIRA, 2010).

Na Figura 5, o esquema interno do gerador pode ser visualizado. Na Figura 6, é mostrada a foto do gerador de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc produzido no IPEN.

¹⁷ **Pirogênios** são produtos do metabolismo de organismos, como bactérias e fungos, que podem causar febre (DESTRUTI, 1999).

Num sistema biológico, o desaparecimento de um radiofármaco deve-se ao decaimento físico do radionuclídeo e à eliminação biológica do radiofármaco. A combinação desses dois parâmetros é designada por tempo de meia-vida efetiva, que é o tempo necessário para um radionuclídeo em um organismo diminuir sua atividade pela metade, como um resultado combinado da eliminação biológica e do decaimento radioativo (BRASIL, 2009).

O ideal é que o tempo de meia-vida efetiva seja suficientemente curto para minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para permitir a aquisição e o processamento das imagens (OLIVEIRA et al., 2006).

Os radiofármacos que se destinam ao diagnóstico clínico têm na sua composição um radionuclídeo emissor γ . É desejável que o radionuclídeo incorporado no radiofármaco não emita partículas α ou β , uma vez que essas partículas aumentam a dose de radiação absorvida pelo paciente (OLIVEIRA et al., 2006).

O radiofármaco deve ser fixado seletivamente pelo órgão ou sistema que se quer analisar, além de haver rapidez na localização desse órgão-alvo. A metabolização e a excreção do radiofármaco deve ser eficiente, de modo a aumentar o contraste da imagem e reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente (OLIVEIRA et al., 2006).

Um radiofármaco deve ser de fácil produção, baixo custo e facilmente acessível aos Centros de Medicina Nuclear (OLIVEIRA et al., 2006).

A distância geográfica entre o usuário e o fornecedor é um fator limitador para a utilização dos radiofármacos, principalmente dos radiofármacos que contêm radionuclídeos com tempo de meia-vida curta e que não se encontram disponíveis comercialmente na forma de geradores (OLIVEIRA et al., 2006).

2.4.1 Produção de radiofármacos

A produção de radiofármacos tem várias particularidades e envolve dois aspectos fundamentais: a proteção radiológica e o trabalho em condições especiais de assepsia (OLIVEIRA, 2010).

O manuseio dos radiofármacos é potencialmente perigoso; e o nível de risco depende do tipo de radiação emitida e do tempo de meia-vida do radioisótopo utilizado (OLIVEIRA, 2010).

Por conta do risco de contaminação cruzada¹⁸, assim como ao rejeito¹⁹ produzido no final de cada linha de produção, cuidados especiais devem ser tomados. Isto é feito por meio do uso de um conjunto de filtros, denominado *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), e também por meio de procedimentos de limpeza e esterilização adequados (OLIVEIRA, 2010).

A produção deve ter também um rigoroso controle de processo, visando: a não contaminação cruzada, o menor grau de exposição do operador e a eficácia do produto final. O controle de qualidade deve considerar a: integridade da embalagem do produto final, pureza radioquímica, esterilidade e pirogenicidade. Todos esses parâmetros devem ser muito bem avaliados; para tal, faz-se uso de técnicas modernas de análise, como: cromatografia líquida de alta resolução, cromatografia gasosa e teste de esterilidade e pirogenicidade (OLIVEIRA, 2010).

A. Preparações radiofarmacêuticas

As preparações radiofarmacêuticas são empregadas na prática de Medicina Nuclear em exames de diagnóstico e em terapias. Devem reunir uma série de características para assegurar que as doses de radiação que o paciente recebe sejam as mínimas possíveis e que o resultado obtido seja o mais assertivo (RAKIAS; ZOLLE, 1996).

Existem alguns fatores muito importantes que devem ser considerados na preparação dos radiofármacos, tais como: eficiência do processo de marcação, estabilidade química do composto, condições físico-químicas da marcação, condições de armazenamento, radiólise²⁰ e prazo de validade (SAHA, 2010).

Abaixo estão listados os tipos de preparações radiofarmacêuticas (RAKIAS; ZOLLE, 1996).

¹⁸ **Contaminação cruzada** é a contaminação dos produtos a serem produzidos no próximo ciclo, devido à contaminação deixada pelos produtos produzidos no ciclo anterior (BRASIL, 2009a).

¹⁹ **Rejeitos radioativos** são subprodutos gerados a partir de materiais que contêm substâncias radioativas em altas quantidades e não podem ser reaproveitados. Exemplo: luvas, algodão, soluções cintiladoras e de lavagem (CARDOSO, 2017).

²⁰ **Radiólise** é a dissociação de moléculas por radiação (FARLEX, 2007).

A.1 Preparações prontas para uso

São radiofármacos que incorporam na sua estrutura um radionuclídeo com meia-vida, suficientemente longa para permitir a sua produção industrial e distribuição, desde o laboratório produtor até ao local de sua utilização. Normalmente, são fornecidos na sua forma final, prontos para uso ou exigindo apenas operações simples de diluição ou reconstituição para preparação de doses individuais, de acordo com a prescrição médica.

As operações de reconstituição, diluição e fracionamento devem ser realizadas em condições higiênicas. As doses preparadas devem ser etiquetadas, contendo a identificação do radiofármaco, atividade, prazo de validade e precauções.

A.2 Preparações feitas a partir de produtos semimanufaturados ("kits frios")

A maior parte dos radiofármacos são preparados a partir de produtos semimanufaturados, pois os radionuclídeos que entram na sua constituição apresentam tempo de meia-vida curta, o que requer, normalmente, a preparação do radiofármaco imediatamente antes da sua administração.

Um "kit frio" corresponde à formulação contendo o composto a marcar, outros reagentes necessários para a reação, outros excipientes na forma de liofilizado²¹, devendo ser feito em atmosfera inerte de nitrogênio. Usualmente, a preparação de radiofármacos se faz por adição de um radionuclídeo, que é obtido a partir de um gerador, originando rapidamente um radiofármaco pronto a ser usado.

A preparação de cada radiofármaco, antes de ser ministrado ao paciente, deve seguir criteriosamente as instruções fornecidas pelo produtor, tais como: atividade necessária (Ci), condições de marcação e precauções especiais. Além disso, a pureza radioquímica após a preparação do radiofármaco deverá ser verificada.

²¹ **Liofilização** é a desidratação especial a que se submetem certas substâncias, que podem ser alteradas sob a ação do tempo (DICIO, 2018).

A.3 Preparações do ^{99m}Tc

Os radiofármacos à base de tecnécio são preparados pela adição de pertecnetato de sódio a um "kit" liofilizado, que contém os seguintes componentes necessários para preparar o composto radioativo: composto químico, agente redutor, aditivos e agentes conservantes (SAHA, 2010; RAKIAS; ZOLLE, 1996).

A mistura dos diferentes componentes é fornecida num recipiente adequado, na forma de liofilizado e em atmosfera de nitrogênio, para a sua correta conservação. De acordo com a monografia geral²² de preparações radiofarmacêuticas da Farmacopeia²³ Europeia (2005), após a marcação é necessário etiquetar o composto, especificando as seguintes informações: identificação do radiofármaco, nome do preparador, atividade total, concentração radioativa, hora de preparação, prazo de validade e indicações especiais, se houver.

O prazo de validade da preparação radiofarmacêutica (^{99m}Tc) é variável e está entre 30 minutos e 6 horas. Durante esse período, podem ser retiradas doses sucessivas dos frascos, cada uma delas adequada para a administração.

Após a marcação e antes da administração do radiofármaco, é necessário realizar os testes adequados de controle de qualidade para comprovar se os requisitos impostos para seu uso estão sendo atendidos.

A.4 Preparações radiofarmacêuticas autólogas

São radiofármacos resultantes da marcação com radionuclídeos de amostras do paciente, geralmente células sanguíneas, que são administradas novamente ao paciente. A preparação de radiofármacos a partir de elementos celulares sanguíneos implica no manuseio de amostras de sangue do paciente, requerendo, normalmente, uma manipulação muito maior do que a preparação de

²² **Monografias gerais**, onde são descritos os princípios e metodologias a serem utilizados em cada ponto das monografias individuais, bem como uma tabela composta pelas características físicas de vários radionuclídeos. **Monografias individuais** referem-se a radiofármacos específicos, incluindo as preparações de ^{99m}Tc , entre outras (BRINGHAMMAR; ZOLLE, 2007).

²³ **Farmacopeias** constituem-se em guias e diretivas referentes ao armazenamento, ao uso e à liberação de produtos radiofarmacêuticos, que estão sujeitas às legislações nacionais e internacionais. Visam a eficácia, a qualidade e a segurança desses produtos (SAHA, 2010).

outros radiofármacos. Por este motivo é necessário acentuar as medidas sanitárias durante a sua preparação.

Devido ao tipo de manipulação que requer e pelo caráter absolutamente individual da preparação, preparação de radiofármacos autólogos deve ser considerada como uma fórmula magistral²⁴ injetável, obedecendo aos requisitos exigidos pela legislação.

Na preparação de radiofármacos baseados em células sanguíneas, podem-se utilizar eritrócitos, plaquetas e leucócitos, marcados com diferentes radionuclídeos, em função da sua finalidade.

A marcação de células sanguíneas pode ser efetuada *in vitro* ou *in vivo*, sendo que a marcação *in vitro* produz melhores imagens cintilográficas (RAKIAS; ZOLLE, 1996; BALABAN et al., 1986).

B. Boas Práticas de Fabricação

Os procedimentos regulatórios para o controle de produtos radiofarmacêuticos são, na maioria das vezes, determinados pela origem desses produtos e pelos métodos de fabricação, que podem ser radiofármacos preparados em: radiofarmácia hospitalar; radiofarmácia centralizada; centros e institutos nucleares em escala industrial; e centros de *Positron Emission Tomography* (PET), que serão posteriormente detalhados (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1975).

Em todos esses casos, os radiofármacos devem ser manufaturados de acordo com os princípios básicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para produtos farmacêuticos estéreis, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (ARAÚJO et al., 2008).

BPF é um sistema desenvolvido para garantir que os fármacos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com seus padrões de qualidade, visando eliminar riscos envolvidos na produção. O cumprimento das BPF visa minimizar os riscos presentes na produção farmacêutica, que não podem ser detectados com a análise do produto final, tais como: contaminação cruzada,

²⁴ **Preparação magistral** é um medicamento preparado mediante manipulação em farmácia, a partir de fórmula constante de prescrição médica (BRASIL, 1998).

contaminação com material particulado ou alteração ou mistura de produtos (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; BRASIL, 2003; BOTET, 2006).

A Garantia da Qualidade é um conceito mais amplo que envolve todos os aspectos que, individual ou coletivamente, influenciam na qualidade do produto. Representa a soma de todas as ações realizadas com o objetivo de garantir que os produtos médicos apresentem a qualidade requerida para seu fim. A Garantia da Qualidade incorpora as BPF e o Controle de Qualidade (BRASIL, 2003; BOTET, 2006).

A implantação de um Programa de Garantia da Qualidade é essencial, devido à meia vida curta dos radiofármacos, que são liberados e administrados aos pacientes pouco tempo após a sua produção; desta forma, os resultados de certos ensaios de controle de qualidade podem, eventualmente, ser retrospectivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

C. Programa de Garantia da Qualidade

Alguns aspectos importantes das BPF aplicados ao Programa de Garantia da Qualidade devem ser considerados no que se refere à produção de radiofármacos, como: pessoal; instalações e equipamentos; condições assépticas (ARAÚJO et al., 2008).

C.1 Pessoal

Conforme as recomendações da OMS, o estabelecimento produtor (hospital, radiofarmácia centralizada, industrial ou centro PET) e seu pessoal devem estar sob controle de uma pessoa com comprovada formação acadêmica, além de demonstrar experiência prática e conhecimentos na área de radiofarmácia e higiene das radiações. O pessoal de suporte técnico e acadêmico deve possuir formação adicional (pós-graduação) ou treinamento técnico e experiência apropriada para a execução de suas funções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

C.2 Instalações e equipamentos

São necessárias instalações especiais para a manipulação de elementos radioativos, de modo a prevenir a contaminação do meio ambiente por materiais radioativos liberados durante a confecção e o processamento. Nos laboratórios de produção, as atividades (Ci) processadas são altas, exigindo blindagem e ventilação controlada, sendo ideal o uso de aparatos para a manipulação remota (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2004).

Os equipamentos utilizados, incluindo os específicos para medida da radiação, devem ser calibrados e avaliados em intervalos regulares, além de serem conferidos diariamente ou antes de iniciar a produção (ARAÚJO et al., 2008).

A dispensação, embalagem, rotulagem e transporte dos radiofármacos devem obedecer às regulamentações nacionais e internacionais pertinentes

(ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005a; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005b; BRASIL, 1998; BRASIL, 2004; (INTERNATIONAL AIR TRANSPORT ASSOCIATION, 2007).

Os rejeitos radioativos devem ser armazenados e controlados. Os sistemas de contenção devem prevenir a contaminação e a exposição do pessoal dentro e fora das instalações. A eliminação dos resíduos líquidos deve ser monitorada e tratada, enquanto os resíduos sólidos estão dispostos em repositórios autorizados para o seu decaimento (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2004).

Materiais radioativos são geralmente produzidos em pequenos lotes. Recipientes de chumbo pesado são utilizados como blindagem para proteção contra radiação e necessitam de um sistema especial para sua movimentação dentro da área de trabalho (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2004).

Como princípio geral das BPF, os edifícios devem estar adequadamente localizados, desenhados, construídos, adaptados e mantidos de forma a possibilitar o processo produtivo apropriado. Laboratórios para a manipulação de materiais radioativos devem ser especificamente planejados, levando em consideração os aspectos de proteção radiológica, além dos aspectos de limpeza e esterilidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; BOTET, 2006).

C.3 Condições assépticas

A ocorrência de contaminação cruzada deve ser prevenida pela adoção de sistemas fechados de manufatura (celas), possibilitando a produção de diferentes produtos no mesmo local ou ao mesmo tempo, desde que sejam eficientemente segregados (NASH; WACHTER, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; BOTET, 2006; ZOLLE, 2007).

No caso de reagentes liofilizados para marcação, esses devem ser produzidos com procedimento asséptico. De forma geral, deve-se tomar cuidado com a limpeza, esterilização e operação do equipamento de liofilização para uso em produção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Conforme os requisitos das BPF relativos à produção de fármacos estéreis, esses devem ser produzidos em áreas limpas, sendo que a entrada para essas áreas deve ser feita por meio de câmaras de passagem de pessoal, de equipamentos e de materiais. As áreas limpas devem ser mantidas com padrão de limpeza previamente especificado e fornecimento de ar apropriado, com filtros de eficiência comprovada. Isso protege o produto da contaminação microbológica do ambiente (NASH; WACHTER, 2003; JIMENEZ, 2004; BOTET, 2006; ZOLLE, 2007).

D. Garantia e Controle da Qualidade

O Controle de Qualidade é um dos pontos principais nas normas de Boas Práticas Radiofarmacêuticas (BPR). Ele se refere a uma série de medidas e processos para garantir a qualidade do produto final, antes da sua administração. Dada a sua importância, a Garantia de Qualidade inclui, entre outras, a validação de técnicas, a calibração de aparelhos e equipamentos utilizados no processo de produção (RAKIAS; ZOLLE, 1996).

As preparações radiofarmacêuticas podem ser de vários tipos e, para cada tipo, há um processo de Controle de Qualidade, em função da sua própria natureza (RAKIAS; ZOLLE, 1996).

A principal diferença entre medicamentos não radioativos e preparações radiofarmacêuticas está no prazo de validade, sendo que para os não radioativos, o período poderá ser de alguns dias ou até mesmo anos e para as preparações radiofarmacêuticas, de algumas horas. Devido ao curto tempo de meia-vida dos radionuclídeos, muitos radiofármacos têm que ser produzidos, controlados e

administrados num curto espaço de tempo. O cumprimento das Boas Práticas de Produção (BPP) é essencial, uma vez que o radiofármaco, por vezes, é administrado sem os resultados dos testes de esterilidade e apirogenicidade (RAKIAS; ZOLLE,1996).

Tornou-se necessária a produção dos radiofármacos no local onde são administrados devido: à utilização dos "*kits*" liofilizados, ao curto tempo de meia-vida de alguns radionuclídeos e ao uso de geradores e ciclotron. Há diferentes aspectos a serem controlados nos radiofármacos: ensaios comuns a todos os medicamentos, ensaios específicos dos radiofármacos, controle físico-químico, controle radioquímico e controle biológico (BALABAN et al.,1986; RAKIAS; ZOLLE, 1996; SAHA, 2010).

A Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade devem assumir os seguintes aspectos como principais responsabilidades (ARAÚJO et al., 2008):

- elaborar instruções detalhadas de cada ensaio e análise e realizar a revisão de procedimentos e especificações;
- garantir a identificação e segregação adequada das amostras para prevenir misturas e contaminação cruzada;
- garantir que a monitoração ambiental, qualificação de equipamentos e validação de processos sejam conduzidos de forma apropriada para avaliar a adequação das condições de fabricação;
- realizar a liberação ou rejeição de matérias-primas, produtos intermediários, materiais de envase e embalagem e de cada lote de preparação final;
- avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos finais e, quando necessário, das matérias-primas e produtos intermediários;
- estabelecer prazos de validade, tendo como base o período validado, relacionado às condições específicas de estocagem;
- assumir a responsabilidade de retenção de amostras de produtos radiofarmacêuticos e gerar registros apropriados da distribuição.

Dependendo do tamanho do estabelecimento, a Garantia da Qualidade e o Controle de Qualidade devem ser organizados em grupos separados. A

Garantia da Qualidade pode ainda incluir a monitoração e validação dos processos produtivos (ARAÚJO et al., 2008).

O procedimento de amostragem deve ser adaptado ao seu propósito e escrito em um protocolo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

E. Regulamentação dos radiofármacos

A regulamentação é um ponto importante no que se refere aos radiofármacos. Na Europa, em especial na Inglaterra, a regulamentação dos radiofármacos pelas autoridades competentes ocorre desde 1965; nos EUA, desde 1938. Todas as normas internacionais sempre estiveram apoiadas sobre o tripé – segurança, eficácia e qualidade – em conjunto com os aspectos radiológicos e sanitários (OLIVEIRA, 2010).

Nos EUA, as BPF fazem parte do *Code of Federal Regulations* (CFR) e são publicadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como *current Good Manufacturing Practice* (cGMP). Compostos radioativos são regulados pelo FDA da mesma forma que os fármacos (ARAÚJO et al., 2008).

O FDA fornece também um guia para condução de inspeções em locais de produção de compostos radioativos para determinar a conformidade com os regulamentos, oferece suporte aos programas de inspeção para produtos estéreis, com instruções específicas para condução de inspeções em estabelecimentos produtores de radiofármacos (ARAÚJO et al., 2008).

Compostos utilizados em PET são considerados pelo FDA como um tipo particular de radiofármacos e, portanto, as BPF destes compostos estão descritas em procedimento específicos (ARAÚJO et al., 2008).

A Comissão Europeia adota diretivas para regulamentar as BPF para fármacos de uso humano e veterinários na Europa (ARAÚJO et al., 2008).

A *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) elaborou um Guia de BPF para a produção de radiofármacos. O guia está dividido em duas partes: a *primeira*, considerando os radiofármacos preparados a partir de reagentes liofilizados para marcação e a *segunda*, para os radiofármacos PET e outros produzidos localmente (ARAÚJO et al., 2008).

Embora a regulamentação estabelecida nos EUA e Europa tenha grande influência internacional, devida à importância de tais mercados, muitos países ou grupos de países possuem seus próprios textos que têm peso de lei (ARAÚJO et al., 2008).

Alguns países das Américas adotaram o esquema de certificação da OMS para o Programa de Garantia da Qualidade e também aplicam procedimentos padrões de BPF na produção local de fármacos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A OMS publicou o texto final sobre os radiofármacos, a ser adicionado à Farmacopeia Internacional²⁵, 4ª edição. De acordo com esse documento, as instalações e procedimentos destinados à produção, à utilização e ao armazenamento de radiofármacos estão sujeitos ao licenciamento feito pelas autoridades regionais ou autoridades nacionais competentes. O licenciamento requer o cumprimento das normas aplicáveis às preparações farmacêuticas e daquelas aplicáveis aos materiais radioativos. Devem ser observadas as BPF, além de procedimentos de segurança para o manuseio e a produção de radioisótopos, conforme as disposições da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Criado em 1995, o *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) consiste em um acordo entre as autoridades sanitárias de diversos países e atua, principalmente, no campo das BPF. O Guia de BPF publicado pelo PIC/S, em setembro de 2009, incluiu um anexo contendo as especificidades relacionadas à produção de radiofármacos (FERREIRA et al., 2011).

As farmacopeias, por sua vez, são utilizadas como material de referência complementar pelos fabricantes de radiofármacos e pelas autoridades sanitárias, a fim de atestar se a qualidade de um radiofármaco é adequada para as aplicações clínicas. Tradicionalmente, as farmacopeias tratam da definição dos padrões de qualidade de preparações farmacêuticas e, atualmente, incluem várias preparações radiofarmacêuticas (FERREIRA et al., 2011).

²⁵A **Farmacopeia Internacional** (Ph. Int.) possui um conjunto de procedimentos recomendados para a análise e especificações para a definição de substâncias farmacêuticas, excipientes e formas farmacêuticas. Tem por objetivo servir como fonte de material para referência ou adaptação de qualquer Estado-Membro da OMS que deseja estabelecer requisitos farmacêuticos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

No Brasil, o órgão de vigilância sanitária responsável pela concessão e solicitação de registros de radiofármacos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As BPF no Brasil foram publicadas na Resolução RDC 210, de 04 de agosto de 2003, da ANVISA do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003). Essa resolução determina que todos os radiofármacos produzidos a partir de substâncias radioativas e de uso restrito a hospitais e clínicas especializadas, passem a ter registro no Brasil. Ela também estabelece os critérios para a realização dos chamados “estudos clínicos”, que se caracterizam pela aplicação de novos radiofármacos em seres humanos (BRASIL, 2009).

A composição do radiofármaco, sua meia-vida, bem como suas propriedades, toxicologia e características físico-químicas estão entre as informações obrigatórias que devem estar descritas no pedido do registro. Os fabricantes também terão que apresentar Relatórios de Farmacovigilância e seguir os modelos dos textos de bulas especificados pela ANVISA (BRASIL, 2009).

O registro estabelece os requisitos mínimos a serem observados na fabricação dos radiofármacos. Esses requisitos se referem tanto à produção desses medicamentos nas indústrias e instituições nucleares quanto à preparação deles em hospitais, radiofarmácias centralizadas e centros de tomografia (BRASIL, 2009).

Entre os pontos abordados pela legislação, estão a seleção e a capacitação dos trabalhadores, a sua movimentação entre as áreas radioativas e não radioativas. Além disso, são tratados também o processo de liberação de lotes para uso e os requisitos relacionados às instalações físicas, que compreendem a radioproteção, condições de limpeza e esterilidade dos equipamentos utilizados durante os procedimentos (BRASIL, 2009).

No Brasil, até o presente momento, não existe uma regulamentação específica para a produção de radiofármacos. Entretanto, algumas iniciativas foram tomadas para contribuir com esta regulamentação. Em meados de 2006, foi instituída a Subcomissão de Radiofármacos da Farmacopeia Brasileira, incumbida de elaborar as monografias dos radiofármacos. Paralelamente, no final de 2006, a ANVISA instituiu um grupo de trabalho para elaborar a regulamentação específica para a produção e o registro de radiofármacos. Outro grupo de trabalho foi também instituído pela ANVISA para regulamentar o uso de tais produtos nos serviços de Medicina Nuclear (ARAÚJO et al., 2008).

O IPEN participa ativamente de tais grupos de trabalho, contribuindo para a regulamentação da produção e para o uso dos radiofármacos no país (ARAÚJO et al., 2008).

F. Radiofarmácia

A radiofarmácia é um ramo da ciência farmacêutica que se ocupa da pesquisa e desenvolvimento, produção, Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade e demais aspectos relacionados aos radiofármacos. Para a proteção da saúde dos pacientes, dos profissionais envolvidos e do público em geral, os serviços de MN devem atender aos requisitos e parâmetros de instalação e funcionamento estabelecidos pela Resolução RDC Anvisa nº 38/2008 (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2019).

A radiofarmácia é uma ciência essencial para a MN e está dividida em alguns tipos, conforme Figura 7.

Figura 7 – Tipos de Radiofarmácia

Fonte: PUJATTI, 2015; autora da tese.

F.1 Radiofarmácia industrial

A radiofarmácia industrial produz radiofármacos em larga escala e distribui para uma grande região. Os produtos produzidos são basicamente: radiofármaco pronto para uso, geradores, “kits” de reagentes e radionuclídeos.

F.2 Radiofarmácia centralizada

A radiofarmácia centralizada é responsável pela produção em dose unitária em larga escala com atendimento sob demanda (prescrição). Ela centraliza grande parte dos materiais radioativos de uma região geográfica em uma única instalação, comercializando seus produtos para os diversos centros de MN.

F.3 Radiofarmácia hospitalar

A radiofarmácia hospitalar é responsável pelo preparo da dose e sua administração ao paciente. Atende à produção local com fornecimento sob demanda (prescrição). Os procedimentos realizados podem variar consideravelmente em diferentes partes do mundo. No entanto, por razões de clareza, essas diferenças podem ser classificadas em três grandes categorias, nos níveis operacionais 1, 2 e 3. Cada uma dessas categorias pode ser subdividida, a fim de diferenciar as qualificações do pessoal, o treinamento, as instalações, os equipamentos, os tipos de procedimentos, a administração essencial em todos os níveis, o Controle e a Garantia da Qualidade (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2008).

Para que uma clínica ou hospital manipule qualquer material radioativo, é necessário obter a licença da CNEN, além de atender a todos os requisitos regulamentares, dispor de infraestrutura adequada e de pessoal treinado (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2008).

G. Desenvolvimento de novos radiofármacos

Atualmente, os radiofármacos utilizados comercialmente correspondem aos requisitos necessários para o seu uso, mas o que se espera são radiofármacos específicos que permitam o diagnóstico precoce de várias patologias ou a terapia extremamente seletiva do órgão-alvo. Alguns dos fatores que influenciam a criação de novos radiofármacos são (SAHA, 2010):

- compatibilidade entre o radionuclídeo e a molécula que a este se pretende ligar, avaliada pelo conhecimento das propriedades químicas dos dois componentes;
- estequiometria, que indica a quantidade que deve ser adicionada de cada componente. Concentrações muito altas ou baixas de algum componente podem afetar a integridade da preparação;
- carga e tamanho da molécula, que podem determinar a absorção no sistema biológico. Por exemplo, moléculas com massa molecular maior do que 60.000 não são filtradas nos rins;
- ligação às proteínas, que afeta a distribuição e depuração do radiofármaco e é influenciada pela carga da molécula, pelo pH, pelo tipo de proteína e pela concentração de ânions no plasma;
- solubilidade, que determina a distribuição e a localização do radiofármaco. Substâncias lipossolúveis difundem-se melhor na membrana celular e, conseqüentemente, serão mais facilmente localizadas no órgão-alvo;
- estabilidade dos radiofármacos, que compromete a sua utilização. Os compostos devem ser estáveis *in vitro* e *in vivo*. Devem ser estabelecidas as condições ótimas de temperatura, pH e luz, pois irão determinar as condições de preparação e armazenamento. A quebra do composto *in vivo* origina biodistribuição indesejável da radioatividade;
- biodistribuição, que indica a utilidade e eficácia do radiofármaco. Os estudos de biodistribuição incluem a avaliação da distribuição nos tecidos, a depuração plasmática e o tipo de excreção após administração do radiofármaco. A distribuição tecidual indica se o composto tem interesse para o diagnóstico de determinado órgão e a excreção avalia o tempo durante o qual o paciente estará exposto à dose de radiação.

O desenvolvimento de novos radiofármacos para a terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos órgãos-alvos, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo assim, ao máximo, a toxicidade

para os tecidos saudáveis. Deverão apresentar as seguintes características (VOLKERT; HOFFMAN, 1999):

- direcionamento seletivo *in vivo* para as células cancerígenas;
- capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição no tecido tumoral;
- capacidade para a retenção no tecido alvo;
- capacidade de eliminação dos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

O desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar que requer a colaboração de várias áreas, como química, física, biologia e medicina, a fim de aprimorar os radiofármacos existentes e obter novos radiofármacos cada vez mais próximos do ideal (OLIVEIRA et al., 2006).

2.4.2 Utilização dos radiofármacos

A escolha de um radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco a ser aplicado em diagnóstico ou terapia em MN depende principalmente das suas características físicas, sendo elas: o tipo de emissão nuclear, o tempo de meia-vida e a energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida.

A seguir, são descritos resumidamente os radiofármacos utilizados tanto para diagnóstico quanto para terapia.

A. Radiofármacos para diagnóstico

A energia do fóton γ emitido pelo radionuclídeo que entra na composição do radiofármaco para diagnóstico deve estar entre 80 e 300 keV. Os raios γ com energia inferior a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente. Aqueles com energia superior a 300 keV resultarão em imagens de má qualidade. Adicionalmente, o tempo de meia-vida deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar no paciente e realizar a imagem (SAHA, 2004).

Na Tabela 3, estão resumidas as características físicas de radionuclídeos usados em diagnóstico.

Tabela 3 – Radionuclídeos para diagnóstico

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios γ (KeV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m}Tc	6h	TI	140	89
^{131}I	193h	β^- , γ	364	81
^{123}I	13h	CE	159	83
^{67}Ga	78h	CE	93,185,300,394	37,20,17,5
^{111}In	67h	CE	171,245	90,94
^{201}Tl	73h	β^+	135,167	3,2
^{11}C	20,4min	β^+	511	99,8
^{13}N	10min	β^+	511	100
^{15}O	2,07min	β^+	511	99,9
^{18}F	110min	β^+	511	96,9
^{124}I	4,2dias	β^+	511	25
^{64}Cu	13h	β^+	511	38

TI – Transição Isomérica CE – Captura Eletrônica

Fonte: SAHA, 2004.

Os radiofármacos para diagnóstico estão classificados de duas formas, dependendo da forma de ligação desses radiofármacos com o órgão-alvo. São elas: radiofármacos de perfusão e radiofármacos específicos (BRASIL, 2009):

- radiofármacos de perfusão (1ª geração): são aqueles que são transportados no sangue e atingem o órgão-alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não existem locais específicos de ligação; são distribuídos de acordo com o tamanho e a carga do composto (JURISSON et al., 1993).
- radiofármacos específicos (2ª geração): são aqueles direcionados por moléculas biologicamente ativas, como anticorpos e peptídeos. Essas moléculas se ligam a receptores celulares ou são transportadas para o interior de determinadas células. A capacidade da biomolécula reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido alvo e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo (JURISSON et al., 1993).

A maior parte dos radiofármacos em uso clínico corresponde a radiofármacos de perfusão, mas atualmente são os radiofármacos específicos que têm sido estudados na área da química radiofarmacêutica. Os radiofármacos

específicos têm sido intensamente explorados para o desenvolvimento de radiofármacos aplicados ao diagnóstico e terapia de tumores específicos e identificação de receptores cerebrais, relacionados ao diagnóstico de doenças como *Alzheimer*, *Parkinson* e outros tipos de demências (BRASIL, 2009).

Entre os radiofármacos utilizados para diagnóstico, os que contêm na sua composição ^{99m}Tc representam cerca de 90% da totalidade. Esse fato deve-se às características físicas do ^{99m}Tc , como: tempo de meia-vida de 6 h, emissão γ com energia adequada ao detector (140 keV) e disponibilidade por meio de gerador de baixo custo (DILWORTH; PARROTT, 1998). O tempo de meia-vida de ^{99m}Tc é suficientemente longo para a preparação dos radiofármacos, administração e aquisição das imagens, e suficientemente curto para minimizar a dose de radiação no paciente (JURISSON et al., 1993).

Os radiofármacos específicos são classificados de acordo com o receptor específico ou com o alvo específico. Os radiofármacos desenvolvidos para se ligarem a receptores têm como objetivo detectar alterações na concentração dos mesmos em tecidos biológicos, especificamente em tecidos tumorais (OLIVEIRA et al., 2006).

No ANEXO 2, são apresentados os radiofármacos de perfusão e os radiofármacos específicos utilizados para diagnóstico clínico bem como as suas aplicações.

A.1 Métodos de obtenção de imagem

A cintilografia, cintigrafia, gamagrafia, cintilograma ou cintigrama é um método de diagnóstico por imagem da MN. Na tela do computador, são gerados fotos ou filmes da distribuição de um radiotraçador injetado no paciente, que podem ser analisados da forma visual ou quantitativa, por meio de cálculos da concentração e velocidade de movimento desses radiotraçadores (ZIESSMAN; O'MALLEY, 2013).

Nesse tipo de exame, são formadas primariamente imagens funcionais em contraste com a radiologia geral em que são formadas imagens anatômicas. O radiotraçador é o radiofármaco escolhido de acordo com o órgão e função a serem estudados. A radiação γ é uma onda eletromagnética, cujo "brilho" ou cintilação é apenas visto por meio de uma máquina chamada gama-câmara, que

permite a visualização de imagens dos órgãos internos (ZIESSMAN; O'MALLEY, 2013).

A tomografia de emissão é um ramo da imagem médica que engloba duas técnicas principais: a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons, do inglês *Positron Emission Tomography* (PET). Ambas as técnicas utilizam materiais radioativos (radiotraçadores), administrados ao paciente para obter imagens com informação sobre as propriedades fisiológicas do corpo (WERNICK; AARSVOLD, 2004).

As técnicas PET e SPECT distinguem-se, principalmente, pelo tipo de radioisótopo incorporado no traçador, que resultará num modo de detecção do decaimento radioativo do radioisótopo de forma diferente para cada técnica. O SPECT usa radiofármacos marcados com um emissor de fóton único, que é um radioisótopo que emite um fóton gama por cada decaimento radioativo. O PET requer a marcação com um isótopo que seja emissor de pósitron. Neste caso, ocorre emissão de um pósitron que percorre uma distância curta (aproximadamente 1 a 2 mm) até se aniquilar com um elétron. Da aniquilação, resultam dois fótons de 511 KeV, em sentidos opostos. Essa diferença entre o número de fótons emitidos por ambas as técnicas determina o tipo de *hardware* necessário para detectar e localizar cada evento (WERNICK; AARSVOLD, 2004).

No ANEXO 3, são apresentados os detalhes da técnica PET e no ANEXO 4, são mostrados detalhes da técnica SPECT.

B. Radiofármacos para terapia

Os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes (partículas α , β ou *elétrons Auger*) são indicados para tratamento de tumores. O tipo de partícula a ser utilizada depende do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e farmacocinética²⁶ do radiofármaco, conforme descrito a seguir (OLIVEIRA et al., 2006):

- radionuclídeos emissores de partículas β^- : são os mais utilizados em terapia. Essas partículas permitem uma dose de radiação uniforme,

²⁶ **Farmacocinética** é o caminho que o medicamento segue no organismo dos seres vivos (PIRES et al., 2014).

apesar da sua deposição em tecidos-alvo (tumores) ser heterogênea (OLIVEIRA et al., 2006);

- radionuclídeos emissores de partículas α : são os escolhidos quando se pretende que a radiação tenha um pequeno alcance. Apesar de existirem mais de 100 radionuclídeos emissores de partículas α , a maioria apresenta tempos de meia-vida muito longos, incompatíveis com a aplicação *in vivo* e sendo, também, de difícil produção (OLIVEIRA et al., 2006);
- radionuclídeos emissores de *elétrons Auger*: os *elétrons Auger* apresentam capacidade ionizante baixa, quando situados no citoplasma das células, mas elevada, quando incorporados em compostos que interagem diretamente com o DNA. Embora não existam radiofármacos de uso comercial emissores de *elétrons Auger*, essa é uma área ativa de investigação. Será necessário desenvolver um radiofármaco específico que possa ser internalizado pelas células e que atinja o núcleo das mesmas (OLIVEIRA et al., 2006).

A emissão de raios γ é importante para a aquisição de imagem, mas não contribui para a eficácia da terapia, pelo contrário, aumentará a dose de radiação nos tecidos saudáveis do paciente (VOLKERT; HOFFMAN, 1999).

O tempo de meia-vida é um parâmetro importante na escolha de radionuclídeos para a terapia, devendo adequar-se à farmacocinética do radiofármaco e ao tipo de tumor (JURISSON et al., 1993).

Na Tabela 4, são apresentados os principais radionuclídeos com potencial terapêutico, sendo que alguns já são utilizados e outros estão em fase de estudo (VOLKERT; HOFFMAN, 1999; VALLABHAJOSULA, 2001).

Tabela 4 – Radionuclídeos para terapia

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida (dias)	Modo de decaimento	Energia Máxima β (MeV)	Energia raios γ (MeV)	Alcance máximo nos tecidos (mm)
^{131}I	8	β^-	0,81	0,364 (81%)	2,4
^{32}P	14,3	β^-	1,71	-	8,7
^{67}Cu	2,6	β^-	0,57	0,185 (48%)	-
				0,092 (23%)	-
^{177}Lu	6,7	β^-	0,5	0,113 (6,4%)	-
				0,208 (11%)	-
^{89}Sr	50,5	β^-	1,46	-	8,0
^{186}Re	3,8	β^-	1,07	0,137 (9%)	5,0
^{153}Sm	1,9	β^-	0,8	0,103 (29%)	3,0
^{90}Y	2,7	β^-	2,27	-	12,0
^{188}Re	0,71	β^-	2,11	0,155 (15%)	10,8
$^{177\text{m}}\text{Sn}$	13,6	β^-	0,13	0,158 (87%)	0,3
^{213}Bi	0,76h	α	8,0	0,440 (17%)	0,1
^{212}Bi	1 h	α	6,0	0,727 (7%)	70,0
^{211}At	0,3	α	6,0	0,670 (0,3%)	65,0
^{125}I	60,3	CE	0,4Kev (e-Auger)	25-35 KeV	10,0

CE – Captura Eletrônica

Fonte: VOKERT; HOFFMAN, 1999; VALLABHAJOSULA, 2001.

No ANEXO 5, são apresentados os radiofármacos para terapia e as suas indicações terapêuticas.

C. Teranósticos

O termo teranóstico, na MN, implica na união do diagnóstico por imagem e da terapia, usando a mesma molécula ou moléculas muito similares que são radiomarcadas com radionuclídeos emissores gama (γ) ou de pósitrons (β^+) para diagnóstico ou com radionuclídeos emissores beta negativos (β^-) ou alfa (α) para terapia. Assim, esses agentes podem ser usados tanto para imagem quanto para terapia.

Além disso, diferentes isótopos do mesmo elemento, como o Iodo-123 (^{123}I) (emissor gama) e o ^{131}I (emissor gama e beta negativo), também podem ser usados para fins teranósticos. No teranóstico, a administração do radiofármaco marcado com um radionuclídeo para diagnóstico permite a aquisição de imagens e o cálculo dosimétrico, garantindo a visualização direta de tecidos tumorais e

normais, além de determinar a probabilidade de efetividade de um tratamento posterior com um radionuclídeo terapêutico (GRUPO RPH, 2018).

Um dos pares teranósticos que mais tem se desenvolvido nos últimos anos é o Galio-68 (^{68}Ga) / Lutécio-177 (^{177}Lu), devido a suas características físico-químicas semelhantes. Tem havido um crescente interesse também pelo uso de abordagem teranóstica para o câncer de próstata, um dos tipos mais comuns de cânceres e o mais prevalente em homens, especialmente naqueles acima dos 65 anos. Com o advento do *Prostatic Specific Membrane Antigen* (PSMA) que, quando ligado ao ^{68}Ga , permite a visualização de receptores específicos para esse tipo de câncer, há um grande potencial para a realização da terapia utilizando a mesma molécula, porém marcada com ^{177}Lu , de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (GRUPO RPH, 2018).

2.5 Estudo do cenário atual

Para determinar o cenário atual do mercado de radiofármacos, alguns itens foram estudados separadamente, conforme apresentado na Figura 8.

Figura 8 – Itens estudados para avaliação do cenário atual

Fonte: autora da tese.

2.5.1 Cenário atual da produção de radionuclídeos

Conforme mencionado anteriormente, os radionuclídeos utilizados na produção de radiofármacos são produzidos artificialmente em reatores nucleares, aceleradores de partículas e em geradores de radionuclídeos. A seguir, a situação atual de cada um destes processos será descrita.

2.5.1.1 Produção de radionuclídeos em reator nuclear

O principal reator nuclear de pesquisas do Brasil é o IEA-R1 do IPEN (GUARDIA, 2013). Segundo informações obtidas no Centro do Reator de Pesquisa (CRPq) do IPEN, esse reator é responsável por atividades importantes da área de pesquisa e foi produtor de radionuclídeos até junho de 2015. Atualmente, esse reator produz apenas o Samário-153 (^{153}Sm), esporadicamente. O IPEN importa 100% dos radionuclídeos utilizados na produção dos geradores de tecnécio.

A fim de atender à demanda nacional atual, deixando o Brasil autossuficiente na produção de radioisótopos e fontes radioativas usadas na MN, indústria, agricultura e meio ambiente, teve início, em 2008 o projeto do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB). Ele será um reator nuclear de pesquisa e produção de radioisótopos. Seu desenvolvimento está a cargo da CNEN e será construído em Iperó (SP) ao lado do Centro Experimental de Aramar, da Marinha, onde o protótipo do submarino nuclear brasileiro também está sendo desenvolvido (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2018).

O projeto básico de engenharia do RMB está concluído e o empreendimento já possui as licenças prévias do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e da Diretoria de Radioproteção e Segurança Nuclear da CNEN. Foi iniciado o projeto detalhado de engenharia do reator e sistemas associados, com a participação da empresa estatal Amazul Tecnologias de Defesa S.A. (AMAZUL) que, a partir de 2017, passou a ser coexecutora das etapas de implantação do RMB, em parceria com a CNEN. É importante destacar a participação, nessa etapa, da empresa argentina *INVESTIGACIÓN APLICADA* (INVAP), cuja contratação foi assinada em 21/12/2017, por ocasião da realização da Cúpula do Mercosul em Brasília (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2018).

No ANEXO 6, o cronograma previsto de implantação do RMB segundo o relatório de gestão do exercício de 2018 emitido em 2019 poderá ser visualizado.

O ^{99m}Tc é obtido a partir do ^{99}Mo , radioisótopo que tem toda a sua produção feita por poucos reatores ao redor do mundo (GUARDIA, 2013).

Na Tabela 5, o número de reatores do mundo por *status* é apresentado. Na Figura 9, a quantidade de reatores do mundo que produzem isótopos pode ser visualizada. Na Tabela 6, estão listados os reatores de pesquisa existentes no Brasil (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2017a).

Tabela 5 – Total de reatores de pesquisa do mundo por *status*

Região	Operacional	Temporariamente desligado	Em Construção	Planejado	Descomissionado	Desativado
América do Norte	49			1	174	3
América latina	16	1	1	2	3	
Europa Ocidental	31	4	1	2	107	8
Europa Oriental	73	3	4	1	52	
África	6	3			1	1
Oriente Médio e Ásia do Sul	15		2		5	
Sudeste Asiático e Pacífico	4	2		1	2	2
Extremo Oriente	22	9		4	16	1
Total	216	22	8	11	360	15

Fonte: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2017a; autora da tese.

Figura 9 – Quantidade de reatores do mundo que produzem isótopos

Fonte: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2017a; autora da tese.

Tabela 6 – Reatores de pesquisa no Brasil

Nome	Tipo	Potência Térmica (kW)	Situação	Localização
RMB	POOL	30000.0000	Planejado	Iperó (SP)
IEA-R1	POOL	5000.0000	Operacional	IPEN (SP)
IPR-R1	TRIGA MARK I	100.0000	Operacional	CDTN (MG)
ARGONAUTA	ARGONAUT	0.2000	Operacional	IEN (RJ)
MB-01	POOL	0.1000	Operacional	IPEN (SP)

Fonte: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2017a; autora da tese.

A estabilidade do fornecimento dos radioisótopos de aplicação médica é afetada por duas situações: o desligamento programado de reatores e problemas causados por paradas não programadas, como aconteceu em novembro de 2013, quando simultaneamente os reatores da Holanda, da África do Sul e do Canadá deixaram de operar (DANTAS, 2014).

Em abril de 2014, a *Nuclear Energy Agency* (NEA) analisou a provável demanda de ^{99}Mo e identificou que, a partir de 2016, existiria um aumento do risco quanto a uma nova interrupção de fornecimento, pois uma série de participantes da cadeia de suprimentos terminariam suas atividades. Outra preocupação apresentada nessa época foi sobre a possibilidade de ocorrerem atrasos ou cancelamentos dos projetos de novas unidades produtoras (NUCLEAR ENERGY AGENCY, 2014).

Em 2017, a NEA publicou que os riscos abordados em 2014 não se concretizaram devido a dois fatores: 1) o mercado se estruturou substancialmente após a crise da oferta entre 2009 e 2010 e essa reestruturação levou à maior eficiência no uso do material nas diferentes camadas da cadeia de suprimentos; 2) ações positivas tomadas por alguns dos restantes membros da cadeia de suprimentos fez aumentar progressivamente sua capacidade de produção (NUCLEAR ENERGY AGENCY, 2017).

Inovações tecnológicas e planejamento necessários para garantir o fornecimento de radioisótopos em longo prazo estão sendo feitos; entretanto, o mercado continua a enfrentar desafios como a meta do governo de remover o suporte fornecido à cadeia de suprimento e o nível de capacidade de reserva de

interrupção, o chamado *Outage Reserve Capacity* (ORC)²⁷, que permanece sem recompensa pelos serviços fornecidos (CHARLTON, 2017).

Atualmente, o fornecimento de radionuclídeos é suficiente. Para que ele seja mantido, deve planejar, programar, e gerenciar as interrupções com o uso da ORC realizada na cadeia de suprimentos, deve haver um alto grau de cooperação entre os participantes dessa cadeia e deve ocorrer um monitoramento regular, em particular, em termos de progressos na criação de novas capacidades de mercado (CHARLTON, 2017).

2.5.1.2 Produção de radionuclídeos em acelerador de partículas

Os radionuclídeos utilizados na produção de radiofármacos também são produzidos em aceleradores de partículas ou cíclotrons. Existem 14 cíclotrons que operam no Brasil (FACURE et al., 2017).

A maioria desses equipamentos está concentrada na região Sudeste. O processo de licenciamento realizado no Brasil não considera a densidade populacional de cada estado; mas adota um modelo de competição livre. O número de cíclotrons aumentou nos últimos anos; no entanto, uma série de fatores externos como a distância dos centros de MN e pessoal qualificado, são grandes empecilhos para a viabilidade econômica desse tipo de instalação (FACURE et al., 2017).

Uma das principais utilizações dos radioisótopos de meia-vida curta, produzidos em aceleradores de partículas, é em exames de imagem. Por possuírem uma meia-vida curta, sua unidade produtora deve ser próxima ao local desses exames (PHELPS, 2000).

No ANEXO 3, são apresentados os detalhes desses exames de imagem e os principais radioisótopos utilizados.

Na Figura 10, são apresentadas as quantidades de cíclotrons, aparelhos PET e de serviços de MN por região do Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016; FACURE et al., 2017).

²⁷ Os participantes da cadeia de suprimentos de radionuclídeos coordenam os horários de operação e interrupção de suas instalações para garantir que a capacidade de fornecimento disponível exceda sempre a demanda do mercado. Essa disponibilidade garantida também significa que a capacidade de produção ficará inevitavelmente ociosa, ou seja, em reserva. Para mitigar os eventos inesperados na oferta de ⁹⁹Mo, essa reserva tornou-se conhecida como reserva de interrupção de capacidade ou *Outage Reserve Capacity* (ORC) (CHARLTON, 2017).

Figura 10 – Quantidade de cíclotrons, equipamentos PET e serviços de MN por região do Brasil no ano de 2016

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016; FACURE *et al.*, 2017; autora da tese.

Na Figura 11, as quantidades de cíclotrons e equipamentos PET por milhão de habitantes por região do Brasil podem ser observadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016; FACURE *et al.*, 2017).

Nessa figura, foi considerada a densidade populacional referente ao ano de 2016 com 206.081.432 habitantes no país (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2016).

Figura 11 – Quantidade de cíclotrons e equipamentos PET para cada milhão de habitantes por região do Brasil no ano de 2016

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016; FACURE *et al.*, 2017; autora da tese.

2.5.2 Cenário atual da produção de radiofármacos no Brasil

Os radiofármacos podem ser subdivididos em dois grupos distintos: um referente aos que apresentam tempo de decaimento radioativo inferior a 2 horas (meia-vida curta), e outro para os de meia-vida acima de duas horas (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

Com a perda do monopólio da CNEN, novas instalações produtoras de radiofármacos surgiram. Na Figura 12, são mostradas as localizações das instalações autorizadas a produzir radiofármacos do primeiro grupo, que não fazem parte da CNEN (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2018a).

Figura 12 – Instalações produtoras de radiofármacos (não pertencem a CNEN)

Fonte: autora da tese.

O número desses produtores no país tende a aumentar, uma vez que, em função da meia-vida muito baixa desses radiofármacos, a produção deve ficar próxima ao local de aplicação (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

Fazem parte do segundo grupo 37 radiofármacos e o gerador de ^{99m}Tc , que é utilizado em mais de 80% dos procedimentos de medicina nuclear. Nesses casos, a produção permanece sob o regime de monopólio da União, exercida pela CNEN (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

No ANEXO 4 são apresentados os principais exames de imagem que utilizam os radioisótopos desse segundo grupo.

Esses radiofármacos do segundo grupo são fornecidos para a área médica e são classificados da seguinte forma: gerador de tecnécio (1); radioisótopos primários (14); substâncias marcadas com ^{123}I , ^{131}I , Cromo-51 (^{51}Cr), ^{18}F , ^{153}Sm , Índio-111 (^{111}In) e ^{177}Lu (12); e reagentes liofilizados para marcação com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (14) (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

A principal unidade produtora da CNEN é o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), localizado em São Paulo. O IPEN é responsável por 95% dos radiofármacos usados nos hospitais e clínicas do Brasil. Produz atualmente 38 diferentes radiofármacos, incluindo o Flúor-FDG-18, além de ser o único produtor de Geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no país. No ANEXO 7, são apresentados os produtos e serviços comercializados pelo IPEN.

O IPEN produz 426 geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por semana, com participação de 4,4% do mercado mundial em consumo de ^{99}Mo . O IPEN também fornece fios de Iridio-192 (^{192}Ir) e sementes de Iodo-125 (^{125}I), ambos utilizados em tratamentos oncológicos, por meio de procedimentos de braquiterapia²⁸ (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

As outras unidades produtoras de radiofármacos da CNEN são: o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), no Rio de Janeiro, que produz o Flúor-FDG-18, ^{123}I ultra-puro e o metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (MIBG-123); o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), em Belo Horizonte, que produz o FDG- ^{18}F e Na^{18}F ; e o Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), em Recife, que produz somente o Flúor-FDG-18 (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

Na Figura 13, são apresentadas as unidades da CNEN produtoras de radiofármacos, sua localização e os principais insumos produzidos (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2017a).

²⁸ **Braquiterapia** é um tipo de radioterapia interna, na qual um material radioativo é inserido dentro ou próximo ao órgão a ser tratado. Para isso, são utilizadas fontes radioativas específicas, pequenas e de diferentes formas por meio de guias denominadas cateteres e sondas (INSTITUTO ONCOGUAIA, 2020).

Figura 13 – Unidades da CNEN produtoras de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

2.5.3 Medicina nuclear no Brasil

O Brasil tem um baixo uso *per capita* da medicina nuclear, ficando atrás até mesmo de outros países da América Latina. No *ranking* mundial de quantidade de procedimentos, o Brasil ocupa a 25ª posição (DANTAS, 2014).

Divididos a cada um mil habitantes por ano, o Canadá é o líder mundial com 64,6 exames, seguido da Alemanha, com 34,1 e dos Estados Unidos, com 31,5 exames. Na América Latina, a Argentina está em primeiro lugar com 11,1 exames. O Brasil, por sua vez, realiza 2,5 procedimentos a cada mil habitantes (DANTAS, 2014).

Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), o panorama nacional da especialidade apresenta os seguintes dados:

- mercado movimenta cerca de R\$ 1 bilhão/ano;
- 1,5 mil cintilografias/ano;
- 120 mil exames de PET/CT / ano;
- 20 mil tratamentos;
- 8 mil empregos diretos e indiretos.

O parque tecnológico atual da especialidade no Brasil é muito deficitário, tanto em termos de número de gama câmaras utilizadas na medicina nuclear convencional quanto em números de equipamentos de PET/CT. Segundo a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), comparado a países vizinhos, o número de equipamentos no país é deficitário (Figura 14). O Brasil apresenta número de gama câmaras semelhantes a países como Bolívia e Peru (PÁEZ et al., 2015).

Figura 14 – Gama câmara por milhão de habitantes na América Latina

Fonte: PÁEZ et al., 2015.

Na Tabela 7, é apresentada a distribuição da quantidade de equipamentos SPECT, gama câmara e PET na América latina e Caribe.

Tabela 7 – Recursos tecnológicos para Medicina Nuclear na América Latina e Caribe

Países	População (milhões)	Centros de MN	Gama Câmeras	SPECT	Híbridos	Total	PET
Argentina	40,3	295	48	214	8	270	23
Bolívia	9,9	6	3	8	0	11	0
Brasil	193,7	380	0	330	30	360	68
Chile	17	44	4	45	6	55	10
Colômbia	45,7	80	0	78	4	82	9
Costa Rica	4,6	6	2	7	0	9	1
Cuba	11,2	15	1	13	1	15	1
Equador	13,6	8	1	3	3	7	2
El Salvador	6,1	2	0	2	0	2	0
Guatemala	14	10	4	3	0	7	0
Haiti	10	0	0	0	0	0	0
Honduras	7,5	2	0	2	0	2	0
Jamaica	2,7	2	1	1	0	2	0
México	116	200	0	260	25	285	35
Nicaragua	5,7	1	0	1	0	1	0
Panamá	3,4	7	0	3	4	7	1
Paraguai	6,3	4	0	5	0	5	1
Peru	29,1	36	2	35	2	39	3
República Dominicana	10	11	1	12	0	13	1
Uruguai	3,4	8	0	14	3	17	2
Venezuela	28,6	34	13	28	1	42	6
TOTAL	571,8	1.141	80	1.064	87	1.231	161

Fonte: PÁEZ *et al.*, 2015.

Segundo a OMS, a densidade adequada de equipamentos PET seria de um equipamento para cada milhão de habitantes. É necessário mais do que dobrar o número de equipamentos PET no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016).

A utilização da tecnologia PET foi incorporada pelo sistema público de saúde à população em abril de 2014 por meio das portarias Nº 07, Nº 08 e Nº 09 (BRASIL, 2014).

Segundo a SBMN, a utilização da tecnologia PET em pacientes usuários do SUS²⁹ é deficitária no país tanto em termos de acesso quanto ao ressarcimento do procedimento aplicado aos serviços (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016).

²⁹ **Sistema Único de Saúde (SUS)** foi criado em 1988 pela Constituição Federal Brasileira para ser o sistema público de saúde da população brasileira. Ele abrange desde o simples atendimento ambulatorial até o transplante de órgãos, garantindo acesso integral, universal e gratuito a toda a população (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2018).

Não há apenas uma assimetria no número de serviços públicos e privados, mas também no rol de procedimentos custeados pelo SUS e pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)³⁰, tratando-se, por exemplo, do exame de PET/CT. Enquanto no SUS há cobertura do procedimento em apenas 3 indicações (câncer colorretal, linfomas e câncer de pulmão), no sistema privado o exame é coberto em 10 indicações (avaliação de nódulo pulmonar solitário, avaliação de neoplasia de sítio primário desconhecido, câncer de mama, de cabeça e pescoço, de esôfago, colorretal, pulmão, linfomas, melanoma e tumores neuroendócrinos) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016).

De acordo com a CNEN, dos 446 serviços de MN no Brasil, 417 (93,5%) são serviços privados, com ou sem fins lucrativos, enquanto 29 (6,5%) são serviços públicos. Esse número é baixo diante da carência e da necessidade da população brasileira. Existem áreas, principalmente na região Norte, completamente desassistidas ao acesso a exames diagnósticos. Dos exames que são custeados pelo SUS, 82% são realizados em instituições privadas conveniadas com o SUS (WORKSHOP RADIOFÁRMACOS, 2019).

No caso dos geradores de ^{99m}Tc , fornecidos unicamente pelo IPEN, também existem diferenças de acesso, sendo a região Sudeste responsável pela utilização da maior parte dos insumos, 56%, enquanto a região Centro-Oeste utiliza 6% e a região Norte, apenas 5% deles (WORKSHOP RADIOFÁRMACOS, 2019).

O Brasil possui 430 clínicas de diagnóstico e hospitais de MN, sendo que 75% deles estão localizados nas regiões Sul e Sudeste. Embora haja uma demanda reprimida em todo o país, a MN ainda enfrenta obstáculos que impedem que seus benefícios sejam estendidos a toda a população brasileira (WORKSHOP RADIOFÁRMACOS, 2019).

2.5.4 A gestão da CNEN na área de radiofármacos

O Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação (MCTIC) e a CNEN apresentam anualmente o Relatório de Gestão aos órgãos de controle interno e externo e à sociedade, como a prestação de contas anual, a qual esta

³⁰ **Agência Nacional de saúde Suplementar (ANS)** é a agência reguladora, vinculada ao Ministério da Saúde, responsável pelo setor de planos de saúde no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2015).

Unidade Jurisdicionada está obrigada a apresentar, nos termos do parágrafo único do art. 70 da Constituição Federal.

O Relatório de Gestão da CNEN está estruturado conforme as orientações do Tribunal de Contas da União e do Ministério da Transparência e Controladoria Geral da União e é dividido em três partes distintas: na primeira parte, é feita uma apresentação da instituição, quanto à sua identificação, à modelagem organizacional e à estrutura programática; na segunda, são listados detalhadamente os resultados alcançados nas diversas ações programáticas; e, finalmente, na terceira parte, estão representadas as informações referentes às gestões orçamentária e financeira, de recursos humanos e de controle.

No ANEXO 8, são apresentados os detalhes desse relatório no que se refere aos aspectos gerenciais ligados a radiofármacos e uma síntese desses aspectos separados nos seguintes tópicos, descritos a seguir.

A. Mercado dos radiofármacos

Nesse relatório, quando se refere à caracterização e ao comportamento do mercado de atuação da CNEN, destaca-se que o foco principal da oferta de produtos e serviços rotineiros desta instituição são as empresas do setor nuclear. No entanto, como a tecnologia nuclear é multidisciplinar, determinadas tecnologias desenvolvidas podem ser aplicadas não apenas no setor nuclear, mas também em outros segmentos, como o setor mineral e de petróleo. Considerando que grande parte das atividades do setor nuclear é monopólio da União, o comportamento do mercado é restrito e depende essencialmente de políticas e diretrizes do governo federal. Quanto aos outros setores empresariais atendidos pela CNEN, esses dependem da situação econômica do país e de políticas de incentivos do governo federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

O mercado de radiofármacos de meia vida inferior a 2 horas, no Brasil, ainda está restrito ao FDG-¹⁸F, e conta com a participação de oito empresas produtoras, inclusive privadas, além das quatro unidades pertencentes à CNEN. A entrada em operação desses produtores afetou a demanda atendida pela CNEN, que sofreu uma redução. Atualmente, a CNEN estuda opções para sua atuação nesse mercado federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

As atividades de produção e comercialização de radiofármacos são realizadas em conformidade com o inciso XVI do Art. 2º da Lei nº 6.189 de 16 de dezembro de 1974, com a redação dada pela Lei nº 7.781 de 1989, que atribui à CNEN a produção de radioisótopos, substâncias radioativas e subprodutos nucleares, e o respectivo comércio federa dessas produções (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

O segmento apresenta uma demanda potencial ainda a ser atendida, o que requer uma ampliação na capacidade de produção da CNEN, bem como no número de Serviços de Medicina Nuclear (SMN) nas regiões mais carentes do país. O bom funcionamento da MN nacional depende fundamentalmente dos radiofármacos produzidos e fornecidos pela CNEN. Assim, toda e qualquer dificuldade enfrentada pela CNEN nessa área se reflete nas atividades de MN do país (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

No Brasil, o mercado de radiofármacos é regulamentado pela ANVISA, que recentemente estabeleceu obrigatoriedade de que todas as unidades produtoras implantem as BPF e façam o registro dos radiofármacos produzidos. A CNEN tem sido obrigada a buscar recursos extra orçamentários em função dos altos custos requeridos para o cumprimento dessa determinação federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

B. Planejamento estratégico da CNEN

O planejamento estratégico da CNEN está diretamente relacionado com o Plano Plurianual (PPA) do governo federal e com a Estratégica Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI) do MCTIC federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

A estrutura de planejamento institucional é dividida em três dimensões interligadas: estratégica, institucional e individual. Na dimensão estratégica, são definidas as ações institucionais para o período de quatro anos, em consonância com o PPA e a ENCTI federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

O Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República (GSI/PR), responsável pelo gerenciamento do Sistema de Proteção ao Programa Nuclear Brasileiro (SIPRON), também participa do Programa de Política Nuclear e

coordena as atividades relacionadas à mobilização para o atendimento em situações de emergência que possam vir a ocorrer nas instalações nucleares que operam no país (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Na dimensão estratégica, as principais metas da CNEN no contexto do PPA para o quadriênio 2016-2019 na área de radiofármacos estão representadas na Figura 15.

Figura 15 – Dimensão estratégica PPA 2016-2019 para produção de radiofármacos

	OBJETIVO	META	INICIATIVA
Programa Política Nuclear (Produção Radiofármacos)	Aumentar o fornecimento e a capacidade de produção de radioisótopos e radiofármacos no país.	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliar o fornecimento de radiofármacos para os centros de medicina nuclear de 450 para 535 Ci por semana; • Atingir 20% do Empreendimento do Reator Multipropósito Brasileiro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Implantação das Boas Práticas de Fabricação e Obtenção dos Registros dos Radiofármacos Produzidos junto à ANVISA; • Implantação do Empreendimento do Reator Multipropósito Brasileiro.

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

C. Desempenho orçamentário

Um dos principais desafios do setor nuclear brasileiro é ampliar a oferta de produtos e serviços na área de MN para que, cada vez mais, a população tenha acesso a esse benefício.

Para o acompanhamento orçamentário da CNEN, foram criados vários indicadores, objetivos e metas, utilizados no modelo desenvolvido neste trabalho.

A CNEN tinha como meta atingir o fornecimento de 535 Ci de radiofármacos por semana até 2019, segundo o relatório de gestão federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

A meta semanal, e não anual, é definida pelo fato de que a produção dos radiofármacos requer fornecimento constante e ininterrupto de forma a atender à

demanda gerada pelo agendamento de exames médicos pelas clínicas especializadas.

Para que o aumento da capacidade de produção de radioisótopos para uso médico, prevista no relatório de gestão, seja alcançado de maneira plena, efetiva e com autonomia tecnológica, há necessidade de se implantar no país uma instalação nuclear com características e capacidade para produzir radioisótopos para a saúde, em especial o ^{99}Mo , projeto esse do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB).

Conforme o relatório de gestão, os projetos de adaptação das instalações do IPEN, com recursos obtidos do MS, para o atendimento aos requisitos das BPF exigidos pela ANVISA para registros dos radiofármacos, tiveram um andamento lento nos últimos anos.

A CNEN tem aumentado continuamente seu faturamento com a produção e venda de radiofármacos, sempre atendendo à crescente pressão da demanda social nessa área. Esse esforço, no entanto, não tem sido reconhecido na aprovação do orçamento da Autarquia, que vê seu orçamento total estagnado há anos.

Assim, paradoxalmente, quanto maior o sucesso da CNEN na atividade de produção, menos recursos dispõe para todas as suas demais atividades, tais como: pesquisa e desenvolvimento; formação especializada; regulação; fiscalização e controle; atendimento a emergências radiológicas; prestação de serviços tecnológicos; entre outras (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

A produção de radiofármacos pela CNEN é um caso de sucesso na Administração Pública e possibilitou o desenvolvimento da MN no país, permitindo ao Brasil acompanhar os progressos dessa área no mundo.

Portanto, manter e incentivar o crescimento da CNEN nessa área será a estratégia correta para o melhor atendimento às demandas da população brasileira nos próximos anos. No entanto, o atual modelo de gestão precisa ser revisto, em especial, quanto à legislação de pessoal dedicado à produção, ao controle orçamentário e à disponibilidade de recursos para investimento contínuo na manutenção e melhoria das instalações, bem como na pesquisa de novos radiofármacos.

2.5.5 Principais dificuldades encontradas no mercado de radiofármacos

Existem dois desafios principais a serem vencidos no mercado de radiofármacos: (1) produzir radiofármacos suficientes para atender à demanda e (2) aumentar o acesso da população aos procedimentos de MN e, dessa forma, aumentar a demanda. Para atender a esses desafios, o mercado de radiofármacos encontra uma série de dificuldades, como (MENGATTI, 2019)³¹:

- dependência da importação do ⁹⁹Mo (100%);
- baixa oferta de cursos de MN no país, sendo que a concentração dos existentes está na região Sul e Sudeste;
- baixo valor da remuneração dos procedimentos e dificuldade de incorporação de novos procedimentos por operadoras de saúde e pelo SUS;
- falta de infraestrutura para a realização de procedimentos de MN, como equipamentos, médicos e técnicos especializados;
- diferença de acesso entre a rede pública e privada: o SUS, responsável pelo atendimento de cerca de 75% da população brasileira, realiza apenas 30% de procedimentos em MN do país;
- a existência de áreas no Brasil completamente sem acesso aos exames diagnósticos;
- complexo e oneroso processo de regulamentação e registro de radiofármacos;
- rigidez da legislação atual do servidor público, que dificulta a montagem de um processo sustentável para a produção de radiofármacos por parte das unidades produtoras da CNEN.

2.5.6 Situação atual da radiofarmácia do IPEN

Conforme mencionado no item referente ao histórico dos radiofármacos, o IPEN é o pioneiro na produção de radiofármacos no país. Ao longo de seus 60 anos de história, contribuiu com a melhoria da qualidade de vida da população brasileira, produzindo conhecimento científico, desenvolvendo tecnologias,

³¹ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J., em São Paulo, 2019.

gerando produtos e serviços e formando recursos humanos na área de MN e correlatas.

O IPEN é responsável pela maior parte dos radiofármacos usados nos hospitais e clínicas do Brasil; no entanto, o IPEN está passando por grandes dificuldades, como recursos humanos, infraestrutura, importação de radionuclídeo, existência de substitutos no mercado e regulamentação e registro (MENGATTI, 2019)³².

A. Recursos humanos

O modelo de negócio de radiofármacos exige flexibilidade. O Sistema Jurídico Único, regime de contratação do IPEN não tem flexibilidade, o que acaba por prejudicar a produção. Existem inúmeros procedimentos e pacientes agendados nas clínicas e hospitais; entretanto, devido a uma série de fatores, como greves, falta de flexibilidade no horário de trabalho, impossibilidade de bonificar os funcionários, perda de funcionários experientes, a produção e a imagem do IPEN são prejudicadas no mercado.

O centro de radiofarmácia do IPEN possui uma equipe de 90 a 100 pessoas para fazer todo o processo: dia a dia, controle da qualidade, garantia da qualidade, auditorias e, de alguma forma, fazer pesquisa e dar conta das reformas em andamento. De 1993 até março de 2019, 577 pessoas deixaram de trabalhar nessa área. Além disso, houve envelhecimento do pessoal, sem a transferência de conhecimento. A radiofarmácia do IPEN já contou com 1.200 pessoas. Estima-se que o IPEN não consiga sobreviver por mais 5 anos, caso não ocorram novas contratações.

B. Infraestrutura

Outra grande dificuldade é conseguir atender às demandas de infraestrutura para garantir as normas de boas práticas e atender as exigências da ANVISA. Tais demandas já não têm sido atendidas completamente nos últimos 10 anos. Em junho de 2018, a ANVISA determinou a interdição do IPEN devido à inadequação de infraestrutura e falta de profissionais, ocasionando um verdadeiro caos no setor e colocando em xeque a saúde de muitos brasileiros.

³² Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J., em São Paulo, 2019.

De acordo com a radiofarmácia do IPEN, as suas instalações são antigas (década de 70 e 80) e não atendem às BPF. É necessário um espaço maior para organizar o fluxo de material e de pessoas, bem como a saída do material pronto e dos rejeitos. Uma das alternativas é a utilização da área do Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia (CIETEC), localizada dentro do IPEN. No entanto, essa alternativa envolve decisões políticas.

C. Importação de radionuclídeo

Segundo a direção da Radiofarmácia do IPEN, mesmo com a importação do ^{99}Mo sob controle, existem semanas em que a produção fica sem matéria-prima e deixa de atender os clientes, passando a imagem de que o serviço público não funciona.

Embora o projeto do RMB seja uma esperança para a autossuficiência na produção dos radioisótopos, o tempo no mínimo estimado para o seu término é de 10 anos. Também, ainda não se pensou no módulo de produção de molibdênio. O RMB será construído em Iperó, a 130 Km da radiofarmácia do IPEN. Essa distância não é favorável para o transporte da matéria-prima.

D. Substitutos no mercado

Os radiofármacos gerados no gerador de tecnécio são utilizados em exames SPECT, cuja qualidade da imagem não é tão nítida. O gerador de ^{68}Ga é uma opção, uma vez que os radiofármacos gerados nesse gerador são utilizados em exames PET, cuja qualidade de imagem é muito boa. No entanto, apesar da melhor qualidade de imagem nos exames PET, a variedade de exames é muito maior nos exames SPECT.

Segundo a SBMN, se o IPEN não conseguir cumprir com o atendimento adequado, os médicos utilizarão outras alternativas, tais como, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. Se isto acontecer, o IPEN correrá o risco de ser substituído, perdendo assim, o seu mercado de radiofármacos.

E. Regulamentação e registro

Segundo a radiofarmácia do IPEN, o instituto vive hoje um problema grave com relação à adequação às normas da ANVISA para fins de lançamento de

novas moléculas. Os radiofármacos consagrados, em uso antes da Resolução RDC/64, não precisam passar por estudos clínicos e pré-clínicos, mas os que forem criados a partir dessa resolução, precisam passar por esses estudos, o que envolve um alto investimento, em torno de 1 a 2 milhões de reais.

Segundo a SBMN, em 2006, com a quebra do monopólio ocorreu a entrada da iniciativa privada com outras moléculas. Até esse momento, a MN não passava por muitos processos regulatórios, mas a partir dessa data passou a ser regulada pela CNEN, no aspecto de radioproteção, e pela ANVISA, com a regulação dos radiofármacos, quanto à segurança e eficácia. Recentemente, o IBAMA entrou como mais um órgão regulador. Atualmente, esse modelo está sendo trabalhado em Brasília.

Segundo a radiofarmácia, os lotes de radiofármacos são pequenos, quando comparados à indústria farmacêutica convencional. Ao aplicar a legislação de BPF em uma escala pequena de produção tem-se um peso significativo e é muito alto.

2.6 Economia e Mercado

No século XIX e até a Grande Depressão, os economistas não dispunham de uma medida agregada³³ para embasar seus cálculos. Tinham que juntar pedaços da informação, como produção de ferro-gusa ou as vendas das lojas de departamentos, para inferir o estado da economia como um todo. Foi somente após o fim da Segunda Guerra Mundial que as contas de renda e produtos nacionais (ou contas nacionais) foram unificados nos principais países. Dessa forma, a medida de produto agregado das contas nacionais foi denominada de Produto Interno Bruto (PIB) (BLANCHARD, 2001).

Existem duas formas de mensuração do PIB: (1) PIB nominal e (2) PIB real. O PIB nominal é simplesmente a soma das quantidades de bens finais produzidos vezes seus preços correntes. O PIB real é calculado como a soma das quantidades de bens finais produzidos multiplicados por preços constantes (em vez de preços correntes) (BLANCHARD, 2001).

³³ A teoria microeconômica trata o comportamento de agentes individuais em um mundo com uma lista arbitrariamente longa de mercadorias e preços individuais. No entanto, o desejo de analisar os grandes agregados de macroeconomia, tais como produto interno bruto, inflação, desemprego e outros, leva a teorias que tratam esses agregados diretamente. Em macroeconomia, agregado é uma medida sintética, descrevendo um mercado ou economia como um todo (FISHER, 1987).

O PIB é a principal variável macroeconômica. O crescimento do PIB no ano t , é relativo à taxa de crescimento do PIB real no ano t e é igual ao PIB no ano t , menos o PIB no ano $t-1$, dividido pelo PIB no ano $t-1$. Os períodos de crescimento do PIB são chamados de expansivos e os de crescimento negativos são chamados de recessivos. O PIB é medido trimestralmente e, para evitar que se chame de recessão apenas um trimestre de crescimento negativo, os macroeconomistas costumam utilizar a palavra recessão somente se a economia experimentar, pelo menos, dois trimestres de crescimento negativo (BLANCHARD, 2001).

O nível de PIB pode ser determinado a curto prazo, a médio prazo ou a longo prazo (BLANCHARD, 2001):

- a curto prazo, as variações ocorrem de ano para ano no produto e são decorrentes, principalmente, no movimento da demanda. As alterações na demanda podem ser provocadas por variações na confiança dos consumidores ou por qualquer outra causa que pode levar a uma queda do produto (recessão) ou a um aumento no produto (expansão);
- a médio prazo, as variações ocorrem em uma década ou duas, e a economia leva em consideração a oferta dos produtos que são afetados pelo: estoque de capital, tecnologia e força de trabalho. Em uma ou duas décadas, esses fatores não variam tanto, de modo que não seria errado torná-los como dados;
- a longo prazo, as variações ocorrem em meio século ou mais. A magnitude do estoque de capital depende de quanto as pessoas poupam; a sofisticação tecnológica depende da habilidade de inovar e introduzir novas tecnologias; e a qualificação dos trabalhadores depende da qualidade do sistema de ensino. Outros fatores também podem pesar na variação do PIB a longo prazo. Para que as empresas operem de forma eficiente, faz-se necessário um sistema de leis claras e um governo honesto que as faça funcionar. Todos esses fatores surtirão efeitos a longo prazo.

A interação entre produção, renda e demanda agregada é primordial para o acompanhamento das variações anuais da atividade econômica. As variações da demanda por bens provocam alterações na produção. Essas, por sua

vez, conduzem a alterações na renda que, conseqüentemente, alteram a demanda por bens (BLANCHARD, 2001).

A Oferta Agregada (OA) mostra a quantidade de bens ou serviços finais que as empresas estão dispostas a produzir em função do nível geral de preços. A Demanda Agregada (DA) mostra a quantidade de bens e serviços finais que os domicílios, os governos e as empresas desejam adquirir em função do nível geral de preços (BLANCHARD, 2001). Na Figura 16, é apresentado um gráfico referente à OA e à DA.

Figura 16 – Oferta e demanda agregada

Fonte: BLANCHARD, 2001; autora da tese.

A OA é deduzida do equilíbrio no mercado de trabalho. Segundo BLANCHARD (2001), dois pontos devem ser observados com relação à oferta:

1. um nível de preço esperado mais alto leva a um nível de preço proporcionalmente mais elevado;
2. qualquer aumento do produto leva a um aumento do nível de preços.

Esse efeito deriva de quatro etapas básicas:

- o aumento do produto conduz a um aumento de emprego;
- o aumento de emprego leva à diminuição do desemprego;

- a diminuição da taxa de desemprego provoca aumento dos salários nominais;
- o aumento dos salários nominais acarreta o aumento dos custos que, por sua vez, leva as empresas a aumentarem seus preços.

A relação de OA entre produto e nível de preço é representada pela curva de OA, conforme Figura 16. Dado o nível de preços esperado, um aumento do produto provoca aumento do nível de preços. Um aumento do nível de preços provoca um deslocamento para cima da curva de OA (BLANCHARD, 2001).

A relação de DA é deduzida do equilíbrio nos mercados de bens e mercado financeiro (Figura 16). O equilíbrio no mercado de bens exige que a oferta de bens seja igual à demanda por bens. O equilíbrio nos mercados financeiros requer que a oferta de moeda seja igual à demanda por moeda. Na curva de DA, um aumento do nível de preços provoca redução do produto e qualquer outra variável do mercado de bens ou do mercado financeiro, também desloca a relação de DA (BLANCHARD, 2001).

A oferta e a demanda são forças que garantem o funcionamento do mercado, que pode ser determinado pelos preços e pela quantidade de produtos oferecidos. Resumidamente, a oferta se refere à quantidade disponível de um produto, ou seja, aquela que as empresas querem ou podem vender, e está relacionada a ações de médio prazo. A demanda é a quantidade que os consumidores querem ou podem adquirir desse produto; está relacionada a ações de curto prazo (ECONOMIA, 2018).

Convém ressaltar que existem alguns produtos, cujo preço é fixado por lei ou por regulamentação, e isso impacta na relação oferta e demanda (BLANCHARD, 2001).

2.7 Técnicas de modelagem e análise de dados

Existem muitas técnicas de modelagem e análise de dados, utilizadas para representar a realidade, realizar simulações e refletir tendências e previsões. Dentre elas: análise fatorial, análise de correspondência, análise de correlação, técnicas de análise discriminante, técnicas de regressão, regressão logística, modelagem de equações estruturais e Método de Dinâmica de Sistemas (MDS).

Há, também, várias definições para modelos. Segundo FONTES TORRES (2006), modelo é a representação simplificada da realidade, visando uma finalidade específica. Segundo EHRLICH e MORAES (2005), modelo é algo que se usa para enxergar o mundo, no qual os aspectos julgados mais relevantes são salientados, na tentativa de decodificar seus relacionamentos. A definição de modelo que será utilizada nesta tese é:

“Um modelo de Dinâmica de Sistemas é uma representação abstrata e simplificada da nossa percepção da realidade, com propósito específico de explicar, dentro de teorias científicas aceitas, o comportamento de um sistema real e contribuir para a solução de um problema específico apresentado por esse sistema” (SANTOS, 2012, p.19).

Muitas vezes, as decisões tomadas para tratar os problemas, não levam em consideração a complexidade do sistema em que se atua e, dificilmente, o complexo inter-relacionamento entre os seus diversos componentes são percebidos; provavelmente, porque os “modelos mentais” utilizados possam não ser adequados à solução de problemas complexos que se deseja solucionar (AMARAL, 2011).

Existem várias definições para modelos mentais. Um modelo mental é um mecanismo do pensamento mediante o qual um ser humano, ou outro animal, tenta explicar como funciona o mundo real. É um tipo de símbolo interno ou representação da realidade externa, hipotética, que tem um papel importante na cognição (LUQUET, 2001). Segundo SENGE (1990), “modelos mentais são premissas fortemente enraizadas, generalizações, imagens, que influenciam o modo que compreendemos o mundo e como tomamos ações”. Segundo FORD (1999), “modelos mentais são as nossas incríveis teorias individuais, usadas para explicar o mundo”. Senge em seu livro “A Quinta Disciplina” ressalta que “modelos mentais moldam a nossa forma de agir, afetam o que vemos. Modelos mentais existem abaixo dos nossos níveis de consciência”.

Os modelos mentais são muito fortes em representar a realidade e são ferramentas usadas pelos seres humanos diante da complexidade do mundo. O fato é que os modelos mentais têm uma série de características que os tornam ineficientes na condução de assuntos complexos. Segundo FORRESTER (1971), os modelos mentais são confusos, imprecisos e incompletos. Mesmo quando um

único problema é discutido, cada pessoa pode empregar diferentes modelos mentais para um único assunto. Ainda que os modelos mentais sejam corretos e consistentes, eles não estão adaptados a inferir corretamente o comportamento de um sistema complexo (FORRESTER, 1971).

Por outro lado, os modelos de Dinâmica de Sistemas (DS) são explícitos sobre suas hipóteses e como elas interagem; os aspectos descritos em palavras podem ser incluídos em um modelo, forçam a reflexão e a clareza das ideias, exigem que hipóteses ocultas ou pouco claras sejam questionadas e debatidas. Os modelos computacionais são convenientes para estabelecer o comportamento de um sistema complexo, executando as hipóteses assumidas com precisão, que determinarão o comportamento do sistema (FORRESTER, 1971).

Segundo STERMAN (2001), os modelos computacionais oferecem uma análise mais segura do que os modelos mentais. Os modelos computacionais são explícitos e suas premissas são estabelecidas, documentadas e abertas a todos que a eles têm acesso, podendo ser questionadas, eles simulam consequências lógicas das premissas dos modeladores, são suficientemente completos e conseguem relacionar vários fatores concomitantemente. Os modelos computacionais têm poderosas vantagens sobre os modelos mentais (STERMAN, 2001).

Um fator importante na escolha do método de análise para estudar um problema, é o tipo de complexidade que esse problema apresenta. Uma forma de analisar o tipo de complexidade que um problema apresenta é por meio dos eixos da complexidade (SANTOS; MARTINS, 2011).

A complexidade de um problema pode ser analisada por meio dos três eixos da complexidade, mostrados na Figura 17.

O primeiro considera o número de variáveis. Um sistema com muitas variáveis relevantes torna-se mais difícil de ser analisado. O segundo eixo é o nível de incerteza, que pode ser entendido como a quantidade de fatores fora do controle do agente responsável pela decisão. Um problema com elevado número de incertezas tende a ser mais complexo que um similar com baixo nível de incertezas. O terceiro eixo se refere à complexidade dinâmica, entendida como grau em que as variáveis afetam as demais em cadeias de relações de causa e efeito, fechando as malhas de realimentação (SANTOS, 2012).

A Dinâmica de Sistemas é uma abordagem adequada para a modelagem e compreensão de sistemas com elevada complexidade dinâmica, segundo a literatura (SANTOS; MARTINS, 2011).

Figura 17 – Eixos da Complexidade

Fonte: SANTOS, 2012; autora da tese.

Segundo STERMAN (2001), os sistemas complexos têm as seguintes características:

- mudam constantemente: mesmo que aparentem estar em regime estático, as modificações no horizonte de tempo considerado podem mostrar alterações significativas nas variáveis de estado de um sistema;
- apresentam forte acoplamento entre seus componentes: os diversos atores de um sistema interagem entre si e com a natureza;
- são regidos por várias malhas de realimentação: devido ao acoplamento entre os diversos agentes, podem ocorrer malhas de realimentação, em que os efeitos de uma ação de determinado agente, retorna a ele por meio de realimentações, nem sempre simples de serem identificadas;
- apresentam relações não lineares entre os agentes: as relações de causas e efeitos raramente são constantes, quer por limitações físicas dos sistemas, quer devido a aspectos psicológicos dos seus atores;

- auto-organização: o comportamento de um sistema complexo emergente naturalmente resulta de sua estrutura interna. Pequenas perturbações aleatórias podem gerar resultados surpreendentes;
- adaptativos: as capacidades e regras de decisões dos agentes se alteram ao longo do tempo. A evolução leva a criação de novos agentes, enquanto outros desaparecem, mudando a estrutura do sistema;
- soluções de compromisso: diferentes cadeias de realimentação passam por distintos agentes do sistema, sendo submetidos a atrasos. Essas diferenças geram efeitos de curto prazo, diferentes dos efeitos de longo prazo. Muitas vezes, esses efeitos são contraditórios;
- comportamento não intuitivo: o ser humano tem a tendência de procurar as causas e efeitos em regiões próximas. Como nos sistemas complexos, muitas vezes, as causas e seus efeitos estão distantes no tempo e no espaço, o comportamento resultante do sistema pode surpreender aquele que procura entendê-lo;
- resistência às políticas adotadas: sistemas complexos têm uma complicada cadeia de causa e efeito que tende a reagir às intervenções externas. Como resultado, muitas soluções que parecem óbvias falham ou até agravam a situação. Os pontos de alavancagem desses sistemas podem não ser claramente identificados.

Conforme apresentado no capítulo 1, o principal objetivo dessa tese é elaborar um modelo de simulação para prospectar a oferta e a demanda do gerador de ^{99m}Tc para um horizonte de tempo até 2035.

Como já mencionado, há várias questões ligadas à indústria de radiofármacos. Pode-se também inferir que o sistema contém elevado número de variáveis, pois muitas informações sobre essa indústria não estão disponíveis e o sistema possui várias malhas de realimentação geradoras de complexidade dinâmica. Tais características apontam para o fato do sistema em estudo ser um sistema complexo.

Há alguns documentos escritos sobre a indústria de radiofármacos e alguns dados que podem ser coletados em relatórios de gestão e acompanhamento da operação, mas essas informações não são suficientes para o modelo. Além disso, nem sempre se obtém dados confiáveis, devido a limitações estatísticas.

Segundo STERMAN (2000), a abordagem de DS é adequada para modelagem e compreensão de sistemas com elevada complexidade dinâmica.

O MDS foi criado no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) por Jay Forrester, na década de 1950, com o objetivo inicial de explicar o comportamento dinâmico de sistemas de gestão industrial (FORRESTER, 1989).

Era, ao mesmo tempo, um método e uma modelagem matemática usada para mapeamento e estudo de sistemas complexos e desenho de simulações políticas. Com o passar do tempo, esse método passou também a ser utilizado por diversos outros sistemas. Ao longo das últimas décadas, tem sido usado para o estudo de uma série de problemas e situações como a estratégia corporativa das empresas, a previsão de demanda em indústrias competitivas, entre outros (STERMAN, 2000).

Pelos motivos expostos acima, optou-se pelo MDS para a simulação do problema proposto nesse trabalho, pois mostra ser o método mais adequado para a indústria de radiofármacos.

Nos itens abaixo, os conceitos básicos do MDS são abordados e o *software* utilizado nesse trabalho é apresentado.

2.7.1 Conceitos básicos do Método de Dinâmica de Sistemas

A pesquisa bibliográfica realizada neste estudo, mostrou que ainda não há um consenso sobre a denominação a ser usada para o MDS. Alguns autores a tratam como uma abordagem; outros como uma disciplina; como um campo ou área do conhecimento ou uma profissão; como uma teoria; como uma combinação de metodologias.

Observou-se, por meio da literatura, que existe um grande número de títulos relativos a esse tema, além de inúmeros trabalhos científicos, como os trabalhos clássicos de FORRESTER (1961), "*Industrial Dynamics*", e de STERMAN (2000), "*Business Dynamics*", referenciados, aproximadamente, 13.000 e 12.000 vezes, respectivamente, segundo a plataforma *Google Acadêmico*.

O objetivo dos itens a seguir é estabelecer a base conceitual do MDS e evidenciar quais de suas partes podem dar suporte a esta tese de doutorado.

A. Modelagem de dinâmica de sistemas

Existem processos que podem guiar o projetista de DS na construção de modelos simples e representativos. FORRESTER (1961) menciona que, apesar da complexidade de determinados sistemas, sempre existe uma forma estruturada, intuitiva e simples de representá-los. O autor esclarece que há várias formas de classificar modelos. Na Figura 18, propõe-se uma explicação de como seria possível chegar, por exemplo, a uma “representação realista do comportamento das corporações e economias”.

Figura 18 – Classificação de modelos

Fonte: FORRESTER, 1961; autora da tese.

FORRESTER (2009) menciona que o processo de construção de bons “modelos computacionais de simulação” é uma arte, pois, na verdade, os modelos são uma representação extremamente reduzida e simplificada do rico e extenso “modelo mental” que as pessoas têm sobre determinado sistema (ou situação

problemática). Ainda, segundo o autor, ao se iniciar a modelagem da DS, deve-se considerar: a base de dados disponível sobre o sistema que se deseja modelar e as demais fontes das quais se pode extrair informações sobre o sistema. Na Figura 19, pode-se observar a representação que o autor faz do afunilamento, ou seja, a diminuição relativa de informações com as quais cada modelo trabalha: a riqueza de informações que existe no modelo mental (Base de Dados - Mental) e a síntese que se faz, ao se capturar tal modelo, e transcrevê-lo em uma forma textual (Base de Dados – Escrita). O modelo numérico (Base de Dados - Numérica), que sucede ao modelo textual, é de fato o que se usa para fazer a simulação.

Figura 19 – Fontes de informação

Fonte: FORRESTER, 2009; autora da tese.

FORRESTER (2009) menciona também a capacidade de síntese que esse afunilamento impõe ao analista (ou *designer* de modelos DS) durante o processo de “captura” e “descarte” de elementos (variáveis, fluxos e estoques), realmente importantes para representar o sistema (ou a situação problemática). Segundo o autor, muitas das análises e modelagens feitas sobre as ciências sociais e econômicas ficam comprometidas devido ao reduzido universo de informações capturadas nos modelos numéricos.

Segundo STERMAN (2000), o estudo e a modelagem de sistemas, utilizando o MDS são feitos por meio do desenvolvimento de modelos matemáticos formais, fundamentados em evidências empíricas, com o objetivo de entender a dinâmica de funcionamento dos sistemas complexos. Esses modelos podem ser

utilizados, por exemplo, para definir as ações que orientam as estratégias das organizações públicas e privadas; melhorar o desempenho dos negócios; beneficiar a sociedade; estudar e entender a dinâmica de funcionamento das corporações.

Na Figura 20, é apresentada uma das formas de representar o MDS, que será utilizada neste trabalho (STERMAN, 2000).

Figura 20 – Cinco passos do processo de modelagem de DS

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

O autor sugere que o processo de modelagem seja dividido em 5 cinco passos, que devem interagir mutuamente, para que o modelo seja o mais representativo possível. São eles:

- 1) definição do problema – inicia-se com o entendimento da situação problemática e com o destaque dos aspectos mais importantes sobre o problema. Nessa etapa, é produzido um “modelo de referência”, com as variáveis e com o horizonte temporal que represente, hipoteticamente, o comportamento do sistema;

- 2) hipótese dinâmica – faz-se uma transcrição do modelo de referência, utilizando *loops* de realimentação em forma de um diagrama causal, *Causal Loop Diagram* (CLD). Com esse diagrama, é possível entender a dinâmica de interação dos elementos envolvidos no modelo/sistema;
- 3) modelo de simulação – os conceitos relativos à armazenagem e fluxos são adicionados aos CLDs, ou seja, adiciona-se ao modelo os elementos de memória. Nessa fase, o CLD é transcrito para um diagrama de estoque e fluxo, utilizando elementos que representam os “Estoques” e os “Fluxos”, *Stock and Flow Diagrams* (SFD);
- 4) testes – são definidas quais variáveis serão modeladas como endógenas³⁴ ao sistema, quais serão exógenas³⁴ ao sistema e quais podem ser omitidas. Por meio dessas variáveis, será possível conhecer os “limites (ou fronteiras) do sistema” bem como saber se o modelo idealizado será capaz de representar, satisfatoriamente, o comportamento endógeno do sistema;
- 5) formulação e avaliação de políticas – uma vez que o modelo foi validado na etapa 4, possíveis respostas do sistema a determinados estímulos ou políticas organizacionais podem ser avaliadas por meio de simulações.

Na Figura 21, é demonstrado o processo de modelagem inserido em um contexto mais amplo “sistêmico”. STERMAN (2000) menciona que a modelagem de um sistema envolve constantes interações entre “experimentos e aprendizado”, confrontando os resultados do mundo “real e virtual”.

³⁴ Em modelos econômicos e econométricos, uma variável **exógena** refere-se a uma variável que é determinada fora do modelo e representa as entradas de um modelo. Em contraste, variáveis **endógenas** são determinadas dentro do modelo e, portanto, representam as saídas de um modelo (WOOLDRIDGE, 2012).

Figura 21 – Modelagem da DS inserida em um contexto mais amplo

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

Segundo STERMAN (2000), o processo de análise de sistemas, utilizando a abordagem de DS, começa com um problema a ser resolvido ou com uma situação que se deseja conhecer melhor ou ainda com o estudo sobre um comportamento indesejável que precisa ser corrigido ou evitado.

FORRESTER (1991) enfatiza que o primeiro passo da análise de sistemas, utilizando a abordagem DS, é “explorar a riqueza de informações que as pessoas possuem em suas cabeças”. O autor esclarece que a base de dados mental é uma inestimável fonte de informações sobre “as partes do sistema”, “as fontes de informação sobre o sistema” e “suas políticas de tomada de decisão”. Esses elementos constituem a “visão de mundo” que o indivíduo ou os grupos (equipes) têm sobre o sistema.

FORRESTER (1991) faz um alerta sobre a análise e captura de dados feitos durante o processo de modelagem. Segundo o autor, as pessoas que estão no “ativo mundo do trabalho” possuem “informações e experiências” que não devem ser negligenciadas no dinâmico processo de captura de informações e de tomada de decisão.

B. Estruturas de tomada de decisão

Uma decisão se refere a um problema ou uma oportunidade vista pelo agente responsável pela tomada de decisão (KEENEY, 1996).

Segundo KEENEY (2004), a cada dez mil decisões tomadas, apenas mil merecem reflexão. Dessas mil, apenas metade recebem atenção. Das quinhentas decisões que recebem atenção, apenas quarenta são submetidas a processos sistemáticos de tomada de decisão, sendo trinta por processos qualitativos e dez por processos quantitativos.

FORRESTER (1991) apresentou a estrutura de tomada de decisão que pode estar distribuída ao longo da cadeia de atores (*Stakeholders*³⁵) do sistema (Figura 22).

Na Figura 22 (a), está demonstrado um sistema, cuja visão de mundo é “linear”, típico dos ambientes políticos e de negócio. Nesse tipo de sistema, as decisões são tomadas tendo, como referência, as “informações” sobre o problema. Elas têm o objetivo de corrigi-lo e de conduzir o sistema até o resultado desejado.

Na Figura 22 (b), é apresentada uma visão de mundo não linear, a qual considera que a solução dos problemas é um processo contínuo, e os resultados revelam “novas informações” sobre o problema, sobre o qual as decisões e ações são tomadas, mudando ciclicamente as condições do sistema.

Na Figura 22 (c), pode-se observar uma estrutura “mais realista”, que considera múltiplos *feedbacks* (*loops* de informação), com múltiplos tomadores de decisão [D] que disparam ações [A] que influenciam outros tomadores de decisão.

³⁵ **Stakeholder** (em português, parte interessada ou interveniente) é um dos termos utilizados em diversas áreas, como gestão de projetos, comunicação social, administração e arquitetura de *software*, referindo-se às partes interessadas que devem estar de acordo com as práticas de governança corporativa executadas pela empresa. Conforme definido em seu primeiro uso em um memorando interno de 1963, no *Stanford Research Institute*, um *stakeholder* é um membro dos grupos sem o qual o apoio à organização deixaria de existir (FREEMAN e REED, 1983).

Figura 22 – Representação física de sistemas de tomada de decisão

Fonte: FORRESTER, 1991; autora da tese.

Conforme proposto nos trabalhos de FORRESTER (1961), pode-se utilizar os conceitos da teoria de DS, baseada em elementos e processos dinâmicos de armazenagem (*stocks*), de fluxos (*flows*) e *loops* de realimentação (*feedback loops*), para representar as mesmas “estruturas de *feedback* de informação” descritas na Figura 22, transformando-as nos diagramas (de estoque e fluxos) mostrados na Figura 23.

Na Figura 23, o “Estado do Sistema” (nível) é comparado ao “Estado Desejado” (Meta) no “Ponto de Decisão”, sendo, em seguida, a diferença entre aquelas duas grandezas convertida em uma ação, de acordo com a política de decisão (tomada de decisão). Isso controla o “fluxo” que muda o “Estado do Sistema”. Na Figura 23 (a), pode-se visualizar uma “célula básica de tomada de decisão” em que o estado do sistema, que está sendo observado, é comparado com o estado desejado, para este mesmo sistema, e ações corretivas são tomadas para ajustar a “válvula” do fluxo que controla aquele estado.

Na Figura 23 (b) esse conceito é ampliado, aplicando-o a um sistema mais complexo. Ela mostra uma estrutura com múltiplos *loops*-realimentados de informação, contendo outros estoques (*stocks*), nos quais existem tomadores de decisão, controlando as “válvulas” de seus próprios fluxos (equivalente à estrutura física mostrada na Figura 22 (c)). Esses tomadores de decisão convertem as informações disponíveis e, baseados em suas próprias políticas, controlam as taxas pontuais do sistema, que alteram os níveis (ou estados) particulares do sistema, a partir dos quais novas informações são disponibilizadas e distribuídas para todo o sistema, reiniciando o processo de análise e ajuste de tomada de decisão.

Figura 23 – Exemplo de modelo de DS de tomada de decisão

Fonte: STERMAN, 2000; VOGSTAD, 2005; autora da tese.

As decisões sobre as “taxas” a serem controladas podem representar, na prática, fluxos, como: fluxos monetários (investimentos), fluxos de bens de capital, fluxos de mão de obra, fluxos epidemiológicos, fluxos migratórios, fluxos de gases atmosféricos, entre outros.

Conforme explicado por VOGSTAD (2005), fazer previsões sobre o comportamento de sistemas não lineares complexos, como aquele demonstrado por meio das Figuras 22 (c) e 23 (b), quando estimulado por mudanças, não é uma atividade trivial. Trabalhar na solução de tais problemas é equivalente a resolver equações diferenciais de ordem alta. Todavia, essa é a realidade do ambiente de tomada de decisão, por exemplo, nas organizações, na formulação de políticas (públicas e privadas), na definição de estratégias de curto e longo prazo, entre outras.

Os trabalhos de FORRESTER (1958) e STERMAN (2000) demonstram que essa situação real é o ambiente onde o MDS pode desempenhar um papel

importante para se definir (projetar) ações que possam melhorar ou redirecionar o comportamento dos sistemas complexos.

Segundo VOGSTAD (2005), o processo de modelagem da DS é feito por indivíduos; assim, é preciso considerar os limites ou fronteiras da racionalidade humana que cerceiam todos os processos de tomada de decisão.

Conforme explicado por STERMAN (2000), a manutenção do equilíbrio da maioria dos modelos econômicos vigentes assume que as decisões são tomadas de forma racional. Para que essa hipótese seja verdadeira, é preciso que os tomadores de decisão tenham um conhecimento completo das “informações relevantes do sistema”, que consigam prever seus comportamentos futuros, oriundos das possíveis mudanças internas e externas, e que tenham capacidade cognitiva e disponibilidade de tempo para fazer tais previsões.

SIMON³⁶ (1957) esclarece sobre as limitações que a mente humana tem para formular e resolver problemas complexos. O autor explica que, durante o processo de tomada de decisão, a capacidade cognitiva do indivíduo o limita, fazendo com que ele reduza a extensa rede de informações e conexões disponíveis, a um conjunto limitado, porém compreensível daqueles elementos.

Segundo VOGSTAD (2005) existem inúmeros relatos de erros oriundos de tomadas de decisões equivocadas nas organizações devido a essa visão reducionista, ou seja, não é confiável tomar decisões baseadas no modelo mental intuitivo do indivíduo.

Segundo STERMAN (2000), a modelagem e simulação de DS são as respostas para se corrigir a baixa confiabilidade dos modelos mentais intuitivos. Segundo o autor, por meio da modelagem de DS pode-se revisar continuamente a estrutura funcional do sistema, redesenhando-a até torná-la a mais realista ou representativa possível. A simulação permite que se experimente o comportamento do sistema a cada revisão do modelo.

A modelagem de DS se destina a capturar as “informações essenciais” sobre o sistema e definir as regras, a partir das quais as ações são tomadas, considerando-se a característica cognitiva dos indivíduos (STERMAN, 2000).

³⁶ Herbert Alexander Simon (1916 – 2001) recebeu o Prêmio Nobel de economia em 1978 e se tornou um dos mais influentes cientistas sociais do século XX. Ele atuou no campo da psicologia cognitiva, ciência da computação, administração pública, economia, administração, filosofia e sociologia da ciência (SILVA, 2018).

No ANEXO 9, são mostrados dados complementares sobre as estratégias que podem ser utilizadas para se construir “bons modelos de DS”. Também são apresentados os grupos dedicados a prestar serviços de modelagem de sistemas usando o MDS, ou seja, os *Group Model Building* (GMB).

C. Elementos Utilizados no MDS

Este item aborda o MDS, apresentando seus elementos básicos, o *Causal Loop Diagram* (CLD) e o *Stock and Flow Diagram* (SFD).

Na Figura 24 (a), (b), (c) e (d), é demonstrado um exemplo de um MDS, com várias representações possíveis do processo de encher um copo de água, até um limite desejado (FORRESTER, 2009; STERMAN, 2000).

Figura 24 – Modelagem DS – Processo de encher um copo de água até o limite desejado

Fonte: SILVA, 2018; autora da tese.

Pode-se ver a evolução do MDS, iniciando-se pela modelagem física, Figura 24 (a). Nela encontra-se o “modelo físico” do processo de enchimento do copo. Na Figura 24 (b), o modelo físico em um diagrama de *loops* causais (CLD) é traduzido. Nas Figuras 24 (c) e (d), pode-se observar a transcrição do CLD em um diagrama de fluxos e estoques (SFD). Posteriormente, o SFD, conforme Figura 24 (d), poderá ser transcrito em equações diferenciais, ou seja, no “modelo matemático” do sistema. De posse das equações diferenciais, que representam o

modelo em análise, faz-se a simulação do comportamento dinâmico do sistema, em função de diferentes entradas (estímulos).

C.1 Causal Loop Diagram (CLD)

Segundo STERMAN (2000), os CLDs são uma forma de representação das estruturas de realimentação (*feedbacks*)³⁷ do sistema em análise. Os CLDs são excelentes para:

- capturar rapidamente as hipóteses sobre as causas da dinâmica do sistema;
- elucidar e capturar os modelos mentais dos indivíduos ou das equipes;
- comunicar quais são os *feedbacks* críticos na análise de um problema;
- comunicar resultados do modelo completo.

Na Figura 25, é apresentado um exemplo simplificado de um CLD utilizado para modelar o aumento e declínio de uma população, bem como a descrição dos principais elementos que compõem um CLD.

STERMAN (2000) explica ainda que o CLD, conforme Figura 25, é uma representação gráfica do estoque (população) e dos fluxos (nascimento e morte) que influenciam no aumento ou declínio desse estoque.

Nesse exemplo, pode ser verificado, de forma intuitiva, a dependência do estoque em função da taxa de variação dos fluxos. Além disso, verifica-se também, o que pode levar o estoque a crescer indefinidamente (*loop-R*), entrar em queda (*loop-B*), se estabilizar ou até mesmo se extinguir.

³⁷ No ANEXO 10, há uma breve revisão sobre a teoria de controle moderno, mencionando-se também os *feedback-loops* e os sistemas em malha fechada.

Figura 25 – Exemplo de CLD para modelar o crescimento populacional

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

Na Figura 26, são apresentadas as possíveis respostas (ou estados)³⁸ dos sistemas em função dos *loops* balanceados (B), *loops* reforçados (R) e dos atrasos utilizados para construir um CLD.

³⁸ No ANEXO 10, faz-se uma pequena revisão sobre a teoria de controle moderno e menciona-se sobre a modelagem utilizando espaço de estado e variáveis de estado.

Figura 26 – Exemplos de CLDs e suas respostas sistêmicas (comportamento)

Fonte: SILVA, 2018; autora da tese.

STERMAN (2000) destaca que os CLDs são excelentes para representar as interdependências e os processos de *feedback* entre os elementos do sistema. Os CLDs são utilizados no início do processo de modelagem para capturar os modelos mentais, tanto de quem faz a modelagem (projetista DS) como de quem fornece os dados (cliente).

Ainda segundo STERMAN (2000), os CLDs possuem limitações, como sua inability em capturar as estruturas de estoques e fluxos dos sistemas. Essa limitação será compensada com um segundo diagrama, *Stock and Flows Diagram* (SFD).

C.2 Stock and Flows Diagram (SFD)

Segundo STERMAN (2000), o SFD é outra forma de representar a dinâmica de um sistema, mostrando a relação causal entre os estados (estoques ou níveis), as taxas, as variáveis e as constantes que o descrevem.

Os estoques são acumulações que caracterizam o estado do sistema e geram “informações” sobre as quais as decisões e ações são baseadas. O estoque representa a inércia do sistema; proporciona memória ao sistema e pode criar atrasos, uma vez que acumula a diferença entre o fluxo de entrada e o fluxo de saída do sistema. Devido à independência dos fluxos, os estoques são uma das fontes de desequilíbrio dinâmico no sistema. Estoques e fluxos são usados para

construir a dinâmica dos sistemas complexos. Adicionando-se a eles as variáveis de estado e suas taxas de variações, produz-se os elementos básicos usados para construir as equações diferenciais que definem o “modelo matemático” do sistema (STERMAN, 2000).

Na Figura 27, são demonstrados, à esquerda, os elementos básicos utilizados para se representar um SFD e à direita, a sua representação gráfica.

Figura 27 – Elementos básicos de um SFD e sua representação gráfica

Fonte: autora da tese.

Na Figura 28, dois exemplos de processos que podem ser modelados e estudados por meio do MDS são fornecidos. Eles representam situações diferentes, porém, modeladas pelo mesmo processo. No desenho (a), pode-se visualizar o modelo físico do fluxo e estoque de água em uma banheira e no desenho (b), o fluxo e estoque de capital em uma organização. No desenho (a), é mostrada, também, uma representação gráfica usando SFD e abaixo, são apresentadas as equações “Integral” e “Diferencial” (STERMAN, 2000). Para a solução das equações, pode-se recorrer a *softwares* dedicados, como o Stella Architect ou o VENSIM.

Figura 28 – Exemplos de processos que podem ser modelados pela estrutura DS

Fonte: SILVA, 2018; autora da tese.

C.3 Atrasos

Apesar do atraso não ser citado explicitamente como um elemento do MDS, é importante ressaltar sua influência no processo de construção dos diagramas. STERMAN (2000) salienta que, durante o processo de modelagem, o atraso é frequentemente ignorado por alguns projetistas de DS, produzindo modelos simplificados e, geralmente, imprecisos.

Atrasos são comuns em muitos processos gerenciais e podem ser a fonte da dinâmica de grande parte dos sistemas. Alguns atrasos podem gerar instabilidade e oscilações; outros podem servir para filtrar os ruídos e fornecer um quadro mais adequado aos tomadores de decisão (STERMAN, 2000).

Podem ocorrer diversos tipos de atrasos que representam o tempo requerido para que: uma medida seja tomada; uma informação seja coletada e fique disponível (atraso de informação); uma informação seja percebida (atraso de percepção); uma decisão seja tomada (atraso de decisão); uma determinada ação seja tomada (atraso de ação) (SANTOS, 2012).

Segundo STERMAN (2000), “atraso é um processo em que a saída leva um intervalo de tempo para refletir a entrada”. Um atraso pode ser material ou de informação. No caso do atraso de material, deve-se observar a conservação do material que está se movendo pela estrutura que causa esse atraso. No caso de atraso de informação, essa conservação pode ocorrer ou não, pois uma informação pode ficar perdida e, quando usada, não é consumida (SANTOS, 2012).

Na Figura 29, é mostrada uma representação gráfica do atraso de material e de informação segundo o MDS, conforme PRUYT (2013). Na Figura 29 (a), é mostrado como seria o CLD de um atraso de materiais, na Figura 29 (b), apresenta-se como seria a transcrição daquele CLD para um SFD. Nas Figuras 29 (c) e (d), são mostrados os atrasos de informação, ou seja, CLD e SFD respectivamente.

Figura 29 – Representação de atraso de primeira ordem

Fonte: PRUYT, 2013; autora da tese.

Um atraso sempre tem em sua estrutura um ou mais níveis que armazenam o material ou a informação que está em trânsito (SANTOS, 2012).

É possível provar com recursos matemáticos que, quanto maior a ordem do atraso, menor a sua dispersão em relação ao atraso médio. No MDS são normalmente empregados atrasos de ordem zero, que é um atraso de ordem infinita; atrasos de 1ª ordem, com apenas um nível; e atrasos de 3ª ordem, com três níveis. O diagrama de *Forrester* para os três níveis é o mesmo, a menos que o modelador resolva desagregá-los, quando deverão ser representados por meio de uma cadeia de níveis e vazões (SANTOS, 2012).

Os atrasos de terceira ordem são considerados adequados para se modelar processos industriais; atrasos de segunda ordem são bons para modelar a construção de obras civis; e atrasos de primeira ordem são representações adequadas para a suavização de ruídos e ajuste de previsões e perspectivas. Exemplos de aplicações de primeira ordem são: as suavizações nas previsões de

demanda, nos casos de demanda que varia de forma aleatória e com grande intensidade; formação de expectativas, a partir de informações mais estáveis e confiáveis, a partir de informações com ruídos e erros de medição; entre outros (SANTOS, 2012).

Na Figura 30, é apresentada uma estrutura de formação de expectativas. O valor percebido da entrada se ajusta ao valor real na proporção do erro entre o valor percebido e o valor reportado. O tempo de ajuste determina a rapidez com que o valor percebido responde ao erro.

Figura 30 – SFD Formação de expectativas

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

Na Figura 31, há um exemplo de atraso de material de segunda ordem. Esse atraso consiste em dois atrasos de primeira ordem, em que a entrada do segundo estágio é a saída do primeiro estágio. Atrasos de mais alta ordem são formados por uma cascata de atrasos de primeira ordem.

Figura 31 - SFD Atraso de segunda ordem

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

C.4 Dinâmica de Sistema (DS) e a Teoria Geral de Sistemas

Estudar a “teoria geral de sistemas” não é mandatório para se iniciar os trabalhos de modelagem de DS; entretanto, ela pode ser uma grande aliada para se entender a proposta desta abordagem. Assim, no ANEXO 11 é dada uma breve revisão sobre sistemas, definindo alguns termos importantes, como pensamento sistêmico, sistemas dinâmicos, dinâmica de sistemas, sistemas fechados, sistemas realimentados, sistemas complexos, engenharia de sistemas, entre outros.

Um sistema é mais do que a soma das suas partes, é um todo indivisível. Ele perde a sua propriedade essencial quando é desmontado. Cada sistema pode ser parte de um sistema maior (ACKOFF et al., 2005).

Os modelos de dinâmica de sistemas são explícitos sobre suas hipóteses e mostram como elas interagem. Os aspectos descritos em palavras podem ser incluídos em um modelo, forçam a reflexão e a clareza das ideias, exigem que hipóteses ocultas ou pouco claras sejam questionadas e debatidas. Os modelos computacionais são convenientes para estabelecer o comportamento de um sistema complexo, executando com precisão as hipóteses assumidas, que determinarão o comportamento do sistema estudado (FORRESTER, 1971).

Esse trabalho foi desenvolvido com base nesse método, utilizando um *software* específico que atende a complexidade do problema proposto nesse estudo.

2.7.2 Softwares para modelagem

Para modelagem de DS, há alguns *softwares* que oferecem recursos computacionais para a execução das simulações, tais como: *Vensim*, *Automation Studio*, *Stella Architect*, entre outros (SILVA, 2018).

Nesse trabalho, optou-se por utilizar o *software Vensim*, por ser bastante utilizado no desenvolvimento de modelos de DS preditivos, que é o objeto desse estudo. Segundo a literatura, a utilização do *Vensim* tem apresentado bons resultados em simulações e análises para DS. Por esta razão, apenas este *software* será descrito neste trabalho (SILVA, 2018).

O *Vensim* é um *software* versátil e intuitivo para criar e simular modelos dinâmicos. É uma ferramenta de modelagem visual que permite conceituar, documentar, simular, analisar e otimizar modelos de DS. O *Vensim* fornece uma maneira flexível de criar modelos de simulação, sejam eles diagramas causais ou diagramas de estoque e fluxo. Ao conectar palavras com setas, os relacionamentos entre as variáveis do sistema são inseridos e registrados como conexões causais. Essas informações são usadas pelo editor de equações que existe dentro do *software*. Quando se cria um modelo que pode ser simulado, o *Vensim* permite explorar o comportamento desse modelo, comparar os resultados de diferentes experimentos, sobrepor gráficos de diferentes variáveis, alterar escalas, períodos de estudo, entre outros (VENTANA SYSTEMS INC., 2019).

O *Vensim* possui funções avançadas, como calibração de parâmetros, análise de sensibilidade, otimização de funções e avaliação de decisões. Também permite criar aplicativos, *Decision Suport System* (DSS); preparar relatórios, *Executive Information Systems* (EIS); importar e exportar dados de planilhas ou formatos ASCII; e vincular um modelo a aplicativos criados com outras bibliotecas e com aplicativos programados em linguagem C (VENTANA SYSTEMS INC., 2019).

O *Vensim* está disponível em diversas versões:

- *Personal Learning Edition* (PLE), que é gratuito para uso acadêmico ou pessoal;
- PLE Plus, que possui todos os recursos do PLE e inclui conectividade de dados, múltiplas visualizações, simulações de sensibilidade pela técnica de Monte Carlo;
- *Vensim Professional*, que é utilizado para gerenciar modelos grandes e complicados. Fornece rastreamento causal de estrutura e de

comportamento, possui recursos de sensibilidade e otimização pela técnica de Monte Carlo;

- *Vensim* DSS, que adiciona uma ferramenta de desenvolvimento de interface para criar simuladores de gerenciamento de voos, funções e macros externas, simulações compiladas, entre outros (VENTANA SYSTEMS INC., 2019).

A ferramenta utilizada para o desenvolvimento desse trabalho foi o *software Vensim PLE Plus for Windows Version 7.3.4*, da Ventana Systems, Inc.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse capítulo, o conjunto de procedimentos intelectuais e técnicas utilizadas para atingir o objetivo deste trabalho será apresentado. Serão demonstrados os aspectos relativos à metodologia utilizada, bem como os instrumentos desenvolvidos e aplicados durante a pesquisa. O primeiro item descreve o tipo de pesquisa realizada quanto à natureza, ao objetivo e à forma de abordagem. Do segundo item em diante, serão descritos os procedimentos técnicos (método) utilizados.

3.1 Tipo de pesquisa

Segundo GIL (2010), é possível classificar uma pesquisa científica baseando-se em seus objetivos. O autor também menciona que as pesquisas científicas podem ser classificadas em três grandes grupos: exploratórias, descritivas e explicativas.

As pesquisas exploratórias tem o objetivo de proporcionar maior familiaridade com o problema observado, com vistas a torná-lo mais explícito ou a constituir hipóteses. As ferramentas normalmente utilizadas nesse tipo de pesquisa são: (a) pesquisa bibliográfica ou estudo de casos; (b) entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema pesquisado e (c) análise de exemplos que estimulem a compreensão do problema.

As pesquisas descritivas tem o objetivo de descrever as características de determinada população ou fenômeno e estabelecer as principais relações entre suas variáveis. Esse tipo de pesquisa utiliza como ferramenta, as técnicas padronizadas de coleta de dados, tais como questionários e a observação sistemática. Algumas pesquisas descritivas vão além da simples identificação da existência de relações entre as variáveis e se aplicam a determinar a natureza dessa relação. Nesse caso, tem-se uma pesquisa descritiva que se aproxima da pesquisa explicativa.

As pesquisas explicativas, por sua vez, tem o objetivo de identificar os fatores que determinam ou que contribuem para a ocorrência de determinados

fenômenos. Esse tipo de pesquisa utiliza métodos experimentais e observacionais, sendo o que mais aprofunda o conhecimento da realidade, porque explica a razão e o motivo das coisas. GIL (2010) conclui dizendo que a maior parte do conhecimento científico provém dos resultados oferecidos pelos estudos explicativos e que as pesquisas exploratórias e descritivas constituem etapas prévias e indispensáveis para que se possam obter explicações científicas.

Assim, tendo por base as definições de GIL (2010), pode-se dizer que a pesquisa científica desenvolvida aqui é do tipo exploratória e descritiva.

Na Figura 32, é ilustrado o tipo da pesquisa utilizada para elaborar esse trabalho, com destaque em amarelo para técnica utilizada. Quanto à natureza, essa é uma pesquisa aplicada, quanto à forma de abordagem do problema, essa abordagem é qualitativa e quantitativa, quanto aos objetivos de pesquisa, é exploratória e descritiva.

Figura 32 – Tipo da pesquisa científica utilizada na tese

Fonte: autora da tese.

3.2 Procedimentos técnicos (método)

Em relação aos procedimentos técnicos (métodos), conforme mencionado no item 2.7, o método adotado nesse trabalho é o Método de Dinâmica de Sistemas (MDS). Em cada etapa dessa metodologia, foram realizados levantamentos bibliográficos e entrevistas.

Conforme apresentado no item 2.7, Figuras 20 e 21, o processo de modelagem de dinâmica de sistemas deve ser dividido em cinco passos, que devem interagir mutuamente, para que o modelo seja o mais representativo possível (STERMAN, 2000).

Neste trabalho, foram realizados os cinco passos da metodologia de *Sterman*, que serão discutidos nos próximos itens. São eles: 1) articulação do problema; 2) hipótese dinâmica; 3) modelo de simulação, 4) testes e 5) formulação e avaliação de políticas. O quinto e último item, que se refere à formulação e análise de políticas, será discutido no capítulo referente aos resultados e discussões. Esses cinco passos estão representados por meio da Figura 33.

Figura 33 – Cinco passos do processo de modelagem de DS

Fonte: STERMAN, 2000; autora da tese.

A sequência de passos representadas por meio da Figura 33, não é um processo linear. Um modelo de DS é desenvolvido num processo fortemente

iterativo entre os passos, com várias revisões e mudanças. Segundo STERMAN (2000), o processo de modelagem passa por vários ciclos entre os experimentos no mundo virtual do modelo e a coleta de dados do mundo real.

Na Figura 33, a parte externa, que se refere ao caminho linear, são representados pelas setas, enquanto que a parte interna representada pela figura ao centro da imagem, indica as interações entre as etapas da metodologia.

No trabalho desenvolvido nessa tese, os ciclos entre os experimentos no mundo virtual do modelo e a coleta de dados do mundo real, muitas vezes, enfrentou indisponibilidade ou inexistência de dados necessários, como informações oriundas de especialistas ou mesmo da literatura que trata o assunto com adequado nível de detalhes. Isso exige do modelador a utilização de hipóteses plausíveis, como foi feito nessa tese.

Além das dificuldades das interações entre a experiência do mundo virtual e do mundo real, a compreensão do modelador sobre o problema em estudo se altera ao longo do processo, sendo necessária uma revisão constante do trabalho já executado. STERMAN (2000) afirma que “o resultado de cada passo pode gerar *insights* que levam a revisões de conceitos, achados e conclusões feitas em fases anteriores”.

Nos itens a seguir, serão apresentados os quatro primeiros passos dessa metodologia.

3.3 Articulação do problema

O passo mais importante da modelagem é o primeiro passo da metodologia descrita na Figura 33, que é a articulação do problema (STERMAN, 2000). Para atingir o objetivo, a fase de articulação do problema envolve: a seleção do tema, as variáveis que devem ser consideradas, o horizonte de tempo e os modos de referência.

Os itens a seguir descrevem as etapas realizadas para que se cumprisse os requisitos necessários para a articulação do problema.

A pesquisa exploratória compreende várias fases da construção de uma trajetória de investigação: a escolha do tópico de investigação e a definição do objeto de estudo, a delimitação do espaço da pesquisa, a construção do marco conceitual, a seleção da amostra, a escolha do instrumento de coleta de dados e a exploração de campo (MINAYO et al., 2002).

3.3.1 Definição do objeto de estudo

A partir da seleção do tema desse trabalho, cuja pergunta é: “Quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender a demanda em 2035?”, foram identificadas as questões relacionadas a esse estudo, como demonstrado na Figura 34. A definição do objeto de estudo envolve o tema central, neste exemplo, o Mercado de Radiofármacos. As questões levantadas e relacionadas com esse tema são representadas pelo esquema abaixo, que contém os itens e as setas correspondentes que se concentram no tema central.

Figura 34 – Mercado de radiofármacos e áreas de influência

Fonte: autora da tese.

A revisão de literatura realizada nesse trabalho abarcou publicações que contém dados descritivos e informativos sobre radiofármacos, como definições, históricos, produção, métodos de obtenção de imagem, tecnologia envolvida, inovações, regulamentações e registros. Com essas informações, foram realizados estudos exploratórios obtendo uma visão geral do tema deste trabalho. A partir dessa visão geral, delimitou-se o espaço da pesquisa, estudou-se o cenário atual relacionado com o tema e realizou-se a pesquisa com diversas pessoas, banco de dados e entidades relacionadas com o tema, descritos a seguir.

3.3.2 Delimitação do espaço de pesquisa

Esta pesquisa ficou delimitada ao Brasil como um todo. A população brasileira foi estimada em 208,5 milhões de habitantes, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), divulgado em 1º de julho de 2018, no Diário Oficial da União (DOU). Conforme pesquisa realizada pelo IBGE, pode-se destacar que:

- 21,8% da população do país (45,5 milhões) vivem no estado de São Paulo;
- apenas 3 estados, todos da Região Norte, têm menos de 1 milhão de habitantes;
- 23,8% da população do país (49,7 milhões) vivem nas 27 capitais;
- mais da metade da população (57%) vive em apenas 5,7% dos municípios do país (317 municípios);
- dos 5.570 municípios, apenas 46 (0,8%) têm mais de 500 mil habitantes;
- o município mais populoso é São Paulo (SP), com 12,2 milhões de habitantes;
- o município menos populoso é a Serra da Saudade (MG), com apenas 786 habitantes.

Na Figura 35, é apresentado o percentual de cada região em relação à população total do Brasil.

A região sudeste é responsável por 42% da população do Brasil, seguida pela Região Nordeste, responsável por 27% dessa população. Nas Figuras 36 e 37 são apresentadas a distribuição da população nas regiões sudeste e nordeste, respectivamente, em seus estados e capitais.

Figura 35 – Participação de cada região no total da população do Brasil

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

Figura 36 – Região Sudeste – população por estado e capitais

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

Figura 37 – Região Nordeste – população por estado e capitais

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

A terceira região mais populosa é a região sul, com 14% da população brasileira, seguida pela região norte com 9% e pela região centro oeste, 8%. Na Figura 38, é mostrada a quantidade populacional dos estados e capitais por região (Sul, Norte e Centro Oeste).

Figura 38 – População por Estado e Capitais – Região Sul, Norte e Centro Oeste

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

Os três estados mais populosos do Brasil estão na Região Sudeste. São Paulo, em primeiro lugar, seguido por Minas Gerais, em segundo lugar e Rio de Janeiro, em terceiro lugar (IBGE, 2018).

Roraima, na região norte é o estado menos populoso. Os outros dois menores estados também estão na região norte, Amapá e Acre. Na Figura 39, é apresentada a população dos estados em ordem decrescente de quantidade populacional (IBGE, 2018).

Figura 39 – Quantidade populacional por estado brasileiro

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

Segundo estimativas divulgadas pelo IBGE, a população brasileira chegará a 233 milhões de habitantes em 2047 e passará a encolher a partir desta data, conforme Figura 40.

Figura 40 – Projeção de crescimento da população brasileira

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018.

O IBGE aponta que 1 em cada 4 brasileiros terá mais de 65 anos em 2060. A partir de 2039, a curva começará a se inverter, ou seja, a razão entre o número de jovens até 14 anos em relação ao número de idosos, acima de 65 anos, mudará a sua direção (Figura 41).

Figura 41 – Projeção da razão entre o número de jovens e idosos

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018

3.3.3 Análise qualitativa

Nos itens a seguir, são descritos o processo de seleção da amostra, os procedimentos para a coleta de dados e a análise interpretativa dos dados.

Por ser uma pesquisa envolvendo seres humanos, todos os participantes foram informados dos objetivos do estudo e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”, apresentado no APÊNDICE A.

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do CEFAC – Saúde e Educação, processo nº 65639617.8.00005538, conforme mostrado no ANEXO 12.

A. Seleção da amostra

A amostra para pesquisa qualitativa foi definida de forma a selecionar profissionais que atuam ou estão, de certa forma, envolvidos com o objeto desse estudo, que é o mercado de radiofármacos.

Primeiramente, foram selecionadas as principais áreas que impactam o tema e, dentro de cada área, foram selecionados os profissionais que pudessem contribuir com seu conhecimento técnico, experiência e visão de futuro.

Os profissionais e as áreas envolvidas, direta ou indiretamente com a pesquisa, são citados a seguir e são apresentados mais detalhadamente no APÊNDICE B.

- Comitê Técnico Temático (CTT) ³⁹ – Radiofármacos;
- Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) ⁴⁰;
- Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares (SBBN) ⁴¹;

³⁹ **Comitê Técnico Temático (CTT)** - São grupos de especialistas em áreas específicas de conhecimento, que fazem parte da Farmacopeia Brasileira e desenvolvem trabalhos direcionados. Os CTT são subordinados à Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

⁴⁰ **A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN)** é constituída por médicos especialistas em medicina nuclear e outros profissionais de áreas correlatas, como tecnólogos, biólogos, físicos e químicos, contando com cerca de 500 sócios. Tem por objetivo integrar e favorecer o desenvolvimento da comunidade médica nuclear e demais profissionais envolvidos no emprego de fontes abertas de radionuclídeos com finalidades diagnósticas ou terapêuticas, promovendo atividades científicas e de intercâmbio entre profissionais de todo o país (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2017).

⁴¹ **Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares (SBBN)** é uma organização civil, sem fins lucrativos, com o objetivo de aprimorar a cooperação científica entre pesquisadores, professores, estudantes e profissionais envolvidos em pesquisas básicas ou aplicadas, utilizando fontes naturais e artificiais de radiação ionizante e equipamentos que emitem radiação não ionizante em Biociências (SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOCIÊNCIAS NUCLEARES, 2019).

- Instituto Nacional do Câncer (INCA) ⁴²;
- Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT) ⁴³;
- Sistema Único de Saúde (SUS);
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ⁴⁴;
- Empresas Operadoras de Planos Privados de Assistência à Saúde;
- Gestores e Profissionais de Estabelecimentos Prestadores de Serviço de Saúde;
- Gestores e Profissionais dos Estabelecimentos Produtores de Equipamentos e Materiais de Uso Médico-Hospitalar;
- Gestores e Profissionais de Estabelecimentos Produtores de Radiofármacos para Uso Médico-Hospitalar;
- Gestores e Profissionais de Agências Reguladoras;
- Coordenação Geral de Aplicações das Radiações Ionizantes;
- Representantes do Poder Legislativo/Executivo Federal.

B. Definição do instrumento de coleta de dados

Foram desenvolvidos roteiros básicos de entrevistas, específicos para cada público a ser entrevistado:

- Produtores de radiofármacos públicos e privados;
- Entidades de classe;

⁴² **Instituto Nacional do Câncer (INCA)** - órgão auxiliar do Ministério da Saúde que desenvolve e coordena ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. Essas ações compreendem a assistência médico-hospitalar, prestada direta e gratuitamente aos pacientes com câncer como parte dos serviços oferecidos pelo SUS. Tem atuação em áreas estratégicas, como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento da pesquisa e geração de informação epidemiológica (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

⁴³ **Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT)** mobiliza e agrega, de forma articulada, grupos de pesquisa em áreas de fronteira da ciência e em áreas estratégicas para o desenvolvimento sustentável do país; impulsiona a pesquisa científica básica e fundamental competitiva internacionalmente; estimula o desenvolvimento de pesquisa científica e tecnológica de ponta associada a aplicações para promover a inovação e o espírito empreendedor, em estreita articulação com empresas inovadoras, nas áreas do Sistema Brasileiro de Tecnologia (Sibratec). A gestão operacional do programa é feita pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), em articulação com outras entidades que aportarão recursos financeiros ao programa (INSTITUTOS NACIONAIS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2018)

⁴⁴ **Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)** é a agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde, responsável pelo setor de planos de saúde no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2017).

- Agências Reguladoras;
- Estabelecimentos Usuários de Radiofármacos;
- Fabricantes de Equipamentos que Utilizam Radiofármacos (PET e SPECT);
- Parlamentares e Poder Legislativo Federal.

Esses roteiros são apresentados no APÊNDICE C desse documento. As questões foram baseadas nas informações previamente colhidas da literatura nacional e internacional. As questões foram planejadas com o objetivo de compreender a realidade brasileira no que se refere ao mercado de radiofármacos e de vislumbrar uma projeção futura.

A coleta de dados foi realizada de quatro maneiras diferentes:

1. foram realizadas entrevistas presenciais semiestruturadas com um roteiro pré-definido. Essas entrevistas foram realizadas no local de trabalho de cada profissional, dentro dos procedimentos do Comitê de Ética, com gravação em meio digital, para que se pudesse, posteriormente, escutar e compilar as informações com maior precisão;
2. foram realizadas entrevistas por e-mail, dentro dos procedimentos do Comitê de Ética, com adaptação do questionário, tornando-o mais conciso. O objetivo das entrevistas por e-mail foi atingir pessoas localizadas geograficamente distantes, mas que tenham relevância e muito a acrescentar para o tema escolhido;
3. foram aproveitadas entrevistas já realizadas por entidades confiáveis, com pessoas relevantes, cujo tema e questões se encaixam ao objeto de estudo desse trabalho;
4. foram coletadas informações importantes, relevantes e atualizadas nas palestras feitas no XXXII Congresso Brasileiro de Medicina Nuclear, realizado entre os dias 10 e 12 de agosto de 2018. As palestras de interesse foram assistidas e gravadas em meio digital, para que se pudesse escutar e compilar as informações de forma detalhada.

C. Análise dos dados

Todas as entrevistas e palestras gravadas em meio digital e todos os e-mails foram ouvidos, lidos, analisados e compilados. Os principais achados da pesquisa estão descritos neste item do trabalho. De acordo com citação abaixo, a obtenção e análise dos dados corresponde ao:

“processo de busca e de organização sistemático de transcrições de entrevistas, de notas de campo e de outros materiais que foram sendo acumulados, com o objetivo de aumentar a sua própria compreensão desses mesmos materiais e de lhe permitir apresentar aos outros aquilo que encontrou” (BOGDAN; BIKLEN, 1994, p.205).

Todas as informações coletadas nas entrevistas presenciais, nas entrevistas por e-mail, nas palestras, *workshops*, congressos, entrevistas realizadas por entidades externas foram ouvidas, assistidas e lidas. Nos itens abaixo, são listados os principais assuntos levantados, que foram divididos nos seguintes tópicos:

- fornecimento de radioisótopos;
- produção de radiofármacos;
- pesquisa e desenvolvimento;
- formação de especialistas;
- regulamentação e registro;
- políticas públicas;
- incorporação no rol dos procedimentos;
- tendências para o futuro.

Abaixo, estão descritos os principais aspectos encontrados dentro de todos os tópicos e no final deste item, há um resumo desses principais aspectos.

A produção de radioisótopos do reator do IPEN praticamente inexistente, é produzido apenas o ^{153}Sm , uma vez por mês para o tratamento de metástase óssea.

O IPEN possui dois aceleradores de 18 MeV (produção de glicose marcada com flúor e flúor na forma de fluoreto para diagnóstico de metástase óssea) e de 30 MeV (produção de ^{123}I a partir do xenônio enriquecido). Antes do monopólio, o IPEN tinha um mercado importante de aproximadamente 10 mil doses

anuais. Após a quebra do monopólio, em 2006, o IPEN ficou praticamente fora do mercado.

O gerador de tecnécio, carro-chefe do IPEN, é responsável por 80% dos procedimentos de medicina nuclear, que é obtido a partir do molibdênio. O IPEN tem hoje 4 fornecedores de molibdênio: Curio da Holanda, NTP da África do Sul, JSC da Rússia e Dioxitec da Argentina⁴⁵. Entretanto, existem semanas em que não há matéria-prima, impedindo, assim, o IPEN de atender os clientes.

A importação de radionuclídeos realizada pelo IPEN atinge valores de 15 ou 16 milhões de dólares por ano, sem considerar o lutécio, no valor de 270 mil dólares por semana. Esses números justificam a produção local de radionuclídeos.

A produção de radionuclídeos a partir do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) não é imediata, pois a sua finalização levará, no mínimo, mais 10 anos.

O Ministério da Saúde é o maior parceiro do RMB e tem a visão de que o projeto é importante e deve ser desenvolvido.

O processo de produção do molibdênio tem início na mina de urânio, ou seja, com a fissão do urânio-235 (^{235}U). O Brasil domina essa tecnologia. Outra forma de produzir o ^{99}Mo é por meio do enriquecimento do Molibdênio-98 (^{98}Mo). No primeiro processo, a atividade específica resultante dessa reação é maior; assim, com o RMB, o Brasil será autossuficiente na produção de radioisótopos.

O modelo de negócios referente à produção e comercialização de radiofármacos exige flexibilidade. O IPEN trabalha sob o Regime Jurídico Único, que não dá flexibilidade aos seus funcionários para trabalharem em turno, o que acaba por prejudicar a produção.

Quanto ao processo de compra de materiais, de forma geral, esse é muito complexo. Para comprar qualquer item, hoje, são necessários de 5 a 6 meses de antecedência. O planejamento é fundamental para que se possa trabalhar de forma continuada e segura para atender clínicas e hospitais.

Atualmente, a radiofarmácia realiza quase 50 mil procedimentos de controle de qualidade anual. É um grande desafio para liberar os radiofármacos semanalmente, pois envolvem recursos humanos, materiais e infraestrutura.

⁴⁵ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J. em São Paulo, 2019.

Existe a necessidade de mais pessoas trabalhando em turnos, de preferência profissionais que sejam formados e ganhem experiência dentro da própria instituição.

O IPEN tem atendido à demanda de entrega de radiofármacos em todo o Brasil. O responsável pelo transporte é sempre o cliente, e o transporte é terceirizado. O IPEN é responsável pelo material até a chegada ao cliente, mas não tem total controle desse percurso devido à terceirização do transporte.

No Brasil, a pesquisa é muito acadêmica e pouco prática. Existe uma demanda enorme por pesquisa na área de radiofarmácia. No Hospital das Clínicas (HC) há um PET/Ressonância Magnética (RM) dedicado à pesquisa; no entanto, não existe compartilhamento desse equipamento com pesquisadores de fora do HC. Hoje, investimento brasileiro em pesquisa é baixo. No exterior, há muito mais investimento e incentivo nesta área. Esse é um dos motivos da defasagem do Brasil em relação aos outros países na área de radiofármacos.

Os trabalhos apresentados no congresso brasileiro na área de MN têm demonstrado aumento no número de pesquisas por meio dos convênios estabelecidos com alguns hospitais e instituições europeias como, por exemplo, o HC e o Inscer – Instituto de Cérebro do Rio Grande do Sul – PUCRS, que fizeram um convênio com a Holanda (Universidade de Groningen) para pesquisas de doenças neuroendócrinas.

A MN é multidisciplinar, mas falta conhecimento das demais áreas para que estas técnicas possam ser aplicadas na sua totalidade com maior eficiência.

Atualmente, vive-se um problema muito grave com relação à adequação às normas da ANVISA para o lançamento de novas moléculas. Existe um excesso de burocracia por parte dos órgãos reguladores que impedem que radiofármacos já utilizados internacionalmente sejam incorporados no Brasil.

Um ponto importante a ser destacado quanto ao aspecto regulatório dos radiofármacos é a necessidade de trabalhar em conjunto, ou seja, pensar na atuação da sociedade, da comunidade médica, dos produtores, licenciadores, universidades e institutos de pesquisa. O objetivo é agilizar a introdução de radiofármacos nas clínicas, sem perder de vista o foco principal, que é aumentar a qualidade, a segurança e a eficácia, a fim de ampliar as alternativas para o paciente.

A ANVISA deu abertura para ajustes na Resolução RDC/64, lançada em 2009. Após 10 anos dessa resolução, os setores competentes têm maturidade para propor sugestões para ajustar essa ementa, que está sendo revisada no momento.

Em recente reunião com o Diretor Presidente da ANVISA, foi apresentado o Plano de Ação 2018-2025, com a participação do Ministério da Saúde, para modernizar as dependências da radiofarmácia no IPEN.

Vários órgãos do governo, espalhados pela estrutura governamental, estão envolvidos na atividade nuclear. Essa estrutura muda de governo para governo. Para entender as prioridades do governo, basta acessar as leis de diretrizes orçamentárias e observar as suas estratégias. Uma lei de diretriz orçamentária tem que refletir o programa do governo.

O desenvolvimento de estratégias conjuntas entre o governo e a SBMN contribuirão para o cumprimento das Estratégias de Expansão da Medicina Nuclear Brasileira. Para a universalização dos serviços de MN, há necessidade de um diálogo amplo e franco entre o governo, o setor privado e a SBMN.

O Gabinete de Segurança Institucional (GSI), que entre outras funções exerce as atividades do Órgão Central do Sistema de Proteção ao Programa Nuclear Brasileiro, criou junto ao Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicação (MCTIC), algumas comissões para estudar assuntos relacionados à radiofarmácia como, por exemplo: a falta de funcionários, a necessidade de treinamento e especializações, questões relacionadas com a produção e com a gestão, entre outros.

O problema do Brasil com relação à MN é que as políticas públicas são limitadas no seu aspecto financeiro. Devido às limitações, não é possível implantar tudo em um único programa. A ideia é instalar equipamentos de MN de forma racional e garantir o seu acesso à população. No caso do SUS, esse acesso é muito difícil e precário do que convênios particulares.

O governo brasileiro enfrenta três grandes problemas na área de MN: o seu acesso, questões de reembolso dos procedimentos e registro de novos radiofármacos.

Para que a SBMN inclua procedimentos no rol da ANS, um dos fatores mais limitantes é a necessidade de pessoas dispostas a elaborar os dossiês que são, na maioria das vezes, complexos. São necessários estudos de custo *versos* efetividade, aplicabilidade clínica, a fim de delinear as indicações de cada

procedimento. No último rol foram feitas as indicações de múltiplos procedimentos, sendo que uma boa parte deles estavam incompletos, ou seja, necessitando de estudos robustos para dar prosseguimento ao processo de incorporação. Quatro desses estudos foram submetidos a câmara técnica que os avaliou e os considerou futuros candidatos a serem incluídos no rol da ANS.

Alguns novos radiofármacos já consagrados e de uso mais do que provado em literatura, como os utilizados em PET/CT, em caso de câncer de tireoide e cerebral, foram barrados pela ANS por motivos mais políticos do que técnicos. O problema da ANS é que as decisões são políticas, quando deveriam ser técnicas⁴⁶.

A SBMN está se abrindo ao mercado internacional de radiofármacos, mas ainda existe uma grande demanda por radiofármacos para tratamento e diagnóstico de câncer. Atualmente, as pesquisas começaram a se intensificar no que se refere aos radiofármacos utilizados para diagnóstico de doenças neurológicas como *Parkinson* e *Alzheimer*.

Hoje, para demência, um dos exames que existe disponível para o paciente é o PET cerebral com FDG, que consegue ser um preditor da demência e de seu tipo, inclusive para os pacientes que tem um déficit cognitivo leve. Na Universidade de São Paulo, tem-se trabalhado com a marcação de um radiofármaco com Carbono-11 (¹¹C), utilizado na avaliação da doença de *Alzheimer*. A SBMN acredita que, num futuro próximo, esses procedimentos serão inseridos no rol da ANS e do SUS para avaliação, inclusive para retardar o desenvolvimento do déficit cognitivo e, assim, diminuir os custos sociais decorrentes do desenvolvimento das demências.

O conceito de teranóstico está relacionado à medicina personalizada, pois não se trabalha com uma doença específica, com um determinado alvo, mas trata-se de um tumor específico de um paciente específico. Dentro de uma população, pode se avaliar quais os pacientes se beneficiarão desse tratamento, o que, muitas vezes, reduzirá a quantidade de procedimentos e os custos envolvido.

Espera-se que o desenvolvimento de alvos moleculares e de novas técnicas de manipulação e de produção de radiofármacos, tanto para diagnóstico quanto para terapia, faça com que, efetivamente, o teranóstico progrida e consiga

⁴⁶ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J. em São Paulo, 2018.

ter cada vez mais opções sensíveis e específicas para cada doença. Os dota peptídeos marcados com ^{68}Ga e ^{177}Lu já são uma realidade no país há um certo tempo e, mais recentemente, o PSMA marcado com gálio tem chamado muita atenção em casos de câncer de próstata. Essas terapias, tanto com lutécio quanto actínio, já são realizadas, rotineiramente, com grande sucesso em alguns países.

O par teranóstico ^{68}Ga e ^{177}Lu é extremamente promissor no cenário de teranóstico, e a terapia com partículas alfa pode ser utilizada para os pacientes que não respondem à terapia com lutécio.

O IPEN possui tradição em nacionalizar produtos novos e está empenhado em nacionalizar o PSMA 617 marcado com lutécio. Esse radiofármaco tem grande impacto em casos de câncer de próstata, metastático e resistente à castração. O resultado da qualidade de imagem e, mais recentemente, o resultado das terapias são animadores. O IPEN traçou um plano de desenvolvimento desse radiofármaco visando o registro desse produto no país.

Quanto ao PSMA marcado com gálio, observa-se que os hospitais privados já estão desenvolvendo esse radiofármaco *in house*, por meio da importação de geradores de ^{68}Ga .

Os Radiometais emissores de pósitron têm grande potencial em sua aplicação e estão sendo estudados no HC.

Na Tabela 8, são apresentados os principais aspectos levantados nas entrevistas realizadas.

Os dados levantados na revisão bibliográfica, nos bancos de dados, na pesquisa com as partes envolvidas e estudo do cenário atual serviram de base para a construção da hipótese dinâmica e do modelo de simulação, que foram construídos, modificados, adaptados e readaptados ao longo do trabalho.

Tabela 8 – Principais aspectos da pesquisa qualitativa

Principais variáveis das entrevistas	Principais aspectos de cada variável
Fornecimento de radioisótopos para radiofarmácia do IPEN	<p>A produção de radioisótopos no reator do IPEN é praticamente inexistente.</p> <p>A produção de radioisótopos nos aceleradores do IPEN diminuiu muito devido a entrada da iniciativa privada.</p> <p>O gerador de tecnécio é o carro chefe do IPEN responsável por 80% dos procedimentos de Medicina Nuclear (MN).</p> <p>O Brasil importa 100% do ⁹⁹Mo utilizado no gerador de tecnécio.</p> <p>O RMB surge como uma opção para deixar o Brasil autosuficiente na produção de radionuclídeos utilizados na radiofarmácia.</p>
Produção de radiofármacos pela radiofarmácia do IPEN	<p>Regime de contratação dos funcionários prejudica a produção.</p> <p>Está ocorrendo uma evasão dos funcionários mais experientes que estão se aposentando.</p> <p>O tempo de adaptação aos processos de uma pessoa nova é de aproximadamente 2 anos.</p> <p>Difícil e burocrático processo de compra de materiais.</p> <p>Instalações muito antigas.</p> <p>Complexo processo de controle e garantia da qualidade.</p> <p>Complexo processo de logística e distribuição.</p>
Pesquisa e Desenvolvimento de novos radiofármacos	<p>As pesquisas no Brasil são muito acadêmicas e pouco práticas.</p> <p>Os pesquisadores mais velhos estão saindo do mercado.</p> <p>Os pesquisadores mais jovens estão indo para o exterior.</p> <p>Falta de investimento e de infraestrutura.</p>
Formação de especialistas em MN	<p>Existe um entrave entre os médicos oncologistas e os médicos de MN.</p> <p>Falta de cursos de atualização para os médicos mais antigos.</p> <p>Falta de conhecimento da área nuclear pelos outros médicos e outras áreas da medicina.</p> <p>Falta de integração entre a radiologia e a MN.</p> <p>Os cursos de MN concentram-se na região Sul e Sudeste.</p>
Regulamentação e registro	<p>Dificuldade de adequação as normas da ANVISA.</p> <p>Necessidade de alto investimento para esta adequação.</p> <p>Hoje a CNEN regula assuntos relacionados a área de radioproteção, a ANVISA regula aspectos de segurança e eficácia.</p> <p>Recentemente o IBAMA entrou como um novo órgão regulador de radiofármacos.</p> <p>Existem excessos de processos burocráticos.</p> <p>A Resolução RDC/64 está sendo estudada e revisado em Brasília.</p>
Políticas públicas	<p>O Brasil tem a sexta reserva de Urânio no mundo.</p> <p>Está sendo estudada a questão do monopólio da CNEN.</p> <p>A estrutura governamental envolvida com a política nuclear compreende o GSI, MCTIC e MS.</p> <p>Existe uma política estratégica referente a expansão da MN no Brasil.</p> <p>A MN enfrenta inúmeras dificuldades e a situação do Brasil é ruim frente aos outros países.</p> <p>Desigualdade: concentração dos procedimentos de MN nas regiões Sul e Sudeste.</p> <p>Infraestrutura das clínicas e hospitais públicos é precária e não comporta exames de MN.</p> <p>A situação do SUS, embora tenha melhorado ainda é muito precária.</p>
Incorporação de procedimentos de MN no roll de procedimentos	<p>O investimento em diagnóstico trás economia para o SUS.</p> <p>A produção do gerador de tecnécio destina-se 1/4 para o SUS e 3/4 para a iniciativa privada.</p> <p>Quando o IPEN não atende a uma demanda, busca-se alternativas.</p> <p>O processo de inclusão de procedimentos no roll de procedimentos do SUS ou da ANS envolve decisões políticas.</p> <p>O Brasil está cada vez mais participativo e atento as coisas que acontecem no mundo.</p>
Tendências para o futuro dos radiofármacos	<p>Hoje existe um grande atraso do Brasil em relação aos outros países e isto tende a mudar.</p> <p>A MN é pouco conhecida e divulgada frente as outras áreas da medicina e isto tende a mudar.</p> <p>A MN está se expandindo para diagnóstico e tratamento de doenças neuroendócrinas como Parkinson, esclerose múltipla e Alzheimer.</p> <p>Os teranósticos também se mostram como uma tendência na área de MN.</p> <p>Aumento da tendência da nacionalização dos radiofármacos já utilizados em outros países.</p>

Fonte: autora da tese.

3.4 Hipótese Dinâmica

Um modelo de Dinâmica de Sistemas (DS) procura explicar o comportamento de um sistema por meio de uma perspectiva endógena. Um passo para atingir esse propósito é a elaboração da hipótese que, no caso de DS, chama-se Hipótese Dinâmica. Essa hipótese deve explicar o comportamento do sistema como fruto da sua estrutura interna. A formulação dessa hipótese engloba três atividades, sendo elas a geração de uma hipótese inicial baseada em teorias correntes, a formulação da hipótese com foco endógeno e o mapeamento das variáveis do sistema com a elaboração dos seguintes mapas ou diagramas: tabelas de limites do modelo, diagramas de subsistemas e diagrama causal (STERMAN, 2000).

O objetivo desse capítulo é apresentar a Hipótese Dinâmica. Para atingir esse objetivo, serão apresentadas: a tabela de limites do modelo, o diagrama de subsistemas e o diagrama causal. Cada um desses passos apresenta a hipótese com um nível maior de detalhes.

O diagrama causal apresentado nesse trabalho se limita a aspectos cobertos pelo modelo de simulação, que será apresentado no item 3.5, onde foram priorizadas as partes consideradas de maior relevância para explicar o comportamento do modelo.

3.4.1 Tabela de limites do modelo

A tabela de limites do modelo apresenta, em um nível macro, os conceitos que foram incluídos de forma endógena ou exógena no modelo e também aqueles que foram excluídos (Tabela 9).

Essa tabela possui três colunas. A primeira, agrupa as variáveis endógenas, incluídas no modelo, as quais serão discutidas ao longo deste capítulo; a segunda, agrupa as variáveis exógenas, que afetam o modelo, mas não são afetadas por ele. Essas serão discutidas com mais detalhes neste item. A terceira coluna agrupa as variáveis excluídas do modelo, ou seja, aspectos relevantes que não fazem parte do foco do modelo. Essas variáveis excluídas, também serão discutidas, pois podem representar sugestão de pesquisas futuras que contribuirão para o conhecimento científico na área.

Tabela 9 – Tabela limite do modelo

Variáveis endógenas	Variáveis exógenas	Variáveis excluídas
Produção de Radiofármacos (Ci/ano)	Índice de Desenvolvimento Humano (IDH/ano)	Outros produtores de radiofármacos (Ci/ano)
Funcionários da radiofarmácia (pessoas/ano)	Investimento em Saúde (Real/ano)	Outros radiofármacos (Ci/ano)
Total da experiência efetiva dos funcionários da radiofarmácia ((semanas*pessoas)/ano)	Concorrência (quebra do monopólio) (adimensional)	Transporte de radiofármacos (adimensional)
Produtividade da radiofarmácia (Ci/(semanas*pessoa))	Sazonalidades (adimensional)	Reator Multipropósito Brasileiro (Ci/ano)
Capacidade de produção de radiofármacos (unidade de capacidade)	Políticas Públicas (procedimentos/ano)	Separação das demandas - pública e privada (Ci/ano)
Produtividade da capacidade (Ci/ano)	Outros fatores que afetam a demanda (adimensional)	Novos dos casos de câncer no Brasil (pessoas/ano)
Utilização da capacidade (adimensional)		Crescimento populacional (pessoas/ano)
Consumo de radionuclídeos (Ci/ano)		Investimento em diagnóstico (Real/ano)

Fonte: autora da tese.

3.4.2 Variáveis exógenas

No modelo desenvolvido nesta tese, são apresentadas seis variáveis exógenas: Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), Investimento em Saúde, Concorrência, Sazonalidades, Políticas Públicas e outros fatores exógenos que afetam a demanda. Abaixo cada uma delas é descrita.

A. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)

O IDH foi criado por *Mahbub ul Haq*, com a colaboração do economista indiano *Amartya Sen*, ganhador do Prêmio Nobel de Economia de 1998. O IDH é uma medida geral e sintética do desenvolvimento humano. Desde 2010, quando o Relatório de Desenvolvimento Humano completou 20 anos, novas metodologias foram incorporadas para o cálculo do IDH. Atualmente, os três pilares que constituem o IDH são saúde, educação e renda, mensurados da seguinte forma (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018):

- uma vida longa e saudável (saúde) é medida pela expectativa de vida;
- o acesso ao conhecimento (educação) é medido por: i) média de anos de educação de adultos, que corresponde ao número médio de anos de educação recebidos durante a vida por pessoas a partir de 25 anos; e ii) a expectativa de anos de escolaridade para crianças na idade de iniciar a vida escolar, que é o número total de anos de

escolaridade que uma criança pode esperar receber se os padrões de taxas de matrículas específicas por idade

- permanecerem os mesmos durante a vida da criança;
- o padrão de vida (renda) é medido pela Renda Nacional Bruta (RNB) *per capita* expressa em Poder de Paridade de Compra (PPC) constante, em dólar, tendo 2005 como ano de referência.

O IDH foi publicado pela primeira vez em 1990. O índice é calculado anualmente. Desde 2010, sua série histórica é recalculada devido ao movimento de entrada e saída de países em sua lista e às adaptações metodológicas, o que possibilita uma análise de tendências. Aos poucos, o IDH tornou-se referência mundial. É um índice-chave dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas e, no Brasil, tem sido utilizado pelo governo federal e por administrações regionais por meio do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018).

O IDH-M é um ajuste metodológico ao IDH Global. Foi publicado em 1998 (a partir dos dados do Censo de 1970, 1980 e 1991) e, em 2003 (a partir dos dados do Censo de 2000). O indicador pode ser consultado nas respectivas edições do Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil, que compreende um banco de dados eletrônico com informações socioeconômicas sobre todos os municípios e estados do país e Distrito Federal (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018).

O IDH simplifica e captura apenas parte do que o desenvolvimento humano implica; não reflete as desigualdades, a pobreza, a segurança humana, o empoderamento, entre outros (UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, 2019). Esse índice varia de zero a um, onde zero é o valor mais baixo e um, o mais alto. Ele pode ser classificado como: muito alto, alto, médio, baixo e muito baixo, conforme apresentado na Figura 42. Nessa figura, é mostrada a posição de alguns países no *ranking* do IDH, com ênfase no Brasil que, atualmente, ocupa a 79ª posição e é considerado um país com um alto IDH (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018). Na Figura 43, é apresentada uma visão do IDH nos países ao redor do mundo (UNITED

NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, 2019). Na Figura 44, a evolução do IDH no Brasil é demonstrada.

O IDH foi criado para enfatizar que as pessoas e suas capacidades devem ser os critérios finais para avaliar o desenvolvimento de um país; não o crescimento econômico sozinho. O IDH também pode ser usado para questionar as escolhas de políticas nacionais, perguntando como dois países com o mesmo nível de RNB *per capita* podem ter diferentes resultados no desenvolvimento humano. Esses contrastes podem estimular o debate sobre as prioridades das políticas governamentais (UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, 2019).

Figura 42 – Classificação do IDH e a posição do Brasil

Fonte: PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018; autora da tese.

Figura 43 – IDH 2019 com dados referentes a 2018 – Posição mundial

Fonte: UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, 2019; autora da tese.

Figura 44 – Evolução do IDH no Brasil

Fonte: PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2018; autora da tese.

Não há na literatura, nem nos bancos de dados oficiais disponíveis, um número que represente a demanda real por radiofármacos, tampouco os números referentes ao seu histórico. Existe, sim, a quantidade de procedimentos efetuados com radiofármacos, mas não há informação de quantas pessoas se beneficiariam com estes procedimentos, se eles fossem totalmente disponíveis. Hoje, a demanda de radiofármacos se dá pela solicitação desse produto pelas clínicas e hospitais; entretanto, sabe-se que existe uma demanda reprimida, que não tem acesso a

esses procedimentos devido a vários fatores, conforme mencionado anteriormente no item referente às dificuldades encontradas no mercado de radiofármacos.

Como o IDH agrega três pilares, saúde, educação e renda, e ao longo do tempo tem aumentado em uma proporção muito semelhante ao aumento da produção de radiofármacos, esse indicador parece ser adequado para compor o aumento da demanda de radiofármacos. Neste sentido, foi calculado o coeficiente de correlação de *Pearson* (R) entre o IDH e a produção de radiofármacos nos anos de 2008 até 2017 e o valor encontrado foi de $R = 0,762495$. Repetiu-se o mesmo cálculo, para o IDH e a produção de gerador de tecnécio, e o valor encontrado foi de $R = 0,770662$ (Figura 45).

Figura 45 – Correlação entre IDH e produção de radiofármacos em Ci

Fonte: autora da tese.

Segundo MUKAKA (2012), pode-se dizer que uma correlação é muito forte, forte, moderada, fraca ou desprezível, dependendo dos valores da correlação de *Pearson* descritos abaixo:

- $R \geq 0,9$ ou $R \leq -0,9$ indica uma correlação muito forte;
- $R = 0,7$ a $0,9$ positivo ou negativo indica uma correlação forte;
- $R = 0,5$ a $0,7$ positivo ou negativo indica uma correlação moderada;
- $R = 0,3$ a $0,5$ positivo ou negativo indica uma correlação fraca;
- $R = 0$ a $0,3$ positivo ou negativo indica uma correlação desprezível.

Com base nos cálculos da correlação de *Pearson* apresentados na Figura 45, observa-se que existe uma forte correlação entre o IDH e a produção de

radiofármacos/gerador de tecnécio (MUKAKA, 2012). Por esse motivo, o IDH foi uma das variáveis exógenas escolhidas para o modelo em estudo.

Quanto à projeção de aumento de IDH para os próximos anos, não se encontrou na literatura uma unanimidade, pois esse aumento depende de uma série de fatores, principalmente, políticos e econômicos que o tornam de difícil projeção. Para este trabalho, utilizou-se a média dos valores de IDH entre os anos de 2008 e 2018, como uma estimativa de aumento de IDH para os próximos anos.

Outro fator relacionado com o IDH é a projeção do aumento dos casos de câncer no mundo.

Segundo estudos realizados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), publicado em fevereiro de 2014, o número de casos de câncer aumentará mais de 50% entre 2012 até 2035, quando serão diagnosticados em todo o mundo quase 22 milhões de novos casos em comparação com os 14 milhões em 2012. Isto se dará devido a um forte aumento da doença nos países em desenvolvimento. Ao mesmo tempo, as mortes passarão de 8,2 milhões para 13 milhões por ano. Essas tendências são acompanhadas pelo aumento e envelhecimento da população e pela adoção de hábitos de risco, como fumo e a exposição ao sol (STEWART; WILD, 2014).

A projeção de aumento dos casos de câncer no Brasil para 2035 estará em torno de 50%. Na Tabela 10 e na Figura 46 são apresentados os dados da projeção do aumento dos casos de câncer no Brasil (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015).

Tabela 10 – Projeção de aumento dos casos de câncer no Brasil

Ano	Número estimado de novos casos de câncer (todas as idades)	Homens	Mulheres	Ambos os sexos
2012		226.321	217.443	443.764
	idade < 65	106.332	129.405	235.737
	idade >= 65	119.989	88.038	208.027
2035		448.351	392.672	841.023
	idade < 65	157.357	174.932	332.289
	idade >= 65	290.994	217.740	508.734
Variação		222.030	175.229	397.259
	idade < 65	51.025	45.527	96.552
	idade >= 65	171.005	129.702	300.707

Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015.

Figura 46 – Estimativa de aumento dos casos de câncer no Brasil por sexo

Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015, autora da tese.

Conforme mencionado anteriormente, a principal demanda por procedimentos diagnósticos e terapêuticos que utilizam radiofármacos, provém da área oncológica.

Analisando-se o aumento dos casos de câncer ao longo do tempo no Brasil, observou-se que este número aumentou em uma proporção relativamente semelhante ao aumento da produção de radiofármacos, parecendo ser um indicador adequado para compor o aumento da demanda de radiofármacos.

Calculou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* entre os casos de câncer e a produção de radiofármacos entre os anos de 2008 a 2017, e o valor encontrado foi de $R = 0,672603$. Calculou-se também para a produção de gerador de tecnécio, e o valor encontrado foi de $R = 0,577125$ (Figura 47).

Figura 47 – Correlação entre novos casos de câncer no Brasil e produção de radiofármacos em Ci

Fonte: autora da tese.

Com base no cálculo da correlação de *Pearson* apresentado na Figura 47, observa-se que existe uma correlação moderada entre a quantidade de novos casos de câncer no Brasil e a produção de radiofármacos/gerador de tecnécio (MUKAKA, 2012).

Segundo o *International Agency for Research on Cancer*, o número estimado de novos casos de câncer varia conforme IDH. Na Figura 48, é demonstrada a projeção global de 2015 e 2035, conforme o IDH (baixo, médio, alto e muito alto) (SARACCI; WILD, 2015).

Figura 48 – Projeção de aumento dos casos de câncer no mundo pelo IDH

Fonte: SARACCI; WILD, 2015, autora da tese.

Analisando-se o aumento dos casos de câncer e o aumento do IDH ao longo do tempo no Brasil, observou-se que esse número aumentou em uma proporção relativamente semelhante. Calculou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* entre os casos de câncer e o IDH entre os anos de 2008 a 2018, e o valor encontrado foi de $R = 0,997601$ (Figura 49).

Figura 49 – Correlação entre o IDH e os novos casos de câncer no Brasil

Fonte: autora da tese.

Segundo MUKAKA (2012), pode-se dizer que existe uma correlação muito forte entre o IDH e os novos casos de câncer no Brasil. Por esse motivo, a variável exógena utilizada para compor a demanda de radiofármacos será o IDH, já analisado anteriormente, e não será utilizado o número de novos casos de câncer no modelo, pois este já está sendo contemplado dentro do comportamento do IDH ao longo do tempo.

B. Investimento em Saúde

O financiamento à saúde no Brasil tem oscilado nos últimos anos ao redor de 8% do PIB (PIOLA et al., 2013).

Comparativamente aos países que oferecem acesso universal à saúde de boa qualidade, o percentual utilizado pelo Brasil, não é muito diferente. Quando comparados com o Brasil, esses países gastam um pouco mais de recursos. Por exemplo, o Canadá dispende 10,4% do PIB e o Reino Unido, 9,9% do PIB (GIOVANELLA e STEGMULLER, 2014).

Um comparativo entre os gastos públicos com a saúde como um percentual do PIB em alguns países da América do Norte, Central e do Sul é apresentado na Figura 50.

Figura 50 – Gastos públicos com saúde

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017.

No Brasil, dos recursos destinados à saúde, pouco menos de 50% são designados para os gastos públicos com saúde. O restante fica com o sistema privado, sendo que apenas 23% da população brasileira têm acesso à rede privada (BAHIA; SCHEFFER, 2018). Na Figura 51, a variação temporal da contribuição relativa ao PIB dos sistemas público e privado para o custeio de saúde do Brasil é apresentada (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017).

Figura 51 – Variação do PIB dos sistemas públicos e privados no Brasil

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017; autora da tese.

Nesse caso, existe um contraste com os países que têm sistemas eficientes de saúde com acesso universal, em que o maior percentual dos recursos destinados à saúde vai para o sistema público, como o Reino Unido com 94,2%, Suécia com 84% e França com 81% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O sistema de saúde pública passou por grandes avanços nos últimos anos. Hoje ele é sintetizado pelo SUS, porém há ainda um grande caminho a percorrer para poder preservar a saúde da população do Brasil. Um número significativo dos óbitos ocorre por falta de prevenção das doenças e assistência inadequada quando essas ocorrem. A desorganização desse sistema de saúde impacta no perfil de adoecimento no Brasil e aumenta os gastos no setor como, por exemplo, as elevadas taxas de diagnóstico de câncer em estágio avançado (SALDIVA; VERAS, 2018).

Além disso, o excesso de incentivos governamentais para o mercado privado de saúde contribui para a redução dos gastos públicos, mantendo o subfinanciamento do sistema público de saúde brasileiro, além de dificultar a implementação do SUS como um sistema de saúde universal, conforme previsto na constituição de 1988. Os gastos com saúde privada são relevantes no orçamento familiar e apontam para uma redução do papel do Estado como provedor e financiador das ações e serviços públicos de saúde (FIGUEIREDO et al., 2018).

Segundo KRIEGER (2019), o Brasil teve um grande avanço na curva de longevidade nos últimos 35 anos. O Investimento em Saúde no Brasil não é baixo, o problema é que esse investimento não é destinado ao lugar mais adequado. Cerca de 70% dos gastos do sistema estão concentrados nas doenças crônico-degenerativas. Esse dinheiro é consumido na última década de vida do indivíduo, quando a medicina não tem muito o que fazer. Segundo KRIEGER (2019), é necessário corrigir essa curva, apostando em uma medicina preditiva e antecipativa (KRIEGER, 2019).

O investimento na área de saúde, tanto no setor público quanto no setor privado, influencia na demanda de radiofármacos. Mesmo que a quantidade de doentes que necessitam da utilização de radiofármacos aumente, a demanda não aumentará se as clínicas e hospitais não tiverem aparatos necessários para execução dos exames e/ou tratamentos utilizando radiofármacos⁴⁷.

Analisando-se o Investimento em Saúde ao longo do tempo no Brasil, observou-se que esse número aumentou em uma proporção relativamente semelhante ao aumento da produção de radiofármacos, o que mostra que esse indicador é adequado para compor o aumento da demanda de radiofármacos. Para este caso foi calculado o coeficiente de correlação de *Pearson* entre Investimento em Saúde e a produção de radiofármacos nos anos de 2008 até 2017, e o valor encontrado foi de $R = 0,659855$. Calculou-se, também, a correlação de *Pearson* para a produção de gerador de tecnécio, e o valor encontrado foi de $R = 0,640097$ (Figura 52).

Figura 52 – Correlação entre o Investimento em Saúde e a produção dos radiofármacos em Ci

Fonte: autora da tese.

⁴⁷ Comunicação pessoal fornecida por ZAPPAROLLI JÚNIOR, C.L. em São Paulo, 2019.

Com base no cálculo da correlação de *Pearson*, apresentado na Figura 52, observa-se que existe uma correlação moderada entre o Investimento em Saúde no Brasil e a produção de radiofármacos/gerador de tecnécio (MUKAKA, 2012). Por esse motivo, o Investimento em Saúde no Brasil foi uma das variáveis exógenas escolhidas para o modelo em estudo.

Quanto à projeção do Investimento em Saúde para os próximos anos, não se encontrou na literatura uma unanimidade, pois esse aumento depende de uma série de fatores, o que dificulta uma projeção. Para esse trabalho, fixou-se como estimativa de aumento de Investimento em Saúde para os próximos anos a média de aumento ocorrida entre 2008 e 2018.

C. Concorrência (quebra do monopólio da União)

Conforme mencionado anteriormente, encontra-se em estudo a possibilidade de quebra do monopólio que a CNEN possui para a produção de radiofármacos de meia vida superior a duas horas (DANTAS, 2019).

Essa quebra de monopólio possibilita a entrada da iniciativa privada na produção de geradores de ^{99m}Tc , provocando concorrência e uma possível diminuição da demanda por esse produto para o IPEN.

Tomando como exemplo a quebra do monopólio para a produção de radiofármacos de meia vida curta em 2006, com a entrada da iniciativa privada neste mercado, um dos principais produtos a serem comercializados foi o Fluordesoxiglicose ($\text{FDG-}^{18}\text{F}$), utilizado em exames PET. Com a entrada da iniciativa privada na produção do $\text{FDG-}^{18}\text{F}$, a produção da CNEN teve uma grande queda, conforme apresentado na Figura 53.

Quando a concorrência for considerada neste modelo, será assumido um valor fixo de queda de produção dos geradores de tecnécio do IPEN ao longo dos anos.

Figura 53 – Produção do FDG pela CNEN em mCi

Fonte: (PEREIRA et al. 2016; (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019; autora da tese.

D. Sazonalidades

As Sazonalidades representam fatores específicos e temporais como, por exemplo, a crise de fornecimento de ^{99}Mo , nos anos de 2009 e 2010, que impactou diretamente a produção de radiofármacos, impedindo o atendimento da demanda e fazendo com que os clientes buscassem outras alternativas.

Essas Sazonalidades foram representadas no modelo para espelhar acontecimentos passados. Quanto à sua projeção, fixou-se o valor zero, ou seja, nesse modelo não estão previstas Sazonalidades futuras, porém nada impede que no decorrer dos estudos e, até mesmo para efeito de simulação, o valor desta variável seja alterado para representar alguma previsão de Sazonalidade. Na Figura 54, são apresentadas as taxas utilizadas no modelo para essa variável exógena.

Figura 54 – Sazonalidades

Fonte: autora da tese.

E. Políticas Públicas

Esta variável exógena foi inserida no modelo para espelhar as Políticas Públicas que, quando implementadas, poderão aumentar, manter ou diminuir a utilização dos procedimentos de medicina nuclear e, por consequência, a demanda de radiofármacos. Como exemplo de Políticas Públicas, pode-se citar:

- qualificação do gestor público da alta hierarquia;
- eficiência dos programas de saúde como:
 - treinamento e qualificação dos médicos por meio de cursos, auditorias e parcerias com universidades;
 - auditoria e adequação para a utilização dos recursos com coerência, evitando exames desnecessários, uso abusivo de ambulâncias, primeiro atendimento eficiente e comprometimento das prefeituras;
- ações que diminuam as desigualdades entre o atendimento público e privado;
- adequação dos investimentos de maneira coerente entre o setor público e privado;
- criação de programas de conscientização da população;
- busca de parceiras eficientes com a iniciativa privada;
- auditoria e adequação da jurisprudência;
- eleição gestores preparados para criar, extinguir, manter e acompanhar os programas de saúde de forma eficiente;
- ações de incentivo na utilização de tecnologia para identificar e inovar a saúde.

A variável exógena “Políticas Públicas” será adicionada ao modelo, a título de projeção; no entanto, pelo fato da variável “Investimento em Saúde” já conter em si as políticas governamentais, essa variável exógena não será quantificada e utilizada nesse trabalho, mas poderá ser considerada em simulações futuras.

F. Outros fatores que afetam a demanda

Fatores como o aumento de tecnologia, treinamento de profissionais em MN, desigualdade de acesso entre regiões do Brasil, regulamentação e registros, assimetria de acesso público e privado, baixa remuneração de procedimentos, entre outros fatores, constituem também variáveis exógenas que impactam na variação da demanda, denominados no modelo como “Outros Fatores”.

Para se chegar nessa variável, primeiramente calculou-se a variação da taxa de IDH e de investimento em saúde de 2008 até 2018. Essas duas taxas e as Sazonalidades foram somadas. Depois, subtraiu-se o resultado dessa soma da taxa de variação de demanda. Esta diferença foi atribuída à variável “Outros Fatores”.

Na Figura 55, são demonstradas as taxas utilizadas no modelo para essa variável exógena até o ano de 2018. Observa-se um pico entre os anos de 2009 e 2010. A este pico atribui-se ações corretivas a fim de minimizar o efeito da crise do ⁹⁹Mo nesse período.

A variação da taxa devido ao impacto da concorrência, entrará no cálculo da variável “Outros Fatores”, a título de projeção, em um cenário que preveja uma futura quebra de monopólio. Além disso, o valor dessa variável projetado até 2035 será considerado como uma média dos valores encontrados de 2008 a 2018.

Figura 55 – Outros fatores que afetam a demanda

Fonte: autora da tese.

3.4.3 Variáveis excluídas

As variáveis excluídas representam as fronteiras do modelo de simulação. Elas delimitam os aspectos nos quais o modelo pode ser usado e são de especial importância, pois sugerem caminhos para pesquisas futuras (STERMAN, 2000).

As variáveis excluídas neste modelo são:

- outros produtores de radiofármacos – neste modelo utilizou-se apenas o IPEN como produtor do gerador de ^{99m}Tc . As outras unidades da CNEN não produzem gerador e os demais produtores privados também não o produzem, devido ao monopólio da CNEN;
- outros radiofármacos – neste modelo utilizou-se apenas o gerador de ^{99m}Tc . Atualmente, o ^{99m}Tc é utilizado em 80% dos procedimentos de MN e em 90% de todos os exames diagnósticos que utilizam radiofármacos⁴⁸;
- transporte de radiofármacos – as variáveis relacionadas com o transporte do gerador de ^{99m}Tc não foram consideradas neste modelo. O IPEN entrega radiofármacos em todo o Brasil. O responsável pelo transporte é sempre o cliente, e o transporte é terceirizado. O IPEN é responsável pelo material até a chegada ao cliente, mas não tem total controle por conta da terceirização do transporte;
- Reator Multipropósito Brasileiro – conforme mencionado anteriormente, com o RMB, o Brasil será autossuficiente na produção de radioisótopos; no entanto, não há previsão concreta do início da sua operação. Os radioisótopos constituem a matéria-prima na produção de radiofármacos e, no caso do gerador de ^{99m}Tc , o radioisótopo utilizado é o ^{99}Mo . Atualmente, o IPEN importa 100% do ^{99}Mo . O IPEN tem hoje quatro fornecedores de molibdênio: Curio da Holanda, NTP da África do Sul, JSC da Rússia e Dioxitec da Argentina. Existe a possibilidade de o IPEN deixar de atender clientes devido à falta de matéria-prima importada. Neste modelo, não será

⁴⁸ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J., em São Paulo, 2019.

considerada esta possibilidade, ou seja, o IPEN sempre terá matéria-prima para atender à sua produção. Pelos motivos expostos, o RMB não foi considerado neste modelo;

- demanda segregada (pública e privada): as demandas por gerador de ^{99m}Tc não foram segregadas neste modelo. Foi utilizada a demanda geral, ou seja, a soma da demanda pública e privada. Atualmente, o IPEN atende à demanda pública e privada sem nenhuma diferenciação; assim, essa distinção não foi considerada no modelo;
- novos casos de câncer no Brasil – a variável referente ao número de novos casos de câncer no Brasil não foi incluída no modelo. Ela é, sem dúvida, uma variável importante no que se refere aos radiofármacos; porém, como apresentado anteriormente, a sua correlação com o IDH é muito alta e, por este motivo, optou-se por utilizar apenas o IDH como variável exógena;
- aumento populacional – esta variável não foi incluída no modelo. Ela é uma variável importante na questão da demanda de radiofármacos, mas conforme informações relatadas em entrevistas, não adianta a população crescer se os investimentos em saúde não forem voltados para a ampliação de clínicas e hospitais. São as clínicas e hospitais que demandam a produção de radiofármacos;
- investimento em diagnóstico – foi utilizado no modelo a variável “Investimento em Saúde”, de uma maneira geral. Não foi segregado o tipo de investimento como, por exemplo, o investimento em diagnóstico. Essa diferenciação parece ser importante, principalmente, no que se refere aos custos com saúde. Várias pesquisas apontam que quanto maior o investimento em diagnóstico menor o custo com terapias de alta complexidade. Essa economia poderá reverter em um maior investimento em diagnóstico, gerando um ciclo virtuoso.

3.4.4 Diagrama de subsistemas

Para tornar mais fácil a compreensão da estrutura do sistema, primeiramente será apresentada a estrutura em grandes blocos, que serão chamados de setores, onde estão incluídos os diversos módulos do modelo.

Na Figura 56, é apresentado o diagrama de setores utilizados para o desenvolvimento desse trabalho e, abaixo, a definição de cada um deles.

Figura 56 – Diagrama de setores do modelo

Fonte: autora da tese.

A. Setor Governamental

Esse setor representa os segmentos do governo federal que influenciam no planejamento estratégico da CNEN. O planejamento estratégico da CNEN está diretamente relacionado com o Plano Plurianual (PPA) do governo federal e com a Estratégica Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI) do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação (MCTIC). O Ministério da Saúde (MS) também participa deste setor.

B. Setor Internacional

Inclui as importações de radionuclídeos para a produção dos radiofármacos.

C. Setor de Usuários de Radiofármacos

Esse setor representa todos os segmentos da área médica que demandam radiofármacos, sejam eles hospitais, laboratórios ou clínicas especializadas.

D. Setor da Indústria de Radiofármacos

Inclui as indústrias envolvidas na produção de radiofármacos. Esse setor toma as decisões de expandir ou não a sua capacidade de produção, a taxa em que tal capacidade deverá ser utilizada e quais produtos deverão ser produzidos no período. Essa indústria se relaciona com outros setores, a saber:

- *setor governamental*, a indústria recebe os recursos financeiros, as diretrizes e as metas a serem atingidas, e retorna com o resultado dos indicadores utilizados para o acompanhamento das metas;
- *setor internacional*, a indústria importa os radionuclídeos necessários para a produção de radiofármacos e depende de recursos financeiros para o pagamento dessas importações;
- *setor de usuários de radiofármacos*, a indústria fornece os radiofármacos para a realização de exames diagnósticos e terapias; porém, os recursos financeiros referentes aos pagamentos desses radiofármacos retornam diretamente para o governo.

Esses setores são compostos por módulos e cada um deles é chamado de subsistema. Na Tabela 11, estão relacionados os módulos aos setores a que pertencem.

Tabela 11 – Relação de setores e módulos do modelo

Setor	Módulo
Setor Indústria de radiofármacos	Produção de Radiofármacos Utilização da Capacidade Capacidade de Produção Capacidade Desejada de Produção Decisão de Aumentar a Produção Demanda de Radiofármacos Previsão de Demanda
Setor Usuários de Radiofármacos	Demanda de Radiofármacos Decisão do Uso de Radiofármacos ou Alternativos
Setor Governamental	Investimento em Produção de Radiofármacos Metas de Produção de Radiofármacos
Setor Internacional	Demanda de Radionuclídeos Importação de radionuclídeos

Fonte: autora da tese.

Um diagrama do subsistema mostra a arquitetura geral de um modelo desenvolvido neste trabalho (Figura 57).

Figura 57 – Diagrama de subsistema do modelo

Fonte: autora da tese

3.4.5 Diagrama Causal

Na Figura 58, é apresentado o diagrama causal - *Causal Loop Diagram* (CLD) do sistema, no qual se destacam quatro malhas principais de realimentação:

“malha de capacidade”; “malha de recursos humanos”; “malha de produção” e “malha de importação”.

Figura 58 – Diagrama Causal

Fonte: autora da tese.

A produção se ajusta à demanda com atraso, representado pelo tempo necessário para o ajuste da produção.

A premissa utilizada nesse trabalho é que o IPEN sempre atenderá a demanda. Conforme a demanda solicitada, o IPEN terá que se ajustar internamente (ajuste de pessoal, de capacidade de produção e importação) para atender a esta demanda. Uma vez realizados os ajustes necessários, o modelo deverá responder à pergunta da pesquisa que é: “Quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender à demanda até 2035?”. A demanda sofrerá variações ao longo do tempo, que dependerão de fatores exógenos.

Nesse trabalho, a oferta de radiofármacos não impactará na demanda de radiofármacos. Conforme mencionado anteriormente, os radiofármacos são produtos diferenciados; não ficam em estoque, nem são produzidos para depois serem vendidos. São fabricados exclusivamente sob encomenda; portanto, a demanda impacta na oferta, mas a oferta não impacta na demanda.

Outro fator importante assumido nesse trabalho é que os geradores de ^{99m}Tc estão sob o regime de monopólio da União, portanto o preço não é um fator que irá impactar na oferta e demanda, embora, no decorrer das simulações será

considerado o cenário referente à quebra de monopólio. Caso ocorra a quebra de monopólio, o preço também não será considerado, pois o IPEN possui subsídios e os seus preços provavelmente serão inferiores ao mercado. Mas esta abertura gerará uma queda de demanda para o IPEN, principalmente, devido à maior disponibilidade dos radiofármacos para as clínicas e hospitais⁴⁹.

A demanda aumenta ou diminui com base em fatores exógenos de curto prazo, ou seja, que variam de ano para ano, conforme descrito no item 3.4.2.

A seguir será descrito o detalhamento das malhas de realimentação utilizadas na oferta, ou seja, na produção de radiofármacos, representando o comportamento endógeno do modelo, conforme apresentado em verde na Figura 58.

A. Capacidade

Na produção de radiofármacos, a capacidade representa a infraestrutura, que é um fator limitante de produção. Existe um atraso entre a identificação da necessidade de nova capacidade, a sua aquisição e a sua instalação. Na Figura 59, são apresentadas as malhas de realimentação referentes ao “controle da capacidade” e “controle da capacidade encomendada”.

Figura 59 – CLD - Capacidade

Fonte: autora da tese.

⁴⁹ Comunicação pessoal fornecida por ZAPPAROLLI JÚNIOR, C.L. em São Paulo, 2019.

B. Recursos Humanos

A força de trabalho também é um fator limitante na produção, pois existe um trâmite burocrático na contratação. Além disso, as pessoas contratadas não têm experiência. Quanto às pessoas experientes, muitas delas já estão se aposentando. Na Figura 60, é detalhada a malha de realimentação referente à “contratação” e “criação de vagas” para funcionários da radiofarmácia. Na Figura 61, a malha de realimentação referente ao “controle da experiência efetiva” destes funcionários é demonstrada

Figura 60 – CLD - Funcionários da radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Figura 61 – CLD - Experiência

Fonte: autora da tese.

C. Importação

O aumento da produção leva a um aumento na importação de radionuclídeos, que hoje se dá com vários fornecedores internacionais. Os pedidos devem ser feitos com antecedência e, também, incorrem em atrasos. Na Figura 62, são detalhadas as malhas de realimentação de “controle de radionuclídeo” e de “controle de radionuclídeo pronto”. O controle de radionuclídeo se refere à quantidade bruta solicitada e importada. No caso do controle de radionuclídeo pronto, entende-se como sendo a sua real utilização como matéria-prima na produção dos radiofármacos que, neste caso, foram considerados iguais.

Figura 62 – CLD - Radionuclídeos

Fonte: autora da tese.

D. Produção

No processo de produção de radiofármacos, identificam-se três malhas de realimentação, conforme apresentado na Figura 63. A primeira delas se refere ao “atendimento dos pedidos”, em que a taxa de atendimento dos pedidos é determinada pela relação entre a taxa desejada de envio e a taxa máxima possível de envio. A segunda malha se refere ao “controle dos radiofármacos” que estão prontos para o envio. Esta quantidade é ajustada com atraso, conforme a demanda e conforme o seu processo produtivo. O processo produtivo é representado na

terceira malha de realimentação, chamada de “controle de produção”. A quantidade de radiofármacos em processo é ajustada com atraso e com base na demanda desejada.

Figura 63 – CLD - Produção de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

3.5 Modelo de simulação

O objetivo desse item é apresentar o modelo de simulação desenvolvido para prospectar o mercado de radiofármacos. Para atingir esse objetivo, são necessários:

- 1) especificação da estrutura do modelo, incluindo fluxos de materiais e de informação, especificação das estruturas de decisão, estimativa dos parâmetros, relações comportamentais e condições iniciais. Inicialmente, é feita uma introdução a seus módulos, aos parâmetros principais e ao *software* de simulação. O modelo foi desenvolvido com o *software Vensim PLE for Windows Version 7.3.4*, da Ventana Systems, Inc., projetado para desenvolver modelos de Dinâmica de Sistemas. Também são apresentados os diagramas de *Forrester*. No APÊNDICE D são apresentadas as fórmulas utilizadas neste modelo para cada um de seus módulos representados no *Vensim*. As

equações seguem o número próprio definido pelo *software* de simulação, e tal número não foi alterado;

- 2) validação do modelo, onde foram escolhidas as variáveis consideradas as mais relevantes pela autora da tese. Para cada uma delas, são apresentados os gráficos de comportamento ao longo do tempo. Dessa forma, é possível realizar uma avaliação completa do comportamento do modelo, quando comparado aos dados utilizados como Modos de Referência (MR);
- 3) testes do modelo, onde são feitas considerações sobre as características do modelo quanto ao seu potencial de estimular reflexões e, também, são apresentadas discussões sobre os testes efetuados, seguindo a lista de itens a serem testados, sugeridos por STERMAN (2000).

3.5.1 Apresentação do modelo

O modelo de simulação contém 149 equações, divididas em 7 módulos, de forma a permitir seu gerenciamento e melhor visualização. Do total de módulos, cinco deles são dedicados aos diagramas de *Forrester* e suas equações, um é composto de uma interface de calibração e o outro tem o propósito de apresentar as variáveis de controle. A seguir é apresentada a relação dos módulos:

- M01 – Variáveis de controle;
- M02 – Demanda de radiofármacos;
 - M02.1 – IDH;
 - M02.2 – Investimento em saúde;
- M03 – Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos;
- M04 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura);
- M05 – Importação de radionuclídeos (matéria-prima);
- M06 – Produção de radiofármacos;
- M07 – Interface de calibração.

Os critérios usados para a divisão dos módulos foram aqueles normalmente utilizados na área de análise de sistemas, ou seja, baixo acoplamento e alta coesão (STERMAN, 2001).

O primeiro critério estabelece que um módulo deve ter a capacidade de fazer uma tarefa de forma completa. O segundo critério estabelece que os módulos devem ser separados de forma a minimizar o número de dependências externas.

A. Módulo M01 – Variáveis de Controle

O Módulo de variáveis de controle tem o objetivo de explicar os parâmetros de controle selecionados para a execução das simulações. Na Figura 64, é apresentada uma visão desse módulo, sendo possível identificar os valores das variáveis de controle.

Figura 64 – Variáveis de Controle

Model Settings

Time Bounds | Info/Pswd | Sketch | Units Equiv | XLS Files | Ref Modes

Time Boundaries for the Model

INITIAL TIME = 2008

FINAL TIME = 2018

TIME STEP = 0.75

☒ Save results every TIME STEP

or use SAVEPER =

Units for Time Year

Integration Type Euler

To change later, edit the equations for the above parameters.

NOTE:

OK Cancel

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

A unidade de tempo do modelo de simulação é o ano. Embora fosse possível utilizar semanas, meses ou dias, optou-se pela unidade *ano* por tratar-se de um modelo de projeção a longo prazo.

O ano inicial (*INITIAL TIME*) utilizado é o de 2008. Somente a partir desse ano, conseguiu-se dados consistentes do mercado de radiofármacos. O ano

final (*FINAL TIME*) utilizado no modelo é de 2035, quando serão apresentadas as simulações das políticas e suas variações. No entanto, para o teste do modelo de simulação, utilizou-se o ano de 2018 devido à disponibilização dos dados por parte do IPEN.

O passo de tempo (*TIME STEP*) utilizado em um modelo de simulação é determinado pelas seguintes considerações (VENTANA SYSTEMS INC., 2019):

- deve permitir o acesso regular às entradas de teste;
- deve permitir o acesso aos dados com regularidade adequada;
- deve ser menor que o período mais curto para o qual é provável uma mudança significativa no comportamento do modelo.

No modelo em estudo, levando em consideração as questões acima, o valor utilizado do passo de tempo foi de *TIME STEP* = 0,75.

B. Módulo M02 – Demanda de radiofármacos

Na Figura 65, é apresentado o diagrama de *Forrester* referente à demanda de radiofármacos do IPEN. As equações relativas a esse módulo são apresentadas no APÊNCICE D, onde todas as fórmulas do modelo podem ser visualizadas.

Figura 65 – Demanda de radiofármacos do IPEN

Fonte: autora da tese.

Para um melhor entendimento do diagrama, foi adotado a cor de fundo azul para representar valores constantes; a cor de fundo amarela, para representar variáveis de nível; e o quadro em vermelho, para representar a saída do módulo.

A saída desse módulo, que é a “Demanda IPEN”, significa a quantidade de Ci/ano que o IPEN deve produzir para atender a demanda solicitada. Para encontrar esta demanda, converteu-se a quantidade de procedimentos em MN demandados em Ci/ano. Essa conversão foi feita levando-se em consideração que, de todos os procedimentos envolvendo MN que são solicitados, 80% são atendidos pelo IPEN. Desses procedimentos, 96% são utilizados para a realização de exames diagnósticos, enquanto 4% são para terapias. As quantidades de Ci utilizadas para atender procedimentos diagnósticos e terapêuticos variam muito. Em média, utiliza-se 0,15 Ci para cada procedimento terapêutico e 0,015 Ci para exames diagnósticos⁵⁰. Desta forma, converteu-se a “Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear”, medida em quantidade de procedimentos, para a “Demanda IPEN” medida em Ci/ano. A “Demanda IPEN” será utilizada como entrada de vários outros módulos deste modelo.

A “Demanda de Procedimentos em MN” varia de ano para ano. Existem vários fatores que afetam a variação de demanda para esses procedimentos. Conforme mencionado anteriormente, no item 3.4.2, a variação do IDH, do investimento feito pelo governo em saúde, as sazonalidades, a concorrência representada pela quebra do monopólio e os outros fatores são variáveis exógenas que influenciarão a variação da demanda.

A variável exógena “Políticas Públicas”, será adicionada ao modelo a título de projeção; entretanto, devido ao fato da variável “Investimento em Saúde” já conter em si as “Políticas Públicas”, essa variável será utilizada apenas para simulações em uma próxima etapa do trabalho.

C. Módulo M03 – Recursos humanos

Na Figura 66, é apresentado o diagrama de *Forrester* referente aos recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos. Os recursos humanos nesse módulo são representados pelos funcionários da Radiofarmácia (RF) do IPEN. As equações referentes a esse módulo são apresentadas no APÊNDICE D.

⁵⁰ Comunicação pessoal fornecida por ARAUJO, E. B. em São Paulo, 2019.

Para um melhor entendimento do diagrama, foi adotado a cor de fundo azul, para representar valores constantes; a cor de fundo amarela, para representar variáveis de nível; e a fonte em vinho, para representar os valores desejados.

Figura 66 – Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

A entrada desse módulo é a “Demanda IPEN”, que é associada às variáveis “Funcionários da RF Desejados” e “Experiência Efetiva Desejada”. Essas variáveis são utilizadas como variáveis iniciais do modelo. Em uma condição de equilíbrio, ou seja, se a “Demanda IPEN” for constante, as variáveis de nível, marcadas de amarelo, ficam iguais às suas variáveis desejadas correspondentes.

Quanto à quantidade de funcionários da RF, deve-se considerar que eles são funcionários públicos concursados. A abertura de concursos depende de decisões políticas. Há dez anos não se tem um concurso para a contratação de funcionários para a RF⁵¹. A variável “Média de Tempo para Preencher Vagas” é o tempo necessário entre a criação da vaga e a contratação.

As vagas são aumentadas pela “Taxa de Criação de Vagas” e diminuídas pela “Taxa de Fechamento de Vagas”. A “Taxa de Fechamento de Vagas” é igual à “Taxa de Contratação”. O estoque de “Vagas” são os pedidos de novos funcionários que foram solicitados, mas ainda não foram contratados. O tempo para preencher as vagas representa o atraso médio entre a criação e o preenchimento de uma vaga.

⁵¹ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J. em São Paulo, 2018.

O IPEN não pode contratar instantaneamente os trabalhadores de que precisa. As vagas de trabalho devem ser postadas e anunciadas, seguidas de concursos públicos, entrevistas, verificação de antecedentes, treinamento e outros atrasos. Esses atrasos são agregados ao estoque de vagas.

A “Taxa de Demissão” inclui desistências e aposentadorias voluntárias. A possibilidade de demissões por parte do IPEN é excludente, pois a instituição é uma organização pública, e os funcionários têm estabilidade de emprego. A taxa de demissão pode ser modelada como um processo de primeira ordem em que os funcionários permanecem na empresa em média por 30 anos⁵².

A média de anos que o funcionário fica na empresa é fortemente afetada pelo estado do mercado de trabalho. Quando a economia é robusta e o desemprego é baixo, os trabalhadores podem facilmente encontrar melhores oportunidades, por isso a saída voluntária aumenta. No caso dos funcionários do IPEN, eles normalmente iniciam suas atividades profissionais na instituição e prosseguem até a aposentadoria e, muitas vezes, esse tempo de trabalho ainda é estendido.⁵⁰

Não há fluxo físico direto do estoque de vagas para a força de trabalho. Os “Funcionários da Radiofarmácia” representam a força de trabalho que é um estoque de pessoas, enquanto o estoque de vagas, embora medido em pessoas, é apenas uma informação. A fonte do fluxo de contratação é considerada dependente da demanda de radiofármacos. Como o mercado de trabalho não é modelado, a “Taxa de Criação de Vagas” é igual à “Taxa de Criação de Vagas Desejada”. A “Taxa de Criação de Vagas Desejada” é formulada usando a estrutura de gerenciamento de estoque padrão.

A empresa procura fechar a lacuna entre as vagas desejadas e reais ao longo do tempo para ajustar as vagas. O nível desejado de vagas é o número que renderá a taxa de contratação desejada, levando em conta a expectativa da empresa sobre o tempo levado para preencher uma posição. As vagas desejadas não podem ser menores que zero. Isso somente seria possível se a empresa demitisse; mas não é o caso do IPEN, que é um órgão público.

A experiência efetiva (*funcionário x semanas trabalhadas efetivamente por ano*) é a soma das semanas que cada funcionário consegue, de fato, produzir

⁵² Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J. em São Paulo, 2018.

em um ano. Se ele produzir o máximo, ou seja, se for muito experiente, não tiver nenhuma interrupção e nenhum evento que afete a sua produtividade, esse funcionário produziria o equivalente a 50 semanas por ano.

Cada funcionário contratado traz uma certa quantidade de experiência efetiva. Os funcionários que deixam a força de trabalho levam a experiência média com eles. Além disso, a experiência aumenta ao longo do tempo em que os funcionários permanecem no cargo e diminui à medida que os funcionários se esquecem ou mudam o processo, tornando a experiência existente obsoleta.

A “Experiência Efetiva Total” é o número efetivo de semanas de serviço por ano que cada funcionário possui, somadas a de todos os funcionários.

Cada funcionário acumula experiência à medida que o tempo passa, ou seja, numa taxa de uma semana por semana trabalhada. Neste exemplo, a unidade de tempo para a simulação é o ano, enquanto a experiência média é medida em semanas. O aumento na “Experiência Efetiva Total” é o número de semanas que cada pessoa trabalha por ano, somadas a toda força de trabalho.

A demanda esperada atua como uma fonte, não apenas da necessidade de funcionários radiofarmacêuticos, mas como fonte da necessidade de experiência efetiva total. A experiência e o número de funcionários são a base da “Experiência Média”, usada para medir a produtividade.

Quanto maior a “Experiência Média” maior a “Produtividade”. A teoria da curva de aprendizado fornece uma variedade de modelos para relacionar a experiência com uma série de atributos como: produtividade, qualidade e custo. Uma formulação comum para a curva de aprendizado indica que a produtividade aumenta em uma dada porcentagem com cada duplicação da experiência relevante (ZANGWILL; KANTOR, 1998).

A maioria dos modelos de curva de aprendizado mede a experiência pela produção cumulativa, um estoque que nunca pode diminuir, de modo que a produtividade só pode aumentar com o tempo. O modelo desenvolvido nesse trabalho representa a produtividade como dependente da experiência efetiva média de cada trabalhador. A produtividade pode cair se houver um êxodo súbito de trabalhadores experientes ou se houver uma grande mudança na tecnologia, que torne a experiência passada obsoleta.

Nesse módulo, as variáveis destacadas em azul são constantes e os seus valores estão listados abaixo⁵³:

- Tempo de ajuste da vaga = 2 anos;
- Média de tempo para preencher as vagas = 10 anos;
- Tempo de ajuste dos funcionários da RF = 5 anos;
- Duração média do emprego = 30 anos;
- Fração da taxa de decaimento da experiência = 0,5 por ano;
- Semanas trabalhadas no ano = 50 semanas;
- Tempo de ajuste da experiência efetiva total = 5 anos;
- Produtividade referência = 4,6 Ci/pessoa/semana;
- Experiência referência = 30 semanas;
- Força da curva de aprendizado = 0,95.

Esse módulo possui duas tabelas de efeito. A primeira se refere à conversão da demanda do IPEN em quantidade de funcionários desejados (Figura 67). A segunda representa a conversão da demanda do IPEN em experiência efetiva total desejada (Figura 68).

Conforme a demanda de radiofármacos varia, também a quantidade de funcionários e de experiência desejada irá variar. Estas tabelas de efeito foram construídas, levando em consideração a variação da quantidade de funcionários da RF de 2008 até 2018 e a quantidade de Ci produzidas nesse mesmo período.

Na Figura 67, é mostrada a quantidade produzida pelo IPEN em Ci e a quantidade de funcionários da RF no período de 2008 a 2018⁵¹. Com base nestas quantidades, elaborou-se a “Tabela de Efeito Produção Desejada e Funcionários da RF”.

⁵³ Comunicação pessoal fornecida por MENGATTI, J. e LIMA, F.M.P. em São Paulo, 2019.

Figura 67 – Produção de radiofármacos em Ci x quantidade de funcionários (2008 a 2018)

Fonte: autora da tese.

Na Figura 68, é apresentada a quantidade produzida pelo IPEN em Ci e a experiência efetiva total no período de 2008 a 2018⁵⁴. Com base nestas quantidades, elaborou-se a “Tabela de Efeito Produção Desejada e Experiência Efetiva Total”.

Figura 68 – Produção de radiofármacos em Ci x experiência efetiva total (2008 a 2018)

Fonte: autora da tese.

A quantidade de funcionários da RF, multiplicada pela quantidade de semanas trabalhadas no ano e multiplicada pela produtividade, serão a saída deste módulo e farão parte da entrada do módulo de produção de radiofármacos.

⁵⁴ Comunicação pessoal fornecida por MENGATTI, J. e LIMA, F.M.P. em São Paulo, 2019.

D. Módulo M04 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura)

Na Figura 69, é apresentado o diagrama de *Forrester* referente à capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura). As equações referentes a esse módulo são apresentadas no APÊNCICE D, onde todas as fórmulas do modelo podem ser visualizadas.

Figura 69 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Para uma melhor compreensão do diagrama, foi adotada a cor de fundo azul, para representar valores constantes; a cor de fundo amarela, para representar variáveis de nível; e a fonte em vinho, para representar os valores desejados.

A entrada para este módulo é a “Demanda IPEN”, cuja unidade está em Ci/ano. É necessário descobrir quanto de capacidade será preciso para atender a essa demanda. A atual capacidade instalada atende as demandas atuais do IPEN⁵⁵. Conforme a demanda aumenta, aumenta também a necessidade de se adquirir nova capacidade. Se a demanda diminuir, essa capacidade não será alterada, pois ela é a infraestrutura física já existente. A tabela de efeito que relaciona a “Demanda IPEN” e a “Capacidade Desejada” é apresentada na Figura 70.

⁵⁵ Comunicação pessoal fornecida por MENGATTI, J. e LIMA, F.M.P. em São Paulo, 2019.

Figura 70 – Produção de radiofármacos em Ci x Capacidade

Fonte: autora da tese.

O modelo discute a “Capacidade Desejada” e a “Capacidade Encomendada Desejada”, que tentam se ajustar à demanda com seus respectivos atrasos e geram pedidos de aquisição de nova capacidade.

A aquisição de capacidade também sofre um atraso até ficar pronta para ser utilizada no processo produtivo. O pedido de nova capacidade significa a capacidade encomendada e, também, aquela que já chegou e está em construção.

As variáveis de início do modelo são: “Taxa de Descarte” multiplicado pelo “Atraso na Aquisição de Capacidade” da variável “Capacidade Encomendada”. Para a variável “Capacidade”, as variáveis de início são: “Demanda da Indústria de Referência” dividido pela “Utilização de Capacidade Indicada”. O resultado desta divisão será dividido pela “Produtividade da Capacidade”. Em uma condição de equilíbrio, onde a “Demanda IPEN” é constante, as variáveis de nível, as marcas de amarelo, ficam iguais às suas variáveis desejadas correspondentes.

A “Produtividade da Capacidade” é assumida exógena e constante. Uma unidade de capacidade é definida como a capacidade necessária para gerar uma unidade de produção por ano (na utilização normal). Neste caso, foi adotada a produtividade igual a um.

A “Capacidade de Produção” é determinada pela capacidade total em serviço e sua produtividade. Essa é a saída deste módulo e fará parte da entrada para o módulo de produção de radiofármacos. O que entra no módulo de produção de radiofármacos é a capacidade de produção que, na verdade, é igual à capacidade multiplicada pela produtividade da capacidade, que é igual a um. A

Os radionuclídeos são a matéria-prima para a produção dos radiofármacos. No que se refere à produção de gerador de tecnécio, a matéria-prima é o molibdênio, que é 100% importado.

A unidade de medida da importação é a mesma unidade de medida do produto acabado (Ci). A entrada deste módulo é a “Demanda IPEN”. A “Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo” é um número não negativo e é igual à produção desejada, multiplicado pela quantidade usada de radionuclídeos. Por exemplo, utiliza-se dois Ci para produzir um Ci de radiofármaco; então, multiplica-se por dois a produção desejada. A relação entre a quantidade de Ci importada e utilizada na produção depende do tempo de meia vida, da logística de transporte, do planejamento de produção e da calibração. No modelo em questão, optou-se por utilizar a média, ou seja, utiliza-se 1 Ci de radionuclídeo para produzir 1 Ci de radiofármaco⁵⁷.

Em uma condição de equilíbrio, onde a “Demanda IPEN” é constante, a variável de nível, marcada de amarelo (Radionuclídeo), fica com valor igual à sua variável desejada correspondente.

A “Cobertura de Segurança de Radionuclídeos” é a quantidade de anos que a empresa deseja manter o radionuclídeo disponível “em estoque”, o que para este modelo, praticamente, não se aplica, pois à medida que o radionuclídeo chega, ele é utilizado, no máximo em uma semana⁵⁵.

Com base no tempo em que a empresa leva para corrigir os desequilíbrios entre a quantidade desejada e a quantidade real de radionuclídeo, obtém-se o “Ajuste de Radionuclídeos” (Ci/ano), que é calculado subtraindo-se a quantidade desejada menos a real e dividindo-se pelo tempo de ajuste.

Esse ajuste mais a quantidade desejada de radionuclídeo pronto resulta na “Taxa Desejada de Entrega de Radionuclídeos”, que é a variável de entrada da variável de nível “Radionuclídeos”.

A produção de radiofármacos só pode começar se houver estoque suficiente de radionuclídeos e, para isto, a empresa deve importar radionuclídeos suficientes para manter a produção de radiofármacos. A saída deste módulo é a variável “Produção Factível de Radiofármacos”. Ela será utilizada como entrada do módulo de produção de radiofármacos. Essa variável é calculada dividindo-se a

⁵⁷ Comunicação pessoal, fornecida por ARAUJO, E.B. em São Paulo, 2019.

“Taxa de Uso dos Radionuclídeos” pela quantidade de radionuclídeos utilizados por unidade de radiofármacos, que corresponde à variável “Uso de Radionuclídeo por Unidade”.

A “Taxa de Uso dos Radionuclídeos” é o resultado da multiplicação entre a “Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo” e a “Fração de Uso de Radionuclídeos”.

A “Fração de Uso de Radionuclídeos” que a empresa pode alcançar é determinada pela razão entre a “Taxa Máxima de Uso de Radionuclídeos” e a “Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo”. A taxa máxima é a taxa permitida pelo radionuclídeo atual. Para o cálculo da “Fração de Uso de Radionuclídeos”, foi utilizada a tabela de efeito, descrita na Figura 72.

Figura 72 – Tabela de efeito para uso dos radionuclídeos

Fonte: autora da tese.

A taxa máxima na qual os materiais podem ser usados é determinada pela quantidade atual de radionuclídeos dividida pelo tempo mínimo necessário para preparar e entregar esses radionuclídeos. Essa cobertura mínima de radionuclídeos depende de vários fatores relativos ao processo de importação. Esse processo de importação está detalhado neste documento no item 2.5.1.

A quantidade de radionuclídeos cresce com a “Taxa de Entrega de Radionuclídeos” e diminui com a “Taxa de Uso dos Radionuclídeos”.

Neste módulo, as variáveis destacadas em azul são constantes e estão listadas a seguir⁵⁸:

- Uso de radionuclídeo por unidade = 1;
- Cobertura de segurança de radionuclídeos = 0,98 anos;
- Cobertura mínima de radionuclídeos = 0,98 anos;
- Tempo de ajuste de radionuclídeo = 0,98 anos.

F. Módulo M06 – Produção de radiofármacos

Na Figura 73, é apresentado o diagrama de *Forrester* referente à produção de radiofármacos. As equações referentes a esse módulo são apresentadas no APÊNCICE D.

Na Figura 74, é exibida uma cópia do diagrama apresentado na Figura 73, porém com alguns retângulos em vermelho. Cada retângulo vermelho possui um significado. O retângulo referente à **Demanda** significa que as variáveis nele contidas são a saída do módulo M02 - Demanda de radiofármacos. O referente a **Funcionários** é a saída do módulo M03 - Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos. O correspondente à **Capacidade** é a saída do módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos em conjunto com a utilização da capacidade, que é uma variável calculada no próprio módulo M06 - Produção de radiofármacos. Quanto ao referente a **Radionuclídeos**, é a saída do módulo M05 - Importação de radionuclídeos. A **Produção** se refere à produção desejada e calculada no próprio módulo M06 - Produção de radiofármacos e a **Oferta** é a saída deste módulo.

A **Oferta** e a **Demanda** são as principais variáveis deste modelo e a sua diferença representa o *GAP*, ou seja, o intervalo entre essas duas variáveis que será um dos principais objetos de estudo deste trabalho. Quando a demanda for maior que a oferta, a indústria sofrerá pressões para atender a esta demanda e terá que se ajustar internamente para que isso aconteça.

⁵⁸ Comunicação pessoal fornecida por ARAUJO, E.B. em São Paulo, 2019.

Figura 73 – Produção de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

Figura 74 – Produção de radiofármacos – indicativo da junção dos módulos

Fonte: autora da tese.

Para uma melhor compreensão do diagrama, foi adotada a cor de fundo azul, para representar valores constantes; a cor de fundo amarela, para representar variáveis de nível; e a fonte em vinho, para representar os valores desejados.

A entrada deste módulo é a “Demanda IPEN”, que é apresentada na unidade Ci/ano e que será a variável inicial da “Taxa de Demanda Esperada”. Segundo STERMAN (2000), um modelo realista de previsão de demanda usado em muitas empresas é a suavização exponencial de primeira ordem da taxa de pedido real. O processo de previsão pode ser facilmente ampliado para incluir

ajustes sazonais ou um componente extrapolativo para antecipar o crescimento da demanda.

A “Cobertura de Segurança” foi iniciada como sendo o tempo mínimo de processamento de um pedido. A “Cobertura Desejada” é a “Cobertura de Segurança” somada ao “Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos”, para garantir um nível adequado de serviço (STERMAN, 2000).

A variável “Radiofármacos Desejados” é resultado da multiplicação da “Cobertura Desejada” com a “Taxa de Demanda Esperada”.

A diferença entre “Radiofármacos Desejados” e “Radiofármacos”, dividida pelo “Tempo de Ajuste”, resulta na variável “Ajuste de Radiofármacos”, que é somada à taxa de envio.

A variável “Taxa de Demanda Esperada” resultará na variável “Produção Desejada”, que servirá de base para ajustar a produção de radiofármacos.

O “Tempo de Ciclo de Produção” é o atraso médio entre o início e a conclusão da produção. “Radiofármacos em Processo Desejado” é a multiplicação entre “Produção Desejada” e o “Tempo do Ciclo de Produção”.

O “Ajuste de Produção” resulta na diferença entre “Radiofármacos em Processo Desejado” e “Radiofármacos em Processo” dividida pelo “Tempo de Ajuste de Produção”. O “Ajuste de Produção” somado à “Produção Desejada” resulta na “Taxa Desejada de Início de Produção”, que é uma das variáveis de entrada para radiofármacos em processo (retângulo vermelho, denominado de **Produção**).

A “Taxa de Envio”, normalmente, é igual à “Taxa de Envio Desejada”; mas se o estoque for inadequado, alguns dos itens solicitados pelos clientes ficarão sem estoque, reduzindo a taxa de atendimento do pedido.

A “Taxa de Atendimento de Pedidos” é uma função da relação entre a “Taxa Máxima de Envio” e a “Taxa de Envio Desejada”. Os valores são especificados pela “Tabela para Atendimento de Pedidos”. A capacidade de envio é limitada pela disponibilidade da produção. À medida que o nível de produção diminui, a fração de pedidos de clientes que podem ser atendidos também diminui. Quando a produção é zero, as remessas cessam. Os pedidos não preenchidos dos clientes são perdidos.

A “Taxa Máxima de Envio” depende do nível de estoque atual da empresa e do “Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos”.

O “Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos” é determinado pelo processo de atendimento de pedidos da empresa, pela complexidade do produto e pela proximidade dos clientes com os centros de distribuição da empresa. Ele representa o tempo mínimo necessário para processar e enviar um pedido.

Neste modelo, não há pedidos em atraso; todos os pedidos são imediatamente preenchidos, pois os clientes procurarão fornecedores alternativos, caso não sejam atendidos.

A “Utilização da Capacidade” depende das expectativas quanto à demanda esperada. Na realidade, a utilização também responde aos níveis de estoque. Por exemplo, a produção de muitos produtos é limitada pela capacidade de produção. No processo produtivo, a utilização da capacidade instalada pode variar. Por exemplo, em um momento de alta demanda o limite máximo da capacidade poderá ser utilizado.

Uma vez tomada a decisão de ajustar a utilização da capacidade, tem-se um tempo para implementar esse ajuste. Para simplificar, para o atraso no ajuste da utilização da capacidade para o nível desejado é utilizada uma formulação com suavização exponencial de primeira ordem.

Com base na demanda esperada, é usada uma tabela de efeito que indica a relação entre a demanda esperada e a utilização da capacidade⁵⁹ (Figura 75).

A “Utilização da Capacidade” é calculada a partir da capacidade desejada com um atraso referente ao tempo do ajuste da capacidade desejada. O atraso inclui atrasos no reconhecimento de alterações na operação, o tempo necessário para decidir que a utilização da capacidade deverá ser alterada e qual o tempo necessário para implementar quaisquer alterações.

A multiplicação da “Utilização da Capacidade” com a “Capacidade de Produção” (calculada no módulo M04 – Capacidade de produção), resulta em uma das variáveis de entrada para radiofármacos em processo (retângulo vermelho, nomeado de **Capacidade**).

A multiplicação das variáveis “Funcionários da Radiofarmácia” e “Produtividade da Radiofarmácia” (calculadas no módulo M03 - Recursos humanos) multiplicadas pelas “Semanas Trabalhadas no Ano”, também resultam em variáveis

⁵⁹ Comunicação pessoal, fornecida por MENGATTI, J. em São Paulo, 2018.

de entrada para radiofármacos em processo (retângulo vermelho, nomeado de **Funcionários**).

Figura 75 – Demanda x Utilização da Capacidade

Fonte: autora da tese.

A variável “Produção Factível de Radiofármacos” (calculada no módulo M05 – Importação de radionuclídeos) é outra entrada para radiofármacos em processo (retângulo vermelho, nomeado **Radionuclídeos**).

A “Taxa de Início de Produção”, que é a variável de entrada do nível “Radiofármacos em Processo”, é composta pela combinação das variáveis que estão contidas nos retângulos vermelhos (Figura 74). Isto significa que para se dar o início ao processo de produção de radiofármacos é necessário a existência de: recursos humanos, representado pelo retângulo **Funcionários**; de matéria-prima, representado pelo retângulo **Radionuclídeos**; de infraestrutura, representada pelo retângulo **Capacidade**; e também, da demanda solicitada, representada pelo retângulo **Produção**. O que definirá o valor da variável “Taxa de Início de Produção” é a combinação do cálculo efetuado em cada um dos retângulos, considerando como entrada o mais restritivo.

Neste módulo, as variáveis destacadas em azul são constantes e apresentam os seguintes valores⁶⁰:

- Cobertura de segurança = 0,31 anos;

⁶⁰ Comunicação pessoal fornecida por ARAUJO, E.B. em São Paulo, 2019.

- Tempo mínimo de processamento dos pedidos = 0,65 anos;
- Tempo para mudar a taxa média de pedidos = 1 ano;
- Tempo de ajuste de radiofármacos = 0,98 anos;
- Tempo de ajuste de produção = 0,85 anos;
- Tempo do ciclo de produção = 0,88 anos;
- Tempo de ajuste de utilização = 0,98 anos.

A saída deste módulo é representada pela taxa de envio que, na verdade, representa a oferta de radiofármacos. A oferta é uma das principais variáveis deste modelo.

G. Módulo M07 – Interface de calibração

Na Figura 76, é apresentada a visão da tela do Módulo M07 – Interface de calibração. Essa visualização foi extraída da tela do *software* de simulação *Vensim*. Este módulo não contém variáveis próprias; contém apenas parâmetros selecionados de outros módulos, que foram utilizados para calibrar o modelo. Os gráficos mostrados na figura representam os resultados das variáveis consideradas mais relevantes do sistema. Seus comportamentos serão discutidos no próximo item.

Figura 76 – Visão da tela do módulo de M07 – Interface de calibração

Fonte: autora da tese.

3.5.2 Validação do modelo

Neste item foram escolhidas seis variáveis consideradas de maior interesse. São elas:

- Demanda Ipen;
 - IDH;
 - PIB;
- Funcionários da radiofarmácia;
- Taxa de uso dos radionuclídeos (importação de matéria-prima);
- Taxa de envio (oferta de radiofármaco pelo IPEN).

Para cada uma dessas variáveis, serão apresentados dois gráficos: o primeiro é a comparação entre os dados do Modo de Referência e os obtidos pelo modelo desenvolvido nesse trabalho. O segundo gráfico mostra a diferença percentual entre o comportamento do modelo e o Modo de Referência, caso essa diferença ocorra.

A. Demanda IPEN

No modelo desenvolvido nesse trabalho, esta variável é calculada dentro do módulo M02 – Demanda de radiofármacos, levando-se em consideração a combinação de diversas variáveis exógenas, conforme explicado no item 3.5.1. O Modo de Referência para a demanda do IPEN foi fornecido pelo próprio Instituto e comparado com a variável calculada no modelo (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020b).

Na Figura 77, o comportamento da variável “Demanda IPEN” é apresentado. Pode-se observar que o comportamento desta variável ao longo do tempo é bem semelhante ao seu Modo de Referência, ou seja, a linha azul praticamente coincide com a linha vermelha. Conclui-se que este resultado é adequado e o modelo refletiu a demanda real.

Figura 77 – Demanda IPEN e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

A.1 IDH

No modelo desenvolvido neste trabalho, a variável “IDH” é utilizada no cálculo da variável “Demanda IPEN”. Ela não entra no modelo diretamente com base em valores fornecidos pelos órgãos oficiais. É calculada dentro do módulo M02.1 – IDH, levando-se em consideração sua taxa de variação, conforme apresentado no APÊNDICE D.

O Modo de Referência para o IDH foi obtido no *website United Nations Development Programme* (UNDP) e foi comparado com o valor calculado pelo modelo (UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, 2019).

Na Figura 78 o comportamento da variável “IDH” é demonstrado. Observa-se que o comportamento do IDH é o mesmo do seu Modo de Referência, ou seja, a linha azul praticamente coincide com a linha vermelha. Conclui-se que esse resultado é adequado e o modelo refletiu a realidade.

Figura 78 – IDH do Brasil e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

A.2 PIB

A variável “Taxa de Investimento em Saúde” é utilizada no cálculo da variável “Demanda IPEN”. Essa taxa varia em função da “Taxa do PIB”, conforme explicado no item 3.4.2. O “PIB” no modelo desenvolvido nesse trabalho é calculado dentro do módulo M02.2, levando-se em consideração sua taxa de variação, conforme explicado no APÊNDICE D. O Modo de Referência para o PIB foi obtido no *website* Atlas Mundial de Dados e foi comparado com o resultado obtido pelo modelo (KNOEMA, 2018).

Por meio da Figura 79, observa-se que o comportamento do PIB é igual ao seu Modo de Referência, ou seja, a linha azul coincide com a linha vermelha; portanto, esse resultado é adequado e o modelo refletiu a realidade.

Figura 79 – PIB e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

B. Funcionários da radiofarmácia

Na Figura 80, o comportamento da variável “Funcionários da Radiofarmácia” é apresentado. A linha vermelha reproduz os dados informados pelo IPEN⁶¹, adotado como Modo de Referência, e a linha azul retrata o comportamento da variável calculada pelo modelo.

⁶¹ Comunicação pessoal, fornecida por LIMA, F.M.P em São Paulo, 2019.

Figura 80 – Funcionários da radiofarmácia e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

Pode ser observado que entre 2008 e 2009 as linhas se coincidem. Entre 2009 e 2014, o resultado do modelo está ligeiramente abaixo do Modo de Referência. Isso provavelmente se deve à crise de ^{99}Mo que ocorreu entre 2009 e 2010, quando a produção teve uma queda pela falta de matéria-prima, mas os funcionários não foram dispensados, ou seja, a quantidade de funcionários era maior que o necessário para atender à produção. Essa diferença foi diminuindo até 2014, quando as quantidades entre o resultado do modelo e o Modo de Referência se igualam.

Entre 2014 e 2018, ocorreu o inverso, ou seja, a quantidade de funcionários do Modo de Referência diminuiu em relação à quantidade de funcionários calculada no modelo. Isto provavelmente se deve ao fato de que entre 2014 a 2018 muitos funcionários estavam se aposentando, o que justifica a queda no Modo de Referência. Por outro lado, os funcionários que ainda estavam trabalhando e tinham experiência na área, mantiveram o mesmo nível de produção. Por esta razão, o resultado apresentado pelo modelo mostra um número de funcionários maior do que o Modo de Referência.

Na Figura 81, é apresentada a diferença percentual entre os resultados do modelo e do Modo de Referência, que está em torno de 10% e é um valor esperado.

Figura 81 – Diferença percentual entre o modelo e o MR dos funcionários de radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

C. Taxa de uso dos radionuclídeos

Na Figura 82, é apresentado o comportamento da variável “Taxa de Uso dos Radionuclídeos”. A linha azul representa a “Taxa de Envio”, informada pelo IPEN (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020b). Essas informações foram adotadas como Modo de Referência. A linha vermelha representa o comportamento do modelo para a variável “Taxa de Uso dos Radionuclídeos”.

Figura 82 – Taxa de uso dos radionuclídeos e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

Entre os anos 2008 e 2018, observa-se que ambas as linhas têm um comportamento semelhante e praticamente se coincidem; portanto, esse resultado é adequado e o modelo refletiu a realidade.

Na Figura 83, é mostrada a diferença percentual entre o valor calculado pelo modelo e seu Modo de Referência. Conclui-se que o comportamento da variável “Taxa de Uso dos Radionuclídeos” ocorreu dentro do esperado, com diferença em torno de 5%.

Figura 83 – Diferença percentual entre o modelo e o MR da taxa de uso dos radionuclídeos

Fonte: autora da tese.

D. Taxa de envio

Na Figura 84, o comportamento da variável “Taxa de Envio” é apresentado. A linha azul reproduz os dados informados pelo IPEN (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020b). Essas informações foram assumidas como Modo de Referência. A linha vermelha representa o comportamento do modelo para esta mesma variável.

Figura 84 – Taxa de envio de radiofármacos e seu Modo de Referência

Fonte: autora da tese.

Entre os anos de 2009 e 2012, a variável “Taxa de Envio”, calculada pelo modelo representa a oferta de radiofármacos do IPEN, ou seja, o que de fato está

sendo entregue. Essa taxa está ligeiramente acima do Modo de Referência. Isso se deve ao fato de terem ocorrido muitas sazonalidades neste período e, por mais que se tenha tentado representá-las no modelo, elas impactaram os cálculos em 14%, em média. Já entre 2013 e 2014, essa diferença foi em torno de 1%. Entre 2015 e 2018, o modelo superestimou aos resultados do Modo de Referência em torno de 15%. Isso se deu pelo fato de o modelo possuir condições iniciais mais conservativas, resultando em uma taxa de envio ligeiramente acima do real, dando uma visão mais otimista ao modelo proposto (Figura 85).

Figura 85 – Diferença percentual entre o modelo e o MR da taxa de envio

Fonte: autora da tese.

3.5.3 Testes do modelo

Um aspecto importante é que o modelo deve ser exaustivamente testado. Segundo STERMAN (2000), um modelo deve ser submetido a uma série de testes para que as pessoas venham a usá-lo e tenham confiança em seus resultados. Modelos devem estimular a reflexão e a compreensão do problema de estudo; e não defender as ideias do modelador.

Os testes realizados no modelo seguem aspectos listados por STERMAN (2000). O autor entende que o modelo tem as seguintes características:

- promove discussões;
- apresenta suas hipóteses;
- utiliza dados de maneira clara e abrangente, mostrando os resultados com clareza;
- o próprio modelo já é um desafio a preconceitos, uma vez que o método é pouco difundido e, no país, não se encontrou até o momento nenhum trabalho similar para a indústria de radiofármacos;

- as quantidades de pessoas envolvidas no desenvolvimento do modelo foram abrangentes;
- o modelo desenvolvido estimula a transmissão dos conceitos obtidos ao longo do trabalho.

Esses aspectos destacados permitem concluir que, embora ainda haja oportunidades de melhoria, o modelo estimula a crítica e a reflexão. A seguir, os testes realizados no modelo são destacados:

A. Adequabilidade aos limites do modelo:

- muitos conceitos relevantes tornaram-se endógenos. Sugere-se que, em trabalhos futuros, a produção de radiofármaco possa impactar na demanda;
- foram feitos testes de alteração de limites do modelo, utilizando variáveis exógenas e o modelo mostrou-se robusto a essas variações.

B. Avaliação da estrutura:

- a estrutura do modelo está consistente com o conhecimento descritivo do sistema.

C. Consistência dimensional:

- todos os parâmetros de todas as equações são dimensionalmente consistentes, sem o uso de parâmetros sem significado no mundo real.

D. Avaliação dos parâmetros:

- os valores dos parâmetros mostram-se consistentes com o conhecimento quantitativo e qualitativo do sistema e têm significado no mundo real.

E. Condições extremas:

- os testes das equações foram feitos de maneira limitada, utilizando-se valores extremos, respeitando os valores possíveis no mundo real e tiveram resultado satisfatório.

F. Reprodução de comportamento:

- o modelo reproduz de forma razoável o comportamento do sistema;
- gera, de maneira endógena, os sintomas e as dificuldades que motivaram o estudo.

G. Comportamento surpreendente:

- os estudos das políticas foram conduzidos de maneira preliminar e, desta forma, não se pode afirmar que o modelo gere comportamentos não observados previamente.

H. Análise de sensibilidade:

- algumas análises de sensibilidade foram conduzidas durante a elaboração do modelo e sua calibração. Os resultados numéricos variaram de forma plausível apresentando elevada sensibilidade aos parâmetros apresentados na interface de calibração;
- a verificação da sensibilidade do modelo às políticas teve um caráter limitado e poderá ser expandida em futuras versões.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são apresentados os resultados do modelo de projeção de mercado de radiofármacos desenvolvido nesse trabalho. O modelo foi utilizado para simulações e discussões de possíveis cenários preditivos, utilizando a lógica de Sistemas Complexos e o *software* de simulação *Vensim*.

A dificuldade de encontrar uma definição para a análise de cenários está relacionada à capacidade das organizações em lidar com incertezas (GEUM et al., 2014).

O estudo de cenários é uma ferramenta de previsão de longo prazo em ambientes de grandes incertezas, que envolve a análise de tendências e a simulação de modelos para elaboração de planos estratégicos (HUSS; HONTON, 1987).

O planejamento de cenários é uma ferramenta que sintetiza as saídas e identifica padrões diante das muitas possibilidades que uma simulação pode gerar. O seu desenvolvimento possibilita ao pesquisador focar nas atividades principais, nas possibilidades de evolução e nos aspectos que devem ser confrontados (SARITAS; AYLEN, 2010).

Vários tipos de cenários são sugeridos na tentativa de facilitar a visão geral do futuro. Os tipos de cenários podem ser importantes ferramentas para a comunicação, entendimento, comparação e desenvolvimento de métodos de estudos de situações futuras. Sem uma linguagem comum entre os pesquisadores, esta tarefa é muito mais difícil. Não existe um consenso sobre os tipos de cenários; no entanto, muitos tipos refletem a visão de futuro explorando cenários possíveis, prováveis e preferíveis (BÖRJESON et al., 2006).

A questão, “o que vai acontecer?”, é respondida pelo cenário preditivo. O cenário preditivo consiste em dois diferentes tipos: *forecast*, em que as previsões são condicionadas pelo que acontecerá se o desenvolvimento mais provável ocorrer, ou seja, ao fazer uma previsão, a suposição básica é que o cenário resultante é o mais provável; e *what-if*, em que se investiga o que acontecerá se alguns eventos específicos ocorrerem e quanto eles irão impactar o desenvolvimento futuro. Esses eventos específicos podem ser externos ou

internos. O objetivo dos cenários preditivos é realizar uma previsão do futuro, e os conceitos de probabilidade estão intimamente relacionados aos resultados (BÖRJESON et al., 2006).

Para atender ao propósito desse capítulo, apresenta-se o comportamento do modelo e seus resultados dentro de quatro cenários preditivos. O primeiro baseia-se no cenário mais provável de acontecer (*forecast*). Esse cenário será denominado de “Caso Base”. Os outros três cenários simulam o que ocorrerá se alguns eventos específicos ocorrerem (*what-if*).

Conforme mencionado anteriormente, algumas variáveis exógenas determinarão o comportamento da demanda de radiofármacos do IPEN. Essas variáveis combinadas podem aumentar, manter ou diminuir a demanda e, por sua vez, essa demanda influenciará o comportamento e os resultados do modelo. O desenvolvimento dos cenários apresentados a seguir se baseiam nas mudanças dessas variáveis exógenas.

A. Cenário 1: Caso Base

Na visão da autora da tese, este cenário, denominado “Caso Base”, representa os acontecimentos mais prováveis de ocorrer. No “Caso Base”, as variáveis “Taxa do IDH”, “Taxa de Investimento em Saúde”, “Concorrência”, “Sazonalidades”, “Políticas Públicas” e “Outros Fatores” foram consideradas da seguinte forma:

- a “Taxa do IDH” foi considerada como a média de aumento ocorrida entre 2008 até 2018, cujo valor é de 0,56%;
- para a “Taxa de Investimento em Saúde” foi adotada a média de aumento entre os anos de 2008 e 2018, de 1,33%;
- a “Concorrência” foi considerada inexistente, ou seja, o IPEN manteve-se com o monopólio de produção e comercialização do gerador de ^{99m}Tc ;
- não foram consideradas “Sazonalidades” futuras;
- não foram consideradas “Políticas Públicas” de incentivo à demanda de radiofármacos, pois essas políticas não são específicas para radiofármacos, e sim para a saúde como um todo;

- os “Outros Fatores”, que agrupam uma série de itens, como o aumento da tecnologia, o treinamento de profissionais, a regulamentação, entre outros, foram considerados como a média de aumento entre os anos de 2008 até 2018, cujo valor é de 4,31%.

Após a simulação do modelo no “Caso Base”, as variáveis mais relevantes foram selecionadas e os resultados do comportamento dessas variáveis ao longo do tempo são apresentados nas Figuras 86 a 91.

Figura 86 – Caso Base – Demanda IPEN em Ci por ano

Fonte: autora da tese.

Figura 87 – Caso Base – Funcionários da Radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Figura 88 – Caso Base – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Fonte: autora da tese.

Figura 89 – Caso Base – Capacidade (Infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Figura 90 – Caso Base – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Figura 91 – Caso Base – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Observa-se que o comportamento das variáveis calculadas pelo modelo desenvolvido nesse trabalho apresenta uma elevação ao longo dos anos, o que já era esperado devido ao aumento das variáveis exógenas fornecidas como dados de entrada, que impactam diretamente a demanda de radiofármacos.

Na Tabela 12, é apresentada uma visão resumida e unificada desses mesmos resultados. No APÊNDICE E apresentam-se os resultados anuais.

Tabela 12 – Caso Base – Síntese dos Resultados

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%) *	Atendimento da Demanda (%)
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2025	30.639	129	31.000	29.538	4%	96%
2030	41.654	140	41.569	41.610	0%	100%
2035	54.523	156	56.028	54.985	1%	101%

* valores absolutos.

Fonte: autora da tese.

Uma Unidade de Capacidade (UC) é definida como a capacidade necessária para gerar uma unidade de produção por ano (em utilização normal). A UC corresponde à quantidade máxima que esta unidade pode produzir em Ci. Neste modelo, foi assumido como sendo igual a um, ou seja, uma UC é capaz de produzir um Ci.

No “Caso Base”, em que as variáveis exógenas que afetam a demanda de radiofármacos tiveram uma evolução – que na visão da autora da tese são as mais prováveis de acontecer – observa-se que existe uma variação entre a demanda e a produção de radiofármacos (GAP), cujo valor médio é 6% e está dentro do esperado, devido às incertezas de alguns valores iniciais assumidos como premissas.

Nesse cenário, a demanda de radiofármacos teve um aumento de 24.680 para 54.523 (121%), de 2020 a 2035. Para essa demanda, observa-se que, em 2035, o IPEN conseguirá atender 54.985 Ci, ou seja, 101% da demanda.

Para produzir 54.985 Ci em 2035, o IPEN deverá contar com 156 funcionários na radiofarmácia, o que representa um aumento de 22% do seu quadro atual de funcionários. O IPEN também deverá aumentar a sua importação de radionuclídeos em 121% e a sua infraestrutura em 81%.

B. Cenário 2: Incentivo à Saúde

Este cenário, denominado “Incentivo à Saúde”, representa um crescimento do PIB acima dos valores utilizados no “Caso Base”. Como mencionado anteriormente, o investimento em saúde é um percentual do PIB; assim, o aumento do PIB acarreta, proporcionalmente, um maior investimento em saúde. Para esse cenário, as variáveis exógenas “Taxa do IDH”, “Concorrência”, “Sazonalidades”, “Políticas Públicas” e “Outros Fatores” foram consideradas as

mesmas do “Caso Base”. Para a variável “Taxa de Investimento em Saúde”, foi adotada a média de aumento entre 2008 e 2018, de 1,33% para os anos 2019, 2020, e 2021, e foi considerado um aumento de 2,5% para o período entre os anos de 2022 até 2035.

Os resultados das variáveis mais relevantes obtidas para esse cenário são apresentados nas Figuras 92 a 97.

Figura 92 – Cenário 2 – Demanda IPEN em Ci por ano

Fonte: autora da tese.

Figura 93 – Cenário 2 – Funcionários da Radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Figura 94 – Cenário 2 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Fonte: autora da tese.

Figura 95 – Cenário 2 – Capacidade (Infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Figura 96 – Cenário 2 – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Figura 97 – Cenário 2 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Nesse cenário, observa-se que o comportamento das variáveis calculadas pelo modelo apresenta um crescimento ao longo dos anos, devido ao aumento das variáveis exógenas, o que consequentemente aumentará a demanda de radiofármacos.

Na Tabela 13, é apresentada uma visão resumida destes resultados. No APÊNDICE E apresentam-se os resultados anuais.

Tabela 13 – Cenário 2 – Síntese dos Resultados

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2025	30.823	129	31.000	29.553	4%	96%
2030	43.063	140	41.720	41.988	2%	98%
2035	58.714	158	56.377	58.060	1%	99%

* valores absolutos.

Fonte: autora da tese.

No Cenário 2 - “Incentivo à Saúde”, em que a variável exógena “Taxa de Investimento em Saúde” foi aumentada de 1,33% para 2,5% ao ano, a partir de 2022, observa-se que a demanda de radiofármacos em 2035 será de 58.714 Ci. Nesse cenário, a demanda de radiofármacos do IPEN teve um aumento de 137% entre 2020 e 2035.

Para essa demanda, em 2035, o IPEN conseguirá atender 58.060 Ci, ou seja, atenderá 99% da demanda, segundo o modelo proposto. A diferença de 1% no resultado do modelo é praticamente desprezível.

Para produzir 58.060 Ci em 2035, o IPEN deverá contar com 158 funcionários na radiofarmácia, ou seja, deverá aumentar em 24% seu quadro de funcionários. O IPEN, também, terá que aumentar a sua importação de radionuclídeos em 137% e a sua infraestrutura em 82%.

C. Cenário 3: Diminuição de Incentivo à saúde

Este cenário, denominado “Diminuição de Incentivo à Saúde”, representa um cenário em que ocorre um aumento do PIB abaixo dos valores utilizados no “Caso Base”. O investimento em saúde é um percentual do PIB; assim, a fração de variação do PIB, proporcionalmente, acarreta mudanças no investimento em saúde. Para esse cenário, as variáveis exógenas “Taxa do IDH”, “Concorrência”, “Sazonalidades”, “Políticas Públicas” e “Outros Fatores” foram consideradas as mesmas do “Caso Base”. Para a variável “Taxa de Investimento em Saúde”, foi adotada a média de aumento entre 2008 e 2018 de 1,33% para os anos 2019, 2020, e 2021, e foi considerado um aumento de 1% para o período de 2022 até 2035.

Nas Figuras 98 a 103, são apresentados os comportamentos das variáveis consideradas mais relevantes ao longo do tempo.

Figura 98 – Cenário 3 – Demanda IPEN em Ci por ano

Fonte: autora da tese.

Figura 99 – Cenário 3 – Funcionários da Radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Figura 100 – Cenário 3 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Fonte: autora da tese.

Figura 101 – Cenário 3 – Capacidade (Infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Figura 102 – Cenário 3 – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Figura 103 – Cenário 3 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Nesse caso, verifica-se também que o comportamento das variáveis calculadas pelo modelo apresenta uma elevação ao longo do tempo, acarretando aumento da demanda de radiofármacos.

Na Tabela 14, é apresentado um resumo destes resultados. No APÊNDICE E apresentam-se os resultados anuais.

Tabela 14 – Cenário 3 – Síntese dos Resultados

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2025	30.587	129	31.000	29.533	3%	97%
2030	41.266	140	41.379	41.390	0%	100%
2035	53.396	155	56.037	54.149	1%	101%

* valores absolutos.

Fonte: autora da tese.

Nesse cenário, a variável exógena “Taxa de Investimento em Saúde” foi diminuída de 1,33% para 1% ao ano, a partir de 2022, e observa-se que a demanda de radiofármacos, em 2035, será de 53.396 Ci. Nesse caso, verifica-se também que a demanda de radiofármacos do IPEN teve um aumento de 116% entre 2020 e 2035.

Para essa demanda, em 2035, o IPEN conseguirá produzir 54.140 Ci, ou seja, atenderá a 101% da demanda. A diferença de 1% no resultado do modelo é praticamente desprezível. Para atender a essa demanda, a radiofarmácia do IPEN deverá contar com 155 funcionários, ou seja, deverá aumentar em 22% seu quadro atual de funcionários. O IPEN necessitará aumentar a sua importação de radionuclídeos em 101% e a sua infraestrutura em 81%.

D. Cenário 4: Quebra do Monopólio da União

O cenário denominado “Quebra do Monopólio da União” representa uma situação em que o IPEN deixará de ser o único fornecedor de gerador de ^{99m}Tc . Tomando como base o que ocorreu em 2006, com a quebra do monopólio do fornecimento de radiofármacos de $\frac{1}{2}$ vida curta, quando o IPEN teve uma diminuição gradativa e constante da sua demanda, nesse cenário também será prevista uma queda gradativa da demanda iniciando em 2022 até 2035, com a taxa de 2,5% ao ano.

Para esse cenário, as variáveis exógenas “Taxa do IDH”, “Taxa de Investimento em Saúde”, “Sazonalidades”, “Políticas Públicas” e “Outros Fatores” foram consideradas as mesmas do “Caso Base”. Para variável “Concorrência”, foi adotado o valor acima mencionado.

Nesse caso, as variáveis mais relevantes foram selecionadas e os resultados obtidos ao longo do tempo estão apresentados nas Figuras 104 a 109.

Figura 104 – Cenário 4 – Demanda IPEN em Ci por ano

Fonte: autora da tese.

Figura 105 – Cenário 4 – Funcionários da Radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Figura 106 – Cenário 4 – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Fonte: autora da tese.

Figura 107 – Cenário 4 – Capacidade (Infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Figura 108 – Cenário 4 – Taxa de Envio (Produção de radiofármaco)

Fonte: autora da tese.

Figura 109 – Cenário 4 – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Para esse cenário, pode-se observar, também, que o comportamento das variáveis calculadas pelo modelo apresenta uma elevação ao longo do tempo, que afetará a demanda de radiofármacos.

Na Tabela 15, uma visão resumida e unificada destes mesmos resultados é apresentada. No APÊNDICE E apresentam-se os resultados anuais.

Tabela 15 – Cenário 4 – Síntese dos Resultados

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2025	30.887	129	31.000	29.579	4%	96%
2030	42.523	140	41.806	42.164	1%	99%
2035	56.260	157	56.258	56.471	0%	100%

* valores absolutos.

Fonte: autora da tese.

No Cenário 4 – “Quebra do Monopólio da União”, em que a variável exógena “Concorrência” teve uma taxa constante de aumento de 2,5% ao ano, observa-se que a demanda de radiofármacos em 2035 chega a 56.260 Ci, que corresponde a um aumento de 128% entre 2020 e 2035.

Nesse caso, o IPEN conseguirá produzir 56.471 Ci em 2035, ou seja, atenderá a 100% da demanda. Portanto, não há diferença entre o resultado do modelo e a demanda calculada. Para esse cenário, o IPEN deverá contar com 157 funcionários na radiofarmácia, ou seja, deverá aumentar em 23% seu quadro de funcionários. Também, o IPEN deverá aumentar a sua importação de radionuclídeos em 128% e necessitará de um aumento na sua infraestrutura em 81%.

E. Análise comparativa entre os cenários

Nas Figuras 110 a 114 e nas Tabelas 16 a 20, são apresentadas as análises comparativas entre as principais variáveis dos quatro cenários estudados.

Na Figura 115 e na Tabela 21 é apresentada uma análise comparativa do *GAP* entre a “Demanda IPEN” e a “Taxa de Envio” (Produção de radiofármacos) para os cenários analisados.

E.1 Demanda IPEN

O comportamento da variável “Demanda IPEN” nos quatro cenários é apresentado na Figura 110 e na Tabela 16.

Figura 110 – Todos os Cenários – Demanda IPEN em Ci por ano

Fonte: autora da tese.

Tabela 16 – Análise Comparativa – Demanda IPEN em Ci por ano

Ano	Caso Base	Cenário 2	Diferença Caso Base e Cenário 2 (%)	Cenário 3	Diferença Caso Base e Cenário 3 (%)	Cenário 4	Diferença Caso Base e Cenário 4 (%)
2010	18621	18621	0%	18621	0%	18621	0%
2015	23875	23875	0%	23875	0%	23875	0%
2020	24680	24680	0%	24680	0%	24680	0%
2025	30639	30823	1%	30587	0%	30887	1%
2030	41654	43063	3%	41266	-1%	42523	2%
2035	54523	58714	8%	53396	-2%	56260	3%

Fonte: autora da tese.

A projeção dessa variável, tanto no Cenário 2 quanto no Cenário 4, teve um aumento crescente em relação ao “Caso Base”. Já no Cenário 3, ela apresentou um aumento menor com relação ao Cenário 1, conforme representado em retângulos vermelhos na Tabela 16.

Observa-se que os resultados para os quatro cenários estão muito próximos entre si e, quando diferem, o valor médio está em torno de 2%.

E.2 Funcionários da Radiofarmácia

O comportamento da variável “Funcionários da Radiofarmácia” nos quatro cenários é apresentado na Figura 111 e na Tabela 17.

Figura 111 – Todos os Cenários – Funcionários da Radiofarmácia

Fonte: autora da tese.

Tabela 17 – Análise Comparativa – Funcionários da Radiofarmácia

Ano	Caso Base	Cenário 2	Diferença Caso Base e Cenário 2 (%)	Cenário 3	Diferença Caso Base e Cenário 3 (%)	Cenário 4	Diferença Caso Base e Cenário 4 (%)
2010	118	118	0%	118	0%	118	0%
2015	124	124	0%	124	0%	124	0%
2020	127	127	0%	127	0%	127	0%
2025	129	129	0%	129	0%	129	0%
2030	140	140	0%	140	0%	140	0%
2035	156	158	1%	155	-1%	157	1%

Fonte: autora da tese.

Essa variável, tanto no Cenário 2 quanto no Cenário 4, teve um aumento de 1% somente em 2035, em relação ao “Caso Base”. No Cenário 3, o número de funcionários apresentou aumento menor com relação ao Cenário 1, representado em vermelho na Tabela 17.

Nesse caso, os resultados para os quatro cenários são praticamente iguais, pois a diferença entre eles, em média, é menor do que 1%.

E.3 Taxa de Uso dos Radionuclídeos

O comportamento da variável “Taxa de Uso dos Radionuclídeos” nos quatro cenários é apresentado na Figura 112 e na Tabela 18.

Figura 112 – Todos os Cenários – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Fonte: autora da tese.

Tabela 18 – Análise Comparativa – Taxa de Uso dos Radionuclídeos (Importação de matéria-prima)

Ano	Caso Base	Cenário 2	Diferença Caso Base e Cenário 2 (%)	Cenário 3	Diferença Caso Base e Cenário 3 (%)	Cenário 4	Diferença Caso Base e Cenário 4 (%)
2010	18621	18621	0%	18621	0%	18621	0%
2015	23875	23875	0%	23875	0%	23875	0%
2020	24680	24680	0%	24680	0%	24680	0%
2025	30639	30823	1%	30587	0%	30887	1%
2030	41654	43063	3%	41266	-1%	42523	2%
2035	54523	58714	8%	53396	-2%	56260	3%

Fonte: autora da tese.

A prospecção dessa variável, tanto no Cenário 2 quanto no Cenário 4 teve um aumento crescente em relação ao “Caso Base”. Isto não se verificou no Cenário 3, que teve um aumento menor do que no Cenário 1, conforme representado na Tabela 18, por retângulos em vermelho.

A variável “Taxa de Uso dos Radionuclídeos” apresentou os mesmos valores que a variável “Demanda IPEN”. Isso se deve ao fato de que o modelo considera que a quantidade de radionuclídeo importada deve ser igual à quantidade necessária para atender a demanda.

Verifica-se que os resultados para os quatro cenários são semelhantes e apresentam uma diferença média de 2%.

E.4 Capacidade

A variável “Capacidade” é apresentada na Figura 113 e na Tabela 19, para os quatro cenários.

Figura 113 – Todos os Cenários – Capacidade (Infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Tabela 19 – Análise Comparativa – Capacidade (Infraestrutura)

Ano	Caso Base	Cenário 2	Diferença		Diferença		Diferença	
			Caso Base e	Cenário 3	Caso Base e	Cenário 4	Caso Base e	Cenário 4 (%)
			Cenário 2 (%)		Cenário 3 (%)		Cenário 4 (%)	
2010	31000	31000	0%	31000	0%	31000	0%	
2015	31000	31000	0%	31000	0%	31000	0%	
2020	31000	31000	0%	31000	0%	31000	0%	
2025	31000	31000	0%	31000	0%	31000	0%	
2030	41569	41720	0%	41379	0%	41806	1%	
2035	56028	56377	1%	56037	0%	56258	0%	

Fonte: autora da tese.

A projeção dessa variável no Cenário 2 apresentou um aumento de 1% em 2035 em relação a “Caso Base”. Quanto ao Cenário 3, essa variável não apresentou variação. No entanto, no Cenário 4, a variável “Capacidade” teve uma variação de 1% em 2030, em relação ao Cenário 1, conforme demonstrado na Tabela 19 por meio dos retângulos vermelhos.

Observa-se que os resultados para os quatro cenários são praticamente iguais, pois a diferença entre eles, em média, é menor do que 1%.

E.5 Taxa de Envio

O comportamento da variável “Taxa de Envio” nos quatro cenários é apresentado na Figura 114 e na Tabela 20.

Figura 114 – Todos os Cenários – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Tabela 20 – Análise Comparativa – Taxa de Envio (Produção de radiofármacos)

Ano	Caso Base	Cenário 2	Diferença Caso Base e Cenário 2 (%)	Cenário 3	Diferença Caso Base e Cenário 3 (%)	Cenário 4	Diferença Caso Base e Cenário 4 (%)
2010	20492	20492	0%	20492	0%	20492	0%
2015	26033	26033	0%	26033	0%	26033	0%
2020	27526	27526	0%	27526	0%	27526	0%
2025	29538	29553	0%	29533	0%	29579	0%
2030	41610	41988	1%	41390	-1%	42164	1%
2035	54985	58060	6%	54149	-2%	56471	3%

Fonte: autora da tese.

A prospecção dessa variável, tanto no Cenário 2 quanto no Cenário 4 teve um aumento crescente em relação ao “Caso Base”. Já, no Cenário 3, ela apresentou um aumento menor que o Cenário 1, conforme representado na Tabela 20 por retângulos vermelhos.

Os resultados para os quatro cenários são semelhantes e apresentam uma diferença, em média, de 1,5%.

E.6 GAP entre Demanda IPEN e Taxa de Envio

A comparação do *GAP* entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de radiofármacos) nos quatro cenários é apresentada na Figura 115 e na tabela 21.

Figura 115 – Todos os Cenários – GAP entre a Demanda IPEN e a Taxa de Envio (Produção de Radiofármacos)

Fonte: autora da tese.

Tabela 21 – Análise Comparativa – Percentual de atendimento da demanda

Ano	Caso Base	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
2010	110%	110%	110%	110%
2015	109%	109%	109%	109%
2020	112%	112%	112%	112%
2025	96%	96%	97%	96%
2030	100%	98%	100%	99%
2035	101%	99%	101%	100%

Fonte: autora da tese.

No “Caso Base” e no Cenário 3, entre os anos de 2024 e 2029, a produção do IPEN não conseguirá atender 100% da demanda calculada; porém, não ultrapassará 4% do não atendimento.

No Cenário 2, entre os anos de 2024 e 2035, o IPEN não conseguirá atender a 100% da demanda, mas também não ultrapassará 4% do não atendimento.

Por fim, no Cenário 4, entre os anos de 2024 a 2030, o IPEN não conseguirá atender a 100% da demanda e, neste caso também, em um valor máximo de 4% do não atendimento.

F. Resposta da pergunta da pesquisa

Para responder à pergunta da pesquisa desse estudo, que é: “Quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender a demanda em 2035?”, foram feitos cálculos baseados nas seguintes informações⁶²:

⁶² Comunicação pessoal fornecida por ZAPPAROLLI JÚNIOR, C.L. em São Paulo, 2019.

- do total em Ci produzido pelo IPEN, 98% são utilizadas na fabricação do gerador de ^{99m}Tc ;
- utiliza-se em média 1,33 Ci por gerador de ^{99m}Tc .

Analisando-se os quatro cenários estudados, calculou-se quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender à demanda de 2035. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 22.

Tabela 22 – Resposta da pergunta da pesquisa

Demanda - 2035				
	Caso Base	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Demanda IPEN (Ci)	54.523	58.714	53.396	56.260
Demanda IPEN Gerador-98% (Ci)	53.433	57.540	52.328	55.135
Quantidade/ano de Gerador para atender a demanda	40.175	43.263	39.344	41.455
Quantidade/semana de Gerador para atender a demanda	837	901	820	864
Produção - 2035				
	Caso Base	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Produção IPEN (Ci)	54.985	58.060	54.149	56.471
Produção IPEN Gerador-98% (Ci)	53.885	56.899	53.066	55.342
Quantidade/ano de Gerador produzido	40.515	42.781	39.899	41.610
Quantidade /semana de Gerador produzido	844	891	831	867

Fonte: autora da tese.

No “Caso Base”, a produção do IPEN conseguirá atender a demanda em 2035. Para a demanda calculada nesse cenário, serão necessários 837 geradores de ^{99m}Tc /semana, enquanto para a produção calculada pelo modelo tem-se 844 geradores de ^{99m}Tc /semana, em 2035.

No Cenário 2, em que se estima um incentivo financeiro no setor de saúde, o IPEN não conseguirá atender totalmente a demanda, que é de 901 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035. No cálculo da produção, a quantidade de geradores de ^{99m}Tc /semana é de 891, ou seja, o IPEN produzirá 1% abaixo do necessário em 2035, uma diferença desprezível.

Com a diminuição do incentivo à saúde, representado no Cenário 3, o IPEN conseguirá atender a demanda, que é de 820 geradores ^{99m}Tc /semana em 2035. No cálculo da produção, essa quantidade é de 831 geradores de ^{99m}Tc /semana.

Com a quebra do monopólio da União, apresentada no Cenário 4, haverá uma diminuição da demanda do IPEN, que será de 864 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035. No cálculo da produção realizado pelo modelo, a quantidade será de 867 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035, valor este acima do calculado na demanda.

Portanto, respondendo à pergunta da pesquisa, para atender a demanda, o IPEN deverá produzir, no “Caso Base”, no “Cenário 2”, no “Cenário 3” e no “Cenário 4”, 837, 901, 820 e 864 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035, respectivamente. Em todos os cenários, o IPEN é capaz de atender à demanda, exceto no “Cenário 2”, em que produz 891 geradores de ^{99m}Tc /semana, ou seja, 1% abaixo da demanda, considerado uma diferença desprezível.

Desta forma, o que se buscou ao longo de todo esse trabalho foi a construção de um modelo, baseado em dinâmica de sistemas, cujos resultados representassem os cenários políticos, o conhecimento dos entrevistados (especialistas), as expectativas de projeção de radiofármacos, entre outros fatores, para o horizonte de tempo até 2035. Por meio da construção de cenários realistas, foram realizados testes de sensibilidade do modelo, pelo meio dos quais observou-se que o comportamento foi adequado, mesmo apresentando algumas diferenças, devido às incertezas existentes nas variáveis consideradas inicialmente.

5 CONCLUSÕES

As conclusões apresentadas neste capítulo são fruto de um confronto entre os resultados alcançados com esse trabalho de tese e o objetivo específico definido inicialmente. Faz-se também uma menção sobre possíveis estudos futuros que esse trabalho poderá inspirar.

O mercado de radiofármacos é bastante específico e se diferencia dos demais por tratar de um produto radioativo, que exige uma série de cuidados na sua produção e disponibilização.

Entre os radiofármacos utilizados para diagnóstico, os que têm na sua composição ^{99m}Tc , tema desse estudo, representam cerca de 90% da totalidade. Atualmente, o gerador de ^{99m}Tc está sob o monopólio da União e é 100% produzido pelo IPEN.

Nesse mercado de radiofármacos, os principais desafios a serem vencidos são: produzi-los em número suficiente para atender à demanda e aumentar o acesso da população aos procedimentos de Medicina Nuclear.

A Medicina Nuclear enfrenta muitos desafios em seu acesso em um país com dimensões continentais e com grandes diferenças sociais:

- a dependência da importação de radionuclídeos;
- a baixa oferta de cursos de medicina nuclear;
- a desigualdade, 75% das clínicas e hospitais estão na região Sul e Sudeste;
- o baixo valor da remuneração dos procedimentos;
- a dificuldade de incorporação de novos procedimentos no SUS;
- o complexo e oneroso processo de regulamentação e registro;
- a rigidez da legislação atual do servidor público;
- a falta de aparatos para realização dos procedimentos nas clínicas e hospitais.

O IPEN, assim como a Medicina Nuclear, é caracterizado pelas relações multidisciplinares. Sua atuação é bastante ampla, com impactos nas áreas de materiais, meio ambiente, aplicações de técnicas nucleares, segurança radiológica,

reatores nucleares, fontes alternativas de energia e sobretudo na área da saúde. É na área da saúde que o IPEN apresenta maior destaque e vai de encontro com um dos principais itens da sua missão que é o compromisso com a qualidade de vida da população brasileira. A história da Medicina Nuclear brasileira pode ser contada a partir da história do IPEN, com seus mais de sessenta anos que marcaram saltos históricos e importantes da evolução da Medicina Nuclear no país.

Para atender ao principal objetivo dessa pesquisa, que foi o de elaborar um modelo de simulação utilizando DS para prospectar a oferta do IPEN e a demanda de geradores de ^{99m}Tc para um horizonte de tempo de 2035 e também para responder à pergunta, “Quanto o IPEN deveria produzir de gerador de ^{99m}Tc para atender a demanda em 2035?”, foi desenvolvido um modelo que representa uma visão simplificada do mercado de radiofármacos, com a finalidade de reproduzir o comportamento da demanda e da oferta do IPEN para esse horizonte de tempo.

O modelo de simulação utilizando DS mostrou-se intuitivo e eficiente, sem a necessidade de grandes conhecimentos matemáticos, possibilitando planejar e fazer previsões sobre fenômenos diversos e modelar sistemas cada vez mais complexos, o que aumenta a eficiência na tomada de decisão.

A Hipótese Dinâmica foi construída com base no histórico da produção e demanda entre 2008 e 2018, com informações extraídas de entrevistas e bancos de dados. O modelo de simulação foi desenvolvido, validado, testado e ajustado durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Foram realizadas simulações em que foram considerados quatro cenários:

- Cenário 1, denominado “Caso Base”, que representa, na visão da autora da tese, os acontecimentos mais prováveis de ocorrer;
- Cenário 2, denominado “Incentivo à Saúde”, que representa um cenário em que ocorre um investimento em saúde acima dos valores utilizados no “Caso Base”;
- Cenário 3, denominado “Diminuição de Incentivo à Saúde”, que representa um cenário em que ocorre um investimento em saúde abaixo dos valores utilizados no “Caso Base”;

- Cenário 4, denominado “Quebra do Monopólio da União”, que representa uma situação em que o IPEN deixará de ser o único fornecedor de gerador de ^{99m}Tc .

No Cenário 1 – “Caso Base” – as principais variáveis exógenas que influenciam na demanda de radiofármacos foram consideradas com um aumento constante e igual à média entre 2008 e 2018. Nesse cenário, a demanda calculada, segundo o modelo de simulação, teve um aumento de 121% de 2020 a 2035 e deverá produzir 844 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035. Para a realização dessa produção, serão necessários 156 funcionários e um aumento de 81% na sua infraestrutura. Conclui-se, portanto, que dentro dessas condições calculadas para o Cenário 1, o IPEN atenderá à demanda em 2035.

No Cenário 2 – “Incentivo à Saúde” – foram considerados os mesmos valores das variáveis exógenas que influenciam a demanda do “Caso Base”, exceto a variável PIB, em que foi utilizado um padrão de aumento acima dos valores utilizados no “Caso Base”, de 1,33% para 2,5% ao ano. Como mencionado anteriormente, o investimento em saúde é um percentual do PIB; desta forma, o seu aumento gera um maior investimento em saúde. Com esses valores, a demanda apresentou um crescimento de 137%, no período de 2020 a 2035. O IPEN poderá produzir 891 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035, utilizando, para isto, 158 funcionários, com um aumento de 82% na sua infraestrutura. Nesse cenário, dentro dessas condições calculadas, o IPEN também atenderá à demanda.

O Cenário 3 – “Diminuição de Incentivo à Saúde” – representa um cenário em que se foi simulado um aumento do PIB abaixo dos valores utilizados no “Caso Base”, de 1,33% para 1% ao ano, que terá como consequência um menor investimento em saúde. Com a diminuição do investimento em saúde, o crescimento da demanda de 2020 a 2035 é de 116%. Nesse cenário, o resultado obtido pelo modelo foi de 831 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035, com 155 funcionários, com um aumento de 81% na sua infraestrutura. Para esse cenário, dentro dessas condições calculadas, conclui-se que o IPEN terá condições de atender à demanda.

No Cenário 4 – “Quebra do Monopólio da União” – simulou-se uma situação em que o IPEN deixará de ser o único fornecedor de gerador de ^{99m}Tc . Nesse cenário, a demanda é influenciada pela variável denominada “Concorrência”, cujo valor é de 2,5% ao ano. Nessa situação, a demanda tem um

aumento de 128%, de 2020 a 2035. Com essa demanda, o modelo calculou uma produção de 867 geradores de ^{99m}Tc /semana em 2035, com 157 funcionários e um aumento de 81% de sua capacidade. Nesse cenário, dentro dessas condições calculadas, o IPEN também conseguirá atender à demanda.

O modelo mostra que a indústria de radiofármacos é capaz de reagir às políticas de incentivo determinadas pelo aumento do investimento em saúde, diminuição de incentivo à saúde e, também, na situação de quebra de monopólio.

Conclui-se que o IPEN terá condições plenas de atender à demanda de geradores de ^{99m}Tc em 2035, desde que assuma os valores calculados pelo modelo para as variáveis: número de funcionários, infraestrutura e importação de matéria-prima.

Os resultados desses cenários foram descritos no horizonte de tempo de 2008 até 2035 e conseguiram atender ao objetivo desse trabalho, que é o de contribuir para a compreensão da estrutura do mercado de radiofármacos e seus principais aspectos: a demanda sob uma perspectiva exógena, que afetará a oferta, sob uma perspectiva endógena, ou seja, que destaque os agentes internos da indústria de radiofármacos do IPEN, como agentes causadores do seu comportamento.

5.1 Implicações gerenciais

O modelo de dinâmica de sistemas desenvolvido neste trabalho pode ser utilizado como uma ferramenta gerencial para auxiliar o setor de radiofarmácia do IPEN a melhorar seu planejamento estratégico. Pode-se criar cenários de projeção e fazer simulações, acompanhando os resultados futuros e desta forma direcionar seus esforços e ações para atingir os melhores resultados.

O modelo pode ser utilizado como um painel de controle, onde o gestor pode modificar os valores das variáveis e analisar os possíveis resultados, auxiliando nas tomadas de decisões estratégicas.

Com base nos resultados obtidos nas simulações do modelo, o IPEN poderá negociar melhor seus investimentos e poderá se for o caso ajustar a aplicação de seus recursos de forma mais assertiva.

5.2 Limitações do modelo

O modelo, por ser uma representação simplificada da realidade sob a ótica do pesquisador com um propósito definido, na maioria das vezes apresenta limitações. No modelo apresentado neste trabalho, as mais importantes limitações podem ser divididas em duas classes: a primeira delas se refere às regras de decisão que devem passar por ampla discussão com os setores da indústria radiofarmacêutica, de forma a garantir que descrevam de forma mais precisa o processo decisório; e a segunda classe se refere aos limites do modelo, que, apesar de relativamente amplos, ainda devem ser expandidos, de forma a permitir melhor compreensão da dinâmica da indústria radiofarmacêutica.

5.3 Trabalhos futuros

Algumas ações futuras poderão ser feitas para aprimorar e expandir o modelo desenvolvido nessa tese, tais como:

- promover uma ampla discussão na área de MN para representar o modelo de maneira mais próxima à realidade. Para que isso seja aperfeiçoado, há necessidade de um maior comprometimento, engajamento, disponibilidade de informações dos tomadores de decisão e um banco de dados mais completo e atualizado;
- expandir o modelo, a fim de permitir uma melhor compreensão da dinâmica da indústria radiofarmacêutica. Para isso, sugere-se a utilização dos outros produtores de radiofármacos de meia vida curta, que não fazem parte da CNEN, como atores adicionais compondo a oferta;
- incluir novas variáveis que possam enriquecer a dinâmica do sistema;
- estudar a possibilidade da oferta influenciar a demanda;
- expandir a prospecção para horizontes maiores que o analisado, em intervalos de 5 em 5 anos até 2050.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAKER, D. A.; KUMAR, V.; DAY, G. S. **Pesquisa de Marketing**. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2004.

ACKOFF, R. L.; MAURICE, K.; ROSENHEAD, J. R. IFORS' operational research hall of fame. **International Transactions in Operational Research**, v. 12, n. 1, p. 129-134, 2005.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS. Normas de Medicamentos de la Unión Europea. Normas de correcta Fabricacion, Medicamentos de uso humanos y Medicamentos veterinario. Editado por Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid: Secretaria General Técnica, p. 249, 2002.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 387, DE 28 DE OUTUBRO DE 2015, 2015. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzExMA>>. Acesso em: 18 outubro 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Quem somos, 2017. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/aans/quem-somos>>. Acesso em: 13 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Comitês Técnicos Temáticos - CTT, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/comites-tecnicos-tematicos>>. Acesso em: 20 out. 2019.

AKANJI, A. G. et al. Radiolabeling and biodistribution of monoclonal antibody (Mab) anto-CD20 with iodine-131, Curitiba, v. 48, p. 69-72, 2005.

AKINS, R. N. In Area Division D: Measurement and Research Nethodology Forum [online], NJ Dept. of education, 19 nov. 2002.

ALBERT EINSTEIN INSTITUTO ISRAELITA DE ENSINO E PESQUISA. Radiofarmácia para serviços de medicina nuclear, 2018. Disponível em: <https://www.einstein.br/ensino/ead/Radiofarmacia_para_Servicos_de_Medicina_Nuclear?gclid=CjwKCAjwllvXBRBjEiwATWAQImJnYTvoOT5VDOOkYjy5xDpGnES082FJ8_Mpw-hghzIFaVr6JzDSnhoCuY0QAvD_BwE>. Acesso em: 27 abril 2018.

ALBIN, S. **Building a system dynamics model**: part 1: conceptualization. Massachussets, MA: MIT, 1997.

ALBORZI, M. Implanting neural network elements in system dynamics models to surrogate rate and auxiliary variables, 2006. Disponível em: <<https://www.systemdynamics.org/assets/conferences/2006/proceed/papers/ALBOR145.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2019.

AMARAL, J. A. A. D. **Os consertos que estragam**: uma introdução ao pensamento sistêmico. 3. ed. São Paulo: Ed. do Autor, 2011. ISBN 978-85-911580-0-3.

ANDERSON, C. J.; WELCH, M. J. Radiometal-labeled agents (non-technecium) for diagnostic imaging. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2219-2234, 1999.

ARAUJO, E. B. et al. Labeling of DOTATATE with ¹³¹-iodine for therapy application. **World J. Nucl. Med.**, Lemesos, v.3, suppl. 1, S32, 2004.

ARAUJO, E. B. et al. Comparison of I-131 Tyr-3-octreotate and I-131-DOTA-Tyr-3-octreotate: the effect of DOTA on pharmacokinetics and stability, Vienna, Austria, 2005. Book of extended synopses, Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. p 103-104.

ARAÚJO, E. B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, março 2008.

ASENDORPF, J. B. **Psychologie der Persönlichkeit**. Berlin: Springer, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Apresentação de citação em documentos**. Rio de Janeiro: ABNT, p. 9. 2005. (NBR 7501).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Apresentação de citação em documentos**. ABNT. Rio de Janeiro: ABNT, p. 57. 2005a. (NBR 7500).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Apresentação de citação em documentos**. ABNT. Rio de Janeiro: ABNT, p. 10. 2005b. (NBR 7503).

ASTRÖN, K. J.; MURRAY, R. M. **Feedback systems**: an introduction for scientists and engineers. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2010.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. **Saúde em Debate**, V.43, Novembro 2018. 158-171.

BAIANU, I. C. Complexity, emergent systems and complex biological systems complex systems theory and biodynamics, 2011. Disponível em: <<http://cogprints.org/7736/1/BiodynamicsEtComplexity231pMb21.pdf>>. Acesso em: 14 março 2019.

BALABAN, A. T. et al. **Labelled Compounds and radiopharmaceuticals applied in nuclear medicine**. Chichester: John Wiley et Sons Ltd., 1986.

BARBOSA, J. F.; BOLOGNESI, L. Radionuclídeos Utilizados em PET/CT e Suas Aplicações. **2a Jornada Científica e Tecnológica da FATEC de Botucatu**, Botucatu, outubro 2013. Disponível em:

<<http://www.fatecbt.edu.br/ocs/index.php/IIJTC/IIJTC/paper/viewFile/546/418>>.

Acesso em: 19 fevereiro 2018.

BARROS, A. J. P.; LEHFELD, N. A. D. S. **Projeto de Pesquisa: Propostas metodológicas**. 15. ed. Petrópolis: Vozes, 2004.

BENTO, J.; PEDROSO, G. M. J. Economical and environmental evaluation of the atomic energy in Brazil/Avaliação econômica e ambiental da energia atômica no Brasil. **Gale Academic One File**, 2009. Disponível em:

<<http://go.galegroup.com/ps/i.do?&id=GALE|A230685691&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w&authCount=1>>. Acesso em: 13 maio 2015.

BERTALANFFY, L. V. **General system theory**. New York: George Braziller, 1968.

BISHOP, P.; HINES, A.; COLLINS, T. The current state of scenario development: an overview of techniques. **Foresight**, v. 9, n. 1, p. 5-25, 2007.

BITTENCOURT JÚNIOR, H. **Métodos de estimação recursiva, baseados no filtro de Kalman, aplicados a sistemas não-lineares**. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 146. 2003.

BITTENCOURT, M. P. D. L.; CIANCONI, R. D. B. Produção e compartilhamento do conhecimento nuclear: um estudo de caso no instituto de engenharia nuclear da comissão nacional de energia nuclear (IEN/CNEN). **Perspectivas em Gestão e Conhecimento**, n. 2, p. 175-187, 2012.

BLANCHARD, O. **Macroeconomia: teoria e política econômica**. Tradução de Maria José Cyhlar Monteiro. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus Ltda, 2001. ISBN 85-352-0879-8.

BODGAN, R.; BIKLEN, S. **Investigação Qualitativa em Educação - uma introdução à teoria e aos métodos**. Porto: Porto Editora, 1994.

BÖRJESON, L. et al. Scenario types and techniques: Towards a user's guide. **Future**, v. 38, n. 7, p. 723-739, Setembro 2006.

BOTET, J. **Boas práticas em instalações e projetos farmacêuticos**. São Paulo: RCN, 2006. 360p p.

BRADFIELD, R. et al. The origins and evolution of scenario techniques in long range business planning. **Future**, v. 37, n. 8, p. 795-812, Outubro 2005.

BRASIL. Portaria N. 344 de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 maio 1998. seção 1, p-3.

BRASIL. Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**, 2003. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/210.pdf>. Acesso em: 06 abril 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Transportes Terrestres (ANTT), Resolução 420 de 2 de fevereiro de 2004, 2004.

BRASIL. Presidência da República Subchefia para Assuntos Jurídicos, Emenda Constitucional, 8 fevereiro 2006.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Nº 64, de 18 de dezembro de 2009. **Diário Oficial da União**, 23 dez. 2009, 2009. p.81-84.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Nº 63, de 18 de dezembro de 2009. **Diário Oficial da União**, 23 dez. 2009, 2009a. p.81-84.

BRASIL. Portaria N. 7 de 22 de abril de 2014, N.8 de 14 de abril de 2014 e N.9 de 22 de abril de 2014. **Diário Oficial da União**, Brasília,DF,Seção 1, p. 78-79, 23 abril 2014. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=78&data=23/04/2014>>. Acesso em: 19 outubro 2017.

BRINGHAMMAR, T.; ZOLLE, I. **Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine I**. Berlin: Springer, 2007.

CARDOSO, E. D. M. et al. **Aplicações da Energia Nuclear**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2003.

CARDOSO, E. M. Energia Nuclear: Aprendendo com o Nuclídeo. **Comissão nacional de Energia Nuclear**, 2017. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/images/cnen/documentos/educativo/apostila-educativa-aplicacoes.pdf>>. Acesso em: 17 março 2018.

CHARLTON, K. The future of medical isotope supply – 2017 status update. **NEA News**, Boulogne-Billancourt, France, v. 35.1, p. 13-15, 2017. <https://www.oecd-neo.org/nea-news/2017/35-1/nea-news-35-1.pdf>.

CHIAVENATO, I. **Introdução à Teoria Geral da Administração**. 9. ed. São Paulo: Manole, 2013.

CHOWDHURY, F. U.; SCARSBROOK, A. F. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. **Clin Radiol**, v. 63, n. 3, p. 241-251, 2008.

CHURCHILL, G. A. A Paradigm for Developing Better Measures of Marketing Constructs. **Journal of Marketing Research**, XVI, February 1979. 64-73.

CHURCHILL, G. A. **Marketing Research: Methodological Foundations**. 3. ed. Chicago: Dryden, 1983.

COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. Quem Somos, 2019. Disponível em: <<https://cbr.org.br/quem-somos/>>. Acesso em: 09 Junho 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Minas Gerais inicia produção de radiofármacos para medicina nuclear, 08 abril 2008. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/noticias/noticia.asp?id=95>>. Acesso em: 14 maio 2015.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. O emprego de radiofármacos na medicina nuclear, 08 abril 2008a. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/noticias/noticia.asp?id=96>>. Acesso em: 14 maio 2015.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Com reator multipropósito, Brasil terá autonomia na produção de radioisótopos, 2016. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/ultimas-noticias/249-com-reator-multiproposito-brasil-tera-autonomia-na-producao-de-radioisotopos>>. Acesso em: 03 ago. 2017.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Quem Somos, 2017. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/quem-somos>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. RMB e a Produção de Radiofármacos, 2017a. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/radiofarmacos>>. Acesso em: 05 setembro 2017.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Relatório de Gestão do exercício de 2017**. Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação. Rio de Janeiro. 2018.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Instalações Autorizadas, 2018a. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/instalacoes-autorizadas>>. Acesso em: 24 janeiro 2018.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Relatório de Gestão do Exercício de 2018**. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação. Rio de Janeiro. 2019.

CONCEITO. Perfusão - Conceito, o que é, Significado, 2018. Disponível em: <<https://conceitos.com/perfusao/>>. Acesso em: 16 Janeiro 2019.

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. O CNPq, 2018. Disponível em:

<http://cnpq.br/apresentacao_institucional/>. Acesso em: 19 março 2018.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Área de atuação do farmacêutico. **Revista do Farmacêutico**, abr-mai 2015.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Farmácia Hospitalar, São Paulo, 2019. Disponível em:

<<http://portal.crfsp.org.br/images/cartilhas/hospitalar.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2019.

CORRÊA, M. V. **Identificação de sistemas dinâmicos não-lineares utilizando modelos NARMAX racionais-aplicação a sistemas reais**. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 125. 1997.

CUHLS, K. From forecasting to foresight processes—new participative foresight activities in Germany. **Journal of Forecasting**, Março 2003.

CUNHA, L. M. A. **Modelos Rasch e Escalas de Likert e Thurstone na Medição da Atitude**. Universidade de Lisboa. Lisboa. 2007. Dissertação (Mestrado) - Univerdidade de Lisboa.

DANTAS, V. Uma crise anunciada: pode faltar molibdênio-99 em 2016. **Revista Brasil Nuclear**, Agosto 2014. Disponível em: <http://www.aben.com.br/revista-brasil-nuclear/edicao-n-42/especial_12>. Acesso em: 16 jul. 2015.

DANTAS, V. Programa Nuclear Brasileiro: uma lacuna de 60 anos começa a ser preenchida, Rio de Janeiro, v. 50, n. 26, p. 7-13, out. 2019.

DARIO, C. R.; SOARES JÚNIOR, J. **Pet e Pet/ct Em Oncologia**: Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. São Paulo: Atheneu, 2011.

DENZIN, N. K.; LINCOLN, Y. S. **O Planejamento da Pesquisa Qualitativa: Teorias e Abordagens**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

DESTRUTI, A. B. C. B. **Noções Básicas de Farmacocinética**. São Paulo: Senac, 1999.

DICIO. Dicionário online de português, 2018. Disponível em: <<https://www.dicio.com.br/liofilizacao/>>. Acesso em: 02 abril 2018.

DIDIO, R. J. Uma Nova Metodologia para Planejamento Estratégico Utilizando Mapas Tecnológicos e Detecção de Frentes Emergentes de Pesquisa Aplicada à Radiofarmácia, 2011. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

DILWORTH, J. R.; PARROTT, S. J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chemical Society Reviews**, v. 27, p. 43-55, 1998.

DYE, T. R. **Policy analysis**: what governments do, why they do it, and what difference it makes. Alabama: The University of Alabama Press, 1976.

EARLY, P. J. Use of diagnostic radionuclides in medicine. **Health Phys**, v. 69, n. 5, p. 649-661, 1995.

EARLY, P. J.; LANDA, E. R. **Use of therapeutic radionuclides in medicine**. [S.l.]: Health Phys, v. 69 n. 5, 1995.

ECONOMIA. Dicionário Financeiro, 2018. Disponível em: <<https://www.dicionariofinanceiro.com/oferta-e-demanda/>>. Acesso em: 05 set. 2019.

EHRlich, P. J.; MORAES, E. A. **Engenharia Econômica**: Avaliação e Seleção de Projetos de Investimentos. 6. ed. São Paulo: Atlas S.A., 2005.

ELDER, R. C.; TEPPERMAN, K. **Metal-based drugs and imaging agents in Encyclopedia of Inorganic Chemistry**. New York: John Wiley and Sons Inc., 1994.

ELETRONUCLEAR. Eletrobras Eletronuclear, 2020. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=eletronuclear&client=firefox-b-d&sxsrf=ACYBGNSwIAGpjNA2IXb-Nugl-Bcy2kct9A:1579000964429&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwinutb8_ILnAhVcILkGHGHaGUB9YQ_AUoAXoECA8QAw&biw=1848&bih=9390>. Acesso em: 14 jan. 2020.

European Pharmacopoeia 6.0. Council of Europe. Strasbourg. 2008.

FACURE, A. et al. Cyclotron facilities in Brazil: Current status and licensing aspects. **Brasilian Journal of Radiation Sciences**, Brazil, v. 5, n. 2, 02 agosto 2017.

FANELLI, R. et al. SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA NA AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE GÁSTRICA E DA DISTRIBUIÇÃO INTRAGÁSTRICA. **Tekhne e Logos**, Botucatu, 5, n. 1, Abril-Julho 2014.

FARIA, D. D. P. et al. Avaliação dos custos para realização de controles de qualidade de radiofármacos marcados com [99mTc]tecnécio em serviços de medicina nuclear no Brasil. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, Fevereiro 2011.

FARLEX. Radiolysis. **The Free Dictionary**, 2007. Disponível em: <<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/radiolysis>>. Acesso em: 02 abril 2018.

Farmacopeia Portuguesa 9.0. Infarmed. Lisboa. 2008.

- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 1, Janeiro-Março 1997.
- FERREIRA, S. M. Z. M. D.; SILVA, J. B.; SILVEIRA, M. B. Radiopharmaceuticals Registration in Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, Belo Horizonte, 93, n. 3, 2011. 104-110.
- FICHNA, J.; JANECKA, A. Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. **Bioconjugate Chem**, v. 14, p. 1-13, 2013.
- FIGUEIREDO, J. O. et al. Gastos público e privado com saúde no Brasil e países selecionados. **Saúde em Debate**, V.42, n. spe2, 2018. 37-47. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042018s203>>.
- FISHER, F. M. **The New Palgrave Dictionary of Economics "aggregation problem"**. [S.l.]: Palgrave Macmillan, v. 1, 1987. ISBN 978-1-349-95121-5.
- FONTES TORRES, O. F. **Fundamentos da Engenharia Econômica e da Análise Econômica de Projetos**. São Paulo: Thomsom Learning, 2006.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Radioactive drugs and radioactive biological products, Washington, v. 40, n. 144, Part II, 1975.
- FORD, A. A. Modeling the environment: an introduction to system dynamics modeling of environmental systems.. **International Journal of Sustainability in Higher Education**, v. 1, n. 1, 2000.
- FORRESTER, J. W. Industrial dynamics: a major breakthrough for decision. **Harvard Business Review**, v. 36, n. 4, p. 37-66, 1958.
- FORRESTER, J. W. **Industrial dynamics**. New York: John Wiley & Sons, 1961.
- FORRESTER, J. W. Market growth as influenced by capital investment. **Industrial Management Review**, v. 9, n. 2, p. 83, 1968a.
- FORRESTER, J. W. **Principles of systems: text and workbook**. Cambridge,MA: Wright-Allen Press, 1968b.
- FORRESTER, J. W. **Urban dynamics**. Cambridge, MA: The M.I.T. Press, 1969.
- FORRESTER, J. W. **World dynamics**. Cambridge, MA: Wright-Allen Press, 1971.
- FORRESTER, J. W. **The Beginning of System Dynamics**. Alemanha: International Meeting of the System Dynamics Society. 1989.
- FORRESTER, J. W. **System dynamics: the foundation under systems thinking**. Cambridge,MA: Massachusetts Institute of Technology, 1999.
- FORRESTER, J. W. System dynamics: the next fifty years. **System Dynamics Review**, v. 23, n. 2/3, p. 359-370, 2007.

FORRESTER, J. W. **Some basic concepts in system dynamics.**

Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology, 2009.

FORRESTER, J. W.; DE GREENE, K. B. **System Dynamics and the Lessons of 35 Years.** In: GREENE, K. B. (Ed.). A systems-based approach to policymaking.

Berlin: Springer, 1991.

FREEMAN, R. E. **Strategic management:** a stakeholder approach.

Massachusetts: Pitman, 1984.

FREEMAN, R. E.; REED, D. L. Stockholders and Stakeholders: A New Perspective on Corporate Governance. **California Management Review**, California, v. 25, n. 3, 1983.

GARVER, M.; MENTZER, J. T. Logistics research methods: Employing structural equation modeling to test for construct validity. **Journal of Business Logistics**, v. 20, n. 1, p. 33-57, 1999.

GE HEALTHCARE. Câmaras para SPECT/TC, 2018. Disponível em:

<[http://www3.gehealthcare.com.br/pt-](http://www3.gehealthcare.com.br/pt-br/produtos/categories/medicina_nuclear/spect-ct_cameras)

[br/produtos/categories/medicina_nuclear/spect-ct_cameras](http://www3.gehealthcare.com.br/pt-br/produtos/categories/medicina_nuclear/spect-ct_cameras)>. Acesso em: 28 fevereiro 2018.

GERULIS, E. **Controle de dose em transporte rodoviário de material**

radioativo. 2013. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

GEUM, Y.; LEE, S.; PARK, Y. Combining technology roadmap and system dynamics simulation to support scenario-planning: A case of car-sharing service.

Computer & Industrial Engineering, v. 71, p. 37-49, Maio 2014.

GHAFFARZADEGAN, N.; LYNEIS, J.; RICHARDSON, G. P. How small system dynamics models can help the public policy process. **System Dynamics Review**, v. 27, n. 1, p. 22-44, 2011.

GIBBS, G.; FLICK, U. **Análise de dados qualitativos.** Porto Alegre: Artmed, 2009.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GIOVANELLA, L.; STEGMULLER, K. Crise financeira europeia e sistemas de saúde: universalidade ameaçada? Tendências das reformas de saúde na Alemanha, Reino Unido e Espanha. **Cad. Saúde Pública**, V.30, 2014. 1-19.

GRAY, H. Anatomy of the Human Body. **Bartleby**, 1918. Disponível em:

<<https://www.bartleby.com/107/1.html>>. Acesso em: 16 Janeiro 2019.

GRIFFITHS, D. J. **Introduction to Electrodynamics.** 4. ed. [S.l.]: Pearson Education Inc, 2014.

GRUPO RPH. O que é teranóstico?, 2018. Disponível em:
<<http://gruporph.com.br/o-que-e-teranostico/>>. Acesso em: 24 fevereiro 2019.

GUARDIA, E. RMB: em 2018, autossuficiência na produção de radioisótopos. **Revista Brasil Nuclear**, n. 40, maio 2013.

GUEDES, T. A.; IVANQUI, I. L. **Aspecto da Seleção de variáveis na Análise de Correspondência**". Atas da Conferência Internacional "Experiências e Expectativas do Ensino de Estatística - Desafios para o Século XXI. Florianópolis: [s.n.]. 1999.

GUIMARÃES, É. M. **Produção estratégica de insumos nucleares para a saúde no Brasil: o caso do FDG - 18F**.. 2010. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

GUJARATI, D. N.; PORTER, D. C. **Econometria Básica**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

HAIR, J. F. et al. **Multivariate Data Analysis**. 6. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2006.

HAIR, J. F. et al. **Multivariate Data Analysis: A Global Perspective**. 7. ed. [S.l.]: Pearson Education, 2009.

HAMOUDEH, M. et al. Radionuclides delivery systems for nuclear imaging and radiotherapy of cancer. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 60, n. 12, p. 1329-1346, 2008.

HARDIN, G. The Tragedy of the Commons. **Science**, v. 162, p. 1243-1248, 1968.

HCOR. PET-CT. **Hospital do Coração**, 2018. Disponível em:
<<http://www.hcor.com.br/exames-e-consultas/exames-diagnosticos/pet-ct/>>. Acesso em: 26 janeiro 2018.

HEEG, M. J.; JURISSON, S. S. The role of inorganic chemistry in development of radiometal agents for cancer therapy. **Chemical Reviews**, v. 32, p. 1053-1060, 1999.

HUSS, W. R.; HONTON, E. J. Scenario Planning - What style should you use? **Long Range Planning**, v. 20, n. 4, p. 21-29, 1987.

IGAMI, M. Z.; VIEIRA, M. M. **Guia para elaboração de teses e dissertações**. 3a. ed. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - Biblioteca Terezine Arantes Ferraz, 2017.

INFOPÉDIA. Eluição. **Dicionário infopédia da Língua Portuguesa**, 2018. Disponível em: <<https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa-aao/elui%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 26 março 2018.

INFOPÉDIA. Hipertermia. **Dicionário infopédia da Língua Portuguesa**, 2018a. Disponível em: <<https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/hipertermia>>. Acesso em: 04 abril 2018.

INFOPÉDIA. Lisado, Lise, Lisina. **Dicionário Infopédia da Língua Portuguesa**, 2018b. Disponível em: <<https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/>>. Acesso em: 04 abril 2018.

INFOPÉDIA. Termolábeis. **Dicionário infopédia da Língua Portuguesa**, 2018c. Disponível em: <<https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/termol%C3%A1beis>>. Acesso em: 04 abril 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estimativas de População, 2016. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/estimativa_dou.shtm>. Acesso em: 05 outubro 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Conta Satélite de Saúde, 2017. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9056-conta-satelite-de-saude.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 31 ago. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeções da População, 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 17 fevereiro 2019.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Centro de Radiofarmácia, 2018. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/produtos.php?secao_id=652>. Acesso em: 26 fev. 2018.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Institucional sobre o IPEN, 2018a. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=6>. Acesso em: 19 março 2018.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Equipamentos Multiusuários, 2020. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=839&campo=5060>. Acesso em: 13 jan. 2020.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Produtos e Serviços. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares**, 2020a. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=35&campo=1555>. Acesso em: 13 jan. 2020.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Ipen em Números - Publicações Institucionais, 2020b. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/lista.php?secao_id=15>. Acesso em: 08 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Incidência de Câncer no Brasil, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Sobre o INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/institucional>>. Acesso em: 20 dez. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE TELECOMUNICAÇÕES. O que são radicais livres?, 2018. Disponível em: <<http://www.inatel.br/cipa/index.php/informativos/34-o-que-sao-radicaais-livres>>. Acesso em: 13 abril 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. Radioterapia Interna, 2020. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/braquiterapia/4654/711/>>. Acesso em: 16 jan. 2020.

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-TC), 2017. Disponível em: <<https://www.vencerocancer.org.br/cancer/diagnostico-2/tomografia-computadorizada-por-emissao-de-positrons-pet-tc/>>. Acesso em: 26 janeiro 2018.

INSTITUTOS NACIONAIS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Apresentação, 2018. Disponível em: <http://estatico.cnpq.br/programas/inct/_apresentacao/apresentacao.html>. Acesso em: 25 jul. 2018.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. GLOBOCAN - On Line Analysis Prediction, 2015. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx>. Acesso em: 16 jul. 2015.

INTERNATIONAL AIR TRANSPORT ASSOCIATION. **Dangerous Goods Regulations. Resolution 618, Attachment "A". 48th ed.** Montreal, p. 823. 2007.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Manual For Reactor Produced Radioisotopes.** Viena, Austria. 2003.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Radioisotope Handling Facilities and Automation of Radioisotope Production.** Viena, Austria, p. 65. 2004.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Trends in Radiopharmaceuticals, Viena, Austria, v. 1, 2005.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Nuclear Medicine Resources Manual**. International Atomic Energy Agency (IAEA). Viena, Austria. 2006.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Comparative Evaluation of Therapeutic Radiopharmaceuticals, Viena, Austria, 2007. Disponível em: <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/trs458_web.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Operational guidance on hospital radiopharmacy: a safe and effective approach**. Viena, Áustria. 2008.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. RRDB - Research Reactor Database, 2017a. Disponível em: <<https://nucleus.iaea.org/RRDB/RR/ReactorSearch.aspx?filter=0>>. Acesso em: 04 ago. 2017.

JIMENEZ, L. **Microbiological contamination control in the pharmaceutical industry**. New York: Marcel Dekker, 2004. 310 p.

JURISSEON, S. et al. Coordination compounds in nuclear medicine. **Chemical Reviews**, v. 93, p. 1137–1156, 1993.

KEENEY, R. L. **Value-Focused Thinking: A Path to Creative Decisionmaking**. Cambridge: Harvard University Press, 1996. 432 p. ISBN 978-0674931985.

KEENEY, R. L. Making Better Decision Makers. **Decision Analysis**, Vol.1, 01 dez. 2004. 193-204.

KNOEMA. Brasil - Crescimento Real do PIB. **Atlas Mundial de Dados**, 2018. Disponível em: <<https://pt.knoema.com/atlas/Brasil/Crescimento-Real-do-PIB>>. Acesso em: 2019 dez. 20.

KRIEGER, J. E. A medicina do futuro. **Hcor Saúde**, São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://www.hcor.com.br/materia/a-medicina-do-futuro/>>.

KUNC, M. Teaching strategic thinking using system dynamics: lessons from a strategic development course. **System Dynamics Review**, v. 28, n. 1, p. 28-45, 2012.

LAMARSH, J. R. **Introduction to Nuclear Reactor Theory**. Reading: Addison-Wesley Publishing Company Inc., 1972.

LANE, D. C.; STERMAN, J. D. Profiles in operations research: Jay Wright Forrester, 2011. Disponível em: <<http://jsterman.scripts.mit.edu/docs/Lane-2011%20Profiles%20in%20Operations%20Research.pdf>>. Acesso em: 15 março 2019.

LANGNER, J. Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron-Emission-Tomography. **University of Applied**

Sciences, Dresden, 2003. Disponível em: <https://jens-maus.de/ftp/langner_mscthesi.pdf>. Acesso em: 10 março 2018.

LIU, S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals. **Chem. Soc. Rev.**, v. 33, p. 445-461, 2004.

LIU, S.; EDWARDS, D. S. 99m Tc-Labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2235-2268, 1999.

LUHMANN, N. **Theory of Society**. German: Stanford University Press, v. 1, 2012.

LUQUET, G.-H. **Children's Drawings**. London: Free Association Books, 2001. ISBN -13: 978-1-85343-516-4, ISBN: 1-85343-516-3.

LYNEIS, J. M.; COOPER, K. G.; ELS, S. A. Strategic management of complex projects: a case study using system dynamics. **System Dynamics Review**, v. 17, n. 3, p. 237-260, 2001.

LYNEIS, J. M.; FORD, D. N. System dynamics applied to project management: a survey, assessment, and directions for future research. **System Dynamics Review**, v. 23, n. 23, p. 157-189, 2007.

MACHADO, J. S. **Análise da distribuição das doses ocupacionais em operações de manutenção e intervenção em áreas restritas ao centro de radiofarmácia do IPEN**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

MAFRA FILHO, F. S. A. Comentários e análise da EC 49/06. **Direito Net**, 30 março 2006. Disponível em: <<http://www.direitonet.com.br/artigos/exibir/2531/A-Emenda-Constitucional-no-49>>. Acesso em: 30 agosto 2017.

MAGNUSZEWSKI, P.; SENDZIMIR, J. **Connecting policy and science through innovative knowledge brokering in the field of water management and climate change**. Paris: UNESCO, 2009.

MAIGNAN, I.; FERRELL, O. C.; HULT, G. T. M. Corporate Citizenship: Cultural Antecedents and Business Benefits. **Journal of Academy of marketing Science**, outubro 2006. Disponível em: <http://1a0.sage4*.c600c6ntent027/04/455.short>. Acesso em: 04 dezembro 2011.

MALHOTRA, N. K. **Marketing Research: An applied orientation**. 5. ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2006.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2003.

MARÔCO, J. **Análise de Equações Estruturais: Fundamentos teóricos, software e aplicações**. Pêro Pinheiro: Report Number, 2010.

- MARTIN, B. R. The origins of the concept of 'foresight' in science and technology: An insider's perspective. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 9, p. 1438-1447, Novembro 2010.
- MEADOWS, D. H. **Thinking in Systems - A Primer**. United States: Chelsea Green, 2008.
- MEADOWS, D. H.; ROBINSON, J. M. **The electronic oracle: computer models and social decisions**. New York: Wiley, 1985.
- MEADOWS, D. L. **Dynamics of Commodities Production Cycles**. Waltham: Pegasus Communications, 1970.
- MICROSOFT EXCEL. [S.l.]: Microsoft Corporation. 2010.
- MILONE, G.; ANGELINI, F. **Estatística Aplicada**. São Paulo: Atlas, 1995.
- MINAYO, M. C. D. S. et al. **Pesquisa Social: teoria, método e criatividade**. 21. ed. Petrópolis: Vozes, 2002.
- MORECROFT, J. D. Dynamics and Microworlds for Policy Makers. **European Journal of Operational Research**, Vol.35, 1988.
- MUKAKA, M. M. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, v. 3, n. 24, p. 69-71, set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576830/>>.
- NAGAMATI, L. T. et al. **Labeling of DOTA-Tyr3-Octreotate with 131-iodine for therapy application**. Toronto: Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. 2005.
- NASH, R. A.; WACHTER, A. H. **Pharmaceutical process validation**. 3. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. 860 p.
- NOUAILHETAS, Y. Radiações Ionizantes e a vida. **Comissão nacional de Energia Nuclear**, 2017. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/images/cnen/documentos/educativo/radiacoes-ionizantes.pdf>>. Acesso em: 17 março 2018.
- NUCLEAR ENERGY AGENCY. The Supply of Medical Radioisotopes: Medical Isotope Supply in the Future: Production Capacity and Demand Forecast for the 99Mo/99mTc Market, 2015-2020, 2014. Disponível em: <<https://www.oecd-neo.org/med-radio/reports/sen-hlgmr2014-2.pdf>>. Acesso em: 26 setembro 2017.
- NUCLEAR ENERGY AGENCY. The Supply of Medical Radioisotopes: 2017 Medical Isotope Supply Review: 99Mo/99mTc Market Demand and Production Capacity Projection 2017-2022, 2017. Disponível em: <<https://www.oecd-neo.org/cen/docs/2017/sen-hlgmr2017-2.pdf>>. Acesso em: 26 setembro 2017.

OAK RIDGE NATIONAL LABORATORIES. Availability of radioactive isotopes. **Sciences**, v. 10, p. 391, 1945.

OGATA, K. **Engenharia de controle moderno**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

OGATA, K. **Engenharia de Controle Moderno**. Tradução de Maya Paulo Alvaro. 4a. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2003.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, junho 2006.

OLIVEIRA, R. S. Guidance for nuclear medicine staff on radiopharmaceuticals drug interaction. **Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 4, Dezembro 2009.

OLIVEIRA, R. S. **Radiofarmácia - Com Monografias de Radiofármacos Extraídas da Farmacopeia Internacional**. São Paulo: Atheneu, 2010.

OLIVEIRA, R. S. et al. Radiofarmácia e radiofármacos no Brasil: aspectos sanitários e fabris para a construção de uma linha de produção de radiofármacos PET. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, Junho 2008.

OLIVEIRA, R. S.; LEÃO, A. M. D. A. C. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, setembro 2008.

OLIVEIRA, S. L. **Tratado de metodologia científica: projetos de pesquisas, TGI, TCC, monografias, dissertações e teses**. 2. ed. São Paulo: Pioneira, 1999.

ONLINE ETYMOLOGY DICTIONARY. Metabolism, 2018. Disponível em: <https://www.etymonline.com/word/metabolism#etymonline_v_14706>. Acesso em: 16 Janeiro 2019.

ONWUEGBUZIE, A. J.; LEECH, N. L. On Becoming a Pragmatic Researcher: The Importance of Combining Quantitative and Qualitative Research Methodologies. **International Journal of Social Research Methodology**, Vol. 8, n. 5, 2005. 375-387.

PÁEZ, D. et al. Current Status of Nuclear Medicine Practice in Latin America and the Caribbean. **Journal of Nuclear Medicine**, 30 Julho 2015. ISSN doi: 10.2967/jnumed.114.148932. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/280582121_Current_Status_of_Nuclear_Medicine_Practice_in_Latin_America_and_the_Caribbean>. Acesso em: 14 junho 2019.

PEREIRA, V. D. S.; PEREIRA, M. E. D. C.; ZOTES, L. P. **A indústria de radiofármacos no Brasil: o caso da fluordesoxiglicose (FDG)**. CONGRESSO

NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO. Rio de Janeiro. 2016. (ISBN 1984-9354).

PHELPS, M. E. Inaugural article: pósitron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 97, n. 16, p. 9226-33, 2000.

PINDYCK, R. S.; RUBINFELD, D. L. **Econometria: Modelos & Previsões**, Tradução da 4. edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

PIOLA, S. F. et al. Financiamento público da saúde: Uma história a procura de rumo. Texto para discussão. **IPEA Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**, Rio de Janeiro, 2013.

PIRES, J. G. et al. On the importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in engineering sciences as an inter- and multidisciplinary field: an introductory analysis. **SIMPEP**, 2014.

PRISTA, L. N. et al. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. I, 2003.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. O que é IDH, 2018. Disponível em: <<https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/conceitos/o-que-e-o-idh.html>>. Acesso em: 14 dez. 2019.

PRUYT, E. Small system dynamics models for big issues: triple jump towards real-world complexity, 2013. Disponível em: <<https://repository.tudelft.nl/islandora/object/uuid%3A10980974-69c3-4357-962f-d923160ab638>>. Acesso em: 18 março 2019.

PUJATTI, P. B. **Marcadores moleculares derivados da bombesina para diagnóstico de tumores por SPECT e PET**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, p. 46. 2012. (Tese Doutorado em Tecnologia Nuclear).

PUJATTI, P. B. **Controle da Qualidade dos Radiofármacos**. XX Congresso Brasileiro de Física Médica e Simpósio Internacional de Proteção Radiológica em Medicina. Rio de Janeiro. 2015.

R. **The R Project Computing**, 2017. Disponível em: <<https://r-project-org/>>. Acesso em: 04 Agosto 2017.

RAKIAS, F.; ZOLLE, I. **Handbook of quality control methods of ^{99m}Tc-radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine**. COST B3: WG-1, 1996.

RANDERS, J. **Elements of the system dynamics method**. Cambridge, MA: MIT Press, 1980.

REINALDE, C. F. et al. **Dinâmica de sistemas**: uma abordagem computacional para visualizar problemas complexos. Congresso Brasileiro de Sistemas. Ribeirão Preto: FEARP-USP. 2005.

RICHARDSON, G. P. Reflections on the foundations of system dynamics. **System Dynamics Review**, v. 27, n. 3, p. 219-243, 2011.

RICHARDSON, G. P. "Model" teaching. **System Dynamics Review**, v. 30, n. 1-2, p. 81-88, 2014.

RICHARDSON, G. P.; ANDERSEN, D. F. Teamwork in group model building. **System Dynamics Review**, v. 11, n. 2, p. 113-137, 1995.

RICHARDSON, G. P.; ANDERSEN, D. F. **Systems thinking, mapping, and modeling in group decision and negotiation**. In: KILGOUR, M.; EDEN, C. (Eds.). Handbook of group decision and negotiation. Berlin: Springer, 2010.

RIOS, E. E. D. Técnicas Biofísicas de Diagnóstico por Imagem - Cintilografia. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2011. Disponível em: <<https://lume-re-demonstracao.ufrgs.br/tecnicas-biofisicas/camara.php>>. Acesso em: 10 março 2018.

ROBILLOTA, C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health** **20 (2/3)**, 2006. 134-142.

SAAED, K. Jay Forrester's operational approach to economics. **System Dynamics Review**, v. 30, n. 4, p. 233-261, 2014.

SAHA, G. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 5. ed. New York: Springer, 2004. 383 p.

SAHA, G. B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 6. ed. New York: Springer, 2010.

SALDIVA, P. H. N.; VERAS, M. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. **Estudos Avançados**, São Paulo, V.32, n. 92, abr. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0103-4014.20180005>>.

SALVAJOLI, J. V. Diagnóstico precoce aumenta chance de cura do câncer de mama. **Revista Hcor Saúde**, São Paulo, n. 19, 2018. Disponível em: <<https://www.hcor.com.br/materia/diagnostico-precoce-aumenta-chance-de-cura-do-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 23 nov. 2019.

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA. Serviço de Imagens Moleculares - Unidade PET-CT, 2018. Disponível em: <<https://www.santacasa.org.br/pt/servicos/detalhe/servico-de-imagens-moleculares---unidade-pet-ct/171>>. Acesso em: 26 janeiro 2018.

SANTOS, A. R. **Metodologia Científica: a construção do conhecimento**. 7. ed. Rio de Janeiro: Lamparina, 2007.

SANTOS, J. R. D. A indústria de cana-de-açúcar: uma análise sob a perspectiva da dinâmica de sistemas. 293 p. Tese (Doutorado em Engenharia) Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

SANTOS, J. R. D.; MARTINS, M. R. **From Fossil Fuels to Renewable Energy: the dynamics of replacement in Brazil**. Washington: 29th International Conference of the System Dynamics Society. 2011.

SANVICENTE, A. Z.; SANTOS, C. C. **Orçamento na administração de empresas: planejamento e controle**. São Paulo: Atlas, 1995.

SARACCI, R.; WILD, C. P. **International Agency for Research on Cancer - The First 50**. Lyon: IARC, 2015. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/iarc50/IARC_50%20years.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2015.

SARITAS, O.; AYLEN, J. Using scenarios for roadmapping: The case of clean production. **Tecnological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 7, p. 1061-1075, Setembro 2010.

SATO, R. C. **Estudo da demanda de radiofármaco 18F - FDG nas regiões metropolitanas de São Paulo e áreas adjacentes..** 2006. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

SAUBERMANN, S. **The curative action of radium**. New York: Radium Limited, 1914. 113 p.

SCHNAARS, S. P. How to develop and use scenarios. **Long Range Planning**, v. 20, n. 1, p. 105-114, Fevereiro 1987.

SCHWARTZ, P. **A Arte da Visão de Longo Prazo: Planejando o Futuro em um Mundo de Incertezas**. São Paulo: Best Seller, 2000.

SENGE, P. **A Quinta Disciplina: Arte e Prática da Organização que Aprende**. Rio de Janeiro: Best Seller Ltda., 2005.

SEVERINO, A. J. **Metodologia do trabalho científico**. 24. ed. São Paulo: Cortez, 2016.

SEYMOUR, S. J.; LUMAN, R. R. Academic Perspectives of Systems Engineering. **Johns Hopkins APL Technical Digest**, v. 29, n. 4, 2011.

SHEPHERD, S. P. A review of system dynamics models applied in transportation. **Transportmetrica B: Transport Dynamics**, v. 2, 2014.

SILVA, N. C. Histórico das biociências nucleares: evolução das biociências nucleares no Brasil. **Alasbim Journal**, v. 4, n. 14, p. 1-5, 2002.

SILVA, S. L. D. A. **Metodologia STH/SD: combinando a teoria stakeholder (STH) e a metodologia system dynamics (SD) em um framework de modelagem, aplicado à análise e simulação de sistemas organizacionais complexos e dinâmicos**. INPE - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. São José dos Campos, p. 427. 2018.

SIMON, H. A. **Administrative behavior: a study of decision-making processes in administrative organization**. New York: Macmillan, 1957.

SIMPSON, F. E. **Radium therapy**. St. Louis: C.V. Mosby, 1922. 391 p.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Estrutura, princípios e como funciona. **Ministério da Saúde**, 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>>. Acesso em: 03 set. 2019.

SNIDER, L.; KIRKLAND, J.; DOLAN, J. **Introduction to Modern Liquid Chromatography**. New York: John Wiley & Sons, , 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOCIÊNCIAS NUCLEARES. Quem somos?, 2019. Disponível em: <<http://sbbn.org.br/quem-somos/>>. Acesso em: 20 out. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR. Medicina Nuclear, 2015. Disponível em: <http://www.sbm.org.br/site/medicina_nuclear>. Acesso em: 01 jun. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR. Acesso à tecnologia é deficitário e assimétrico no País, 11 março 2016. Disponível em: <<http://sbmn.org.br/noticia/pet-ct-acesso-a-tecnologia-deficitario-e-assimetrico-no-pais-prejudica-assistencia-a-populacao-brasileira/>>. Acesso em: 03 outubro 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR. Conheça, 2017. Disponível em: <<http://sbmn.org.br/comunicacao/conheca/>>. Acesso em: 02 outubro 2017.

SPDM. Aumento da incidência de Câncer no mundo é alarmante diz OMS. **Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina**, 2015. Disponível em: <<https://www.spdm.org.br/imprensa/noticias/item/653-aumento-da-incid%C3%A2ncia-de-c%C3%A2ncer-no-mundo-%C3%A9-%E2%80%98alarmante%E2%80%99-diz-oms>>. Acesso em: 16 jul. 2015.

STEDMAN DICIONÁRIO MÉDICO. **traduzido sob a coordenação de Sérgio Augusto Teixeira**. 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1987.

STERMAN, J. D. A Skeptic's Guide to Computer Models. **Westview Press**, Cambridge, 1991. 209-229.

- STERMAN, J. D. **Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World**. Massachusetts Institute of Technology (MIT): McGraw-Hill, 2000.
- STERMAN, J. D. System Dynamics Modeling: Tools for Learning in a Complex World. **California Management Review**, Vol.43, 2001.
- STERMAN, J. D. System dynamics perspectives and modeling opportunities. **Journal of Operations Management**, v. 39, p. 1-5, 2015.
- STEVENSON, W. J. **Estatística aplicada à administração**. São Paulo: Harbra, 1986.
- STEWART, B. W.; WILD, C. P. Global battle against cancer won't be won with treatment alone, Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. **International Agency for Research on Cancer**, London, 03 fevereiro 2014.
- STOGRATZ, S. H. **Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering**. New York: Westview Press, 2001.
- TAUSSIG, L. Carcinoma of the tongue and its treatment with radium, v. 2, p. 9-17, 1923.
- THRALL, J.; ZIESSMAN, H. **Medicina Nuclear**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2003. 408 p.
- TUBIS, M.; WOLF, W. **Radiopharmaceutics**. New York: John Wiley & Sons, Inc. , 1976.
- TULL, D. S.; HAWKINS, D. I. **Marketing Research Measurement & Method: a text with cases**. 5. ed. [S.I.]: Macmillan, 1990.
- ULLAH, M. A. Enhancing the understanding of corruption through system dynamics modelling. Thesis (PhD) - The University of Auckland, New Zealand, 2013.
- UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. Human Development Reports, 2019. Disponível em: <<http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>>. Acesso em: 14 dez. 2019.
- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. A USP, 2018. Disponível em: <<http://www5.usp.br/institucional/a-usp/>>. Acesso em: 19 março 2018.
- URBACH, N.; AHLEMANN, F. Structural Equation Modeling in Information Systems Research Using Partial Least Squares. **Journal of Information Technology Theory and Application**, 11, n. 2, june 2010. 5-40.
- VALLABHAJOSULA, S. Radiopharmaceuticals in oncology. In: Khalkhali, I; Maublant, J.C.; Goldsmith, S.J. **Nuclear oncology - diagnosis and therapy**, Philadelphia, p. 31-59, 2001.

VEIGA, J.; SANTOS, M. Tomografia por emissão de pósitrons. **Revista De La O.F.I.L.**, Portugal, v. 15, n. 3, p. 42-44, 2005.

VENTANA SYSTEMS INC. Vensim, 2019. Disponível em: <<https://vensim.com/>>. Acesso em: 20 nov. 2019.

VIEIRA, M. M.; ZOUAIN, D. M. **Pesquisa Qualitativa em Administração: Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: FGV, 2005.

VIEIRA, S. **Introdução à Metodologia do Trabalho Científico**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 1999.

VOGSTAD, K.-O. **A system dynamics analysis of the Nordic electricity market: The transition from fossil fuelled toward a renewable supply within a liberalised electricity market**. Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet. Trondheim. 2005.

VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2269-2292, 1999.

WEB DICTIONARY OF CYBERNETICS AND SYSTEMS, 2016. Disponível em: <<http://pespmc1.vub.ac.be/ASC/INDEXASC.html>>. Acesso em: 2019 março 2019.

WERNICK, M. N.; AARSVOLD, J. N. **Emission Tomography - The Fundamentals of PET and SPECT**. San Diego, Califórnia, USA: Elsevier, 2004.

WIENER, N. **Cybernetics or control and communication in the animal and the machine**. Cambridge: MIT Press, 1961.

WOOLDRIDGE, J. M. **Introductory Econometrics: A Modern Approach**. 5. ed. Kentucky: South Western Educational Publishing, 2012.

WORKSHOP RADIOFÁRMACOS. **Propostas a serem encaminhadas ao próximo governo**. Presente e Futuro do Fornecimento de Radiofármacos no Brasil. São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. 2018.

WORKSHOP RADIOFÁRMACOS. **Anais**. Os 60 anos de produção de radiofármacos no Brasil - o IPEN na fronteira da Medicina Nuclear. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparation**. Geneva, p. 98. 1996. (Technical Report Series 863).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Quality Assurance of Pharmaceuticals, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf>. Acesso em: 06 abril 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The International Pharmacopoeia, 2014. Disponível em: <<http://apps.who.int/phint/en/p/about/>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. New perspectives on global health spending for universal health coverage, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/health_financing/topics/resource-tracking/new-perspectives/en/>. Acesso em: 31 agosto 2019.

ZANGWILL, W. I.; KANTOR, P. B. Toward a Theory of Continuous Improvement and the Learning Curve. **Management Science**, v. 44, n. 7, p. 910-920, jul. 1998.

ZIESSMAN, H.; O'MALLEY, J. **Nuclear Medicine: The Requisites**. 4. ed. [S.l.]: Saunders, 2013.

ZOLLE, I. **Tecnetium-99m pharmaceuticals. Preparation and quality control in Nuclear Medicine**. Viena: Springer, 2007. 345 p.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

CARTA PARA OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS QUE ENVOLVAM ADULTOS E QUESTIONÁRIOS (SEM AVALIAÇÃO CLÍNICA)

Carta para obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro(a) Senhor(a)

Eu, Rita de Cássia Mutarelli, doutoranda do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), portadora do CPF 076.897.988-96, RG 15.188.036-0 SSP/SP, estando estabelecida na Av. Prof. Lineu Prestes, nº 2.242, CEP 05508-000, na cidade de São Paulo - SP., sendo meu telefone de contato (11) 3133-9492, vou desenvolver uma pesquisa cujo título é **Desenvolvimento de um modelo para mensuração e prospecção de mercado na utilização de radiofármacos produzidos no Brasil**. O objetivo desse trabalho é desenvolver um modelo para mensurar e prospectar o mercado de utilização de radiofármacos no Brasil para as próximas décadas. Este estudo será aplicado a médicos e profissionais da saúde envolvidos com a utilização de radiofármacos.

Gostaríamos de convidá-lo para participar como voluntário nesta pesquisa. O (A) Sr. (Sra.) deverá participar de entrevistas estruturadas que deverá levar cerca de 20 minutos. Se preferir poderá ter acesso ao teor das perguntas da entrevista antes de aceitar o convite.

As respostas a estas questões não terão qualquer interferência ou questionamento de minha parte ficando o senhor (a) livre para interromper a entrevista a qualquer momento que assim o desejar.

Sua participação não trará qualquer benefício direto ao senhor (a), mas poderá proporcionar um melhor conhecimento a respeito do assunto em estudo, que poderão beneficiar outras pessoas.

Não existe outra forma de obter dados com relação ao procedimento em questão e que possa ser mais vantajoso do que o usados nesta pesquisa.

Informo que o Sr. (a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica (CEFAC), situado na Rua Cayowaá, 664, CEP 05018-000, em São Paulo – SP, fone/fax: (11) 3868.0818, e-mail alyne@cefac.br.

Também é garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e o senhor (a) pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a qualquer atividade que possa estar ocorrendo ou vir a ocorrer em nossa instituição.

Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles.

O Sr.(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, e caso seja solicitado, darei todas as informações que o senhor(a) quiser saber. Não existirão despesas ou compensações pessoais para nenhum participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados deverão ser veiculados por meio de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo do **Desenvolvimento de um modelo para mensuração e prospecção de mercado na utilização de radiofármacos produzidos no Brasil**. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizadas, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas em qualquer tempo.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo sabendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido anteriormente ao estudo.

_____ Data ____/____/____

Assinatura do entrevistado

Nome:

Endereço:

RG.

Fone: ()

_____ Data ____/____/____

Assinatura do(a) pesquisador(a)

APÊNDICE B – Relação de Profissionais que Colaboraram com o Estudo

Estão listados abaixo os profissionais que contribuíram com esse estudo, separados por grupos ao qual pertencem e pelas funções que exerciam no momento em que foram acionados.

Comitê Técnico Temático (CTT) – Radiofármacos

- Gerente de Garantia da Qualidade e farmacêutica técnica responsável do Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN);
- Especialista em radiofarmácia no Grupo de MN do Hospital Israelita Albert Einstein;
- Coordenadora de Pesquisas em Radiofarmácia do Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS);
- Farmacêutica, responsável técnica da Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN).

Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN)

- Presidente da SBMN, diretor do Serviço de PET/CT da Quanta Diagnóstico e Terapia, professor convidado da Universidade Federal do Paraná (UFPR), médico pesquisador do Incor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e consultor da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) da ONU;
- Vice-Presidente da SBMN, médico assistente da MN do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).

Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares (SBBN)

- Presidente da SBBN, pesquisadora aposentada da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR)⁶³

- Presidente da CBR. Professor Associado do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Diretor da CBR. Médico radiologista no grupo Fleury. Tesoureiro no Colégio Brasileiro de Radiologia.

Instituto Nacional do Câncer (INCA)

- Tecnologista Pleno do Instituto Nacional de Câncer (INCA), docente na Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), onde atua junto ao Núcleo de Pesquisa (NUPE) em pesquisa clínica em oncologia, qualidade de vida e dor.

Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT)

- Coordenador Científico do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR);
- Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM);
- Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Controle de Câncer (INCT-PCC);
- Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica (INCT-IF);
- Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Diagnósticos para Saúde Pública (INCT-INDI).

Sistema Único de Saúde (SUS)

- Diretor de Monitoramento e Avaliação do SUS;
- Coordenação-Geral de Gestão da Informação Estratégica (CGGIE).

⁶³ **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem** é uma entidade nacional que representa oficialmente a especialidade no Brasil, ao reunir os médicos especialistas em Radiologia e Diagnóstico por Imagem e aqueles que utilizam um dos métodos do CBR como atividade secundária (COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM, 2019).

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

- Diretor de Normas e Habilitação das Operadoras. Diretor-Presidente Substituto;
- Diretor de Normas e Habilitação dos Produtos.

Gestores e Profissionais de Estabelecimentos Prestadores de Serviço de Saúde**HCor**

- Superintendente de Ensino e Pesquisa do HCor.

Hospital Israelita Albert Einstein

- Especialista em radiofarmácia no Grupo de MN do Hospital Israelita Albert Einstein.

Gestores e Profissionais dos Estabelecimentos Produtores de Equipamentos e Materiais de Uso Médico-Hospitalar**Grupo RPH – RS**

- Especialista em Radioquímica e Aplicações Nucleares pela Universidad Nacional de San Martín e Instituto Dan Beninson (Buenos Aires - 2010), Mestre em Biotecnologia Farmacêutica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS - 2015).

Gestores e Profissionais de Estabelecimentos Produtores de Radiofármacos para Uso Médico-Hospitalar**Produtores Privados de Radiofármacos:**

- **Villas Boas Radiofármacos – DF**
 - Farmacêutica.
- **R2 Soluções em Radiofarmácia - RS**
 - Supervisora Administrativa/Comercial na R2 soluções em Radiofarmácia.

Empresas privadas sem fins lucrativos

- **Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul – PUCRS (InsCer) - RS**
 - Coordenadora de Pesquisas em Radiofarmácia do Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
- **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina USP (HCFMUSP)**
 - Farmacêutica, doutorada em imagem pela universidade de Groningen Holanda, pesquisadora do laboratório de MN na faculdade de medicina da USP. Coordenadora do setor de imagem nuclear;
 - Mestre em química orgânica, doutorado em ciências focado no uso radiofármacos em oncologia, pesquisador do Centro de MN do HC. Orientador do programa de oncologia da faculdade de medicina da USP.

Produtores de Radiofármacos vinculados a CNEN:

IPEN – Instituto de pesquisas Energéticas e Nucleares – SP

- Superintendente do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN);
- Diretor do Centro de Radiofarmácia do IPEN;
- Gerente de Garantia da Qualidade e Farmacêutica Técnica responsável do Centro de Radiofarmácia do IPEN.
- Gerente de Produção do Centro de Radiofarmácia do IPEN;
- Técnico Químico do Centro de Radiofarmácia IPEN;
- Técnico do Centro de Radiofarmácia do IPEN.

CDTN – Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear – MG

- Farmacêutica responsável Técnica da Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN);
- Farmacêutica Tecnologista Pleno do CDTN.

Gestores e Profissionais de Agências Reguladoras**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- Especialista em regulação e vigilância sanitária.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear

- Coordenador Técnico do Empreendimento Reator Multipropósito Brasileiro (RMB);
- Coordenador geral de aplicações das radiações ionizantes.

AMAZUL – Amazônia Azul Tecnologias de Defesa S.A.

- Diretor Técnico Comercial da Amazul.

Representantes do Poder Legislativo/Executivo Federal

- Ministro do Estado chefe do Gabinete de Segurança Institucional – General do Exército;
- Coordenador-Geral de Assuntos Regulatórios do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

APÊNDICE C – Roteiros de Entrevistas

Foram elaboradas questões diferenciadas para cada público entrevistado. As entrevistas foram presenciais e por e-mail. Algumas das questões foram respondidas em palestras de congressos bem como em entrevistas realizadas no *YouTube*.

As entrevistas presenciais foram conduzidas de forma semiestruturada. O roteiro seguido consistiu em perguntas abertas, em que o entrevistado expressou seu ponto de vista, opiniões e sentimentos utilizando suas próprias palavras, muitas vezes, respondendo várias perguntas de uma única vez. Muitos participantes adicionaram informações e opiniões valiosas, que não estavam previstas no roteiro, cuja função era de ser apenas um guia. Antes do início, foram explicados os motivos da pesquisa, assuntos que seriam abordados e como a pesquisa seria utilizada. Também, foi solicitada a assinatura referente ao “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Apêndice A).

Para as entrevistas *on-line*, após a apresentação dos entrevistadores e do objetivo da pesquisa, foi solicitado um *ok* no “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e somente após esse aceite, as questões foram apresentadas. Em caso contrário, a entrevista foi encerrada.

Segue abaixo o roteiro básico seguido nas entrevistas para cada uma das categorias:

- Produtores de Radiofármacos Públicos e Privados;
- Entidades de Classe;
- Agências Reguladoras;
- Estabelecimentos usuários de Radiofármacos;
- Fabricantes de Equipamentos que utilizam Radiofármacos (PET e SPECT);
- Parlamentares e Poder Legislativo Federal.

Produtores de Radiofármacos – Públicos e Privados

Foram entrevistadas pessoas que trabalham em estabelecimentos que produzem radiofármacos para utilização em equipamentos PET e/ou SPECT e que produzem geradores de tecnécio. Neste caso, a CNEN e seus institutos foram entrevistados como produtores públicos de radiofármacos.

Perfil do Entrevistado

Foram coletadas informações sobre a função do entrevistado dentro da instituição, regime de contratação, tempo do entrevistado na instituição, idade, sexo e grau de escolaridade.

Produção e Comercialização

EQUIPAMENTOS:

- 1) Quando os equipamentos que produzem radiofármacos foram adquiridos? Qual seu custo?
- 2) Como é feita a manutenção dos equipamentos utilizados na produção dos radiofármacos? Qual seu custo?
- 3) Possui ideia de adquirir mais equipamentos ou de desativar algum equipamento?
- 4) Qual o tempo médio de vida de cada equipamento?
- 5) Existe algum desativado? Por quê? Tem previsão de reativá-lo?
- 6) Quais os fabricantes dos seus equipamentos?
- 7) Quais os equipamentos periféricos utilizados na produção dos radiofármacos? Quem fornece? Quanto custa?

PRODUÇÃO:

- 1) Quando a empresa começou a produção e comercialização dos radiofármacos?
- 2) Poderia fornecer detalhes sobre a produção e a utilização de cada um dos radiofármacos produzidos? (como é produzido, onde é utilizado, qual o tempo para utilização, entre outros).
- 3) Como é feita a programação logística de entrega dos radiofármacos para os clientes? Como é feito o transporte?
- 4) Qual é o volume produzido por mês em média?
- 5) A produção é feita por encomenda?
- 6) Houve interrupção da produção de algum insumo?
- 7) Além da produção e venda dos radiofármacos, o estabelecimento presta algum outro tipo de serviço para o mercado relacionado com este produto?
- 8) Quais os insumos necessários para a produção de cada radiofármaco? Quem fornece? Qual seu custo?

- 9) Qual a equipe envolvida (perfil da equipe) na produção e comercialização dos radiofármacos?
- 10) Quem capacita os profissionais que irão produzir os radiofármacos? Como é feito este treinamento? Existe alguma parceria com universidades, indústrias, entre outros?
- 11) Quais são as principais dificuldades existentes no exercício cotidiano das atividades?
- 12) Quem fiscaliza as atividades da instituição? Existe legislação específica?

COMERCIALIZAÇÃO:

- 1) Quais são os clientes? Quanto cada um consome por mês? Tem clientes no exterior?
- 2) Quais são os principais concorrentes? Onde eles se localizam? Qual a sua fatia de mercado e a fatia de mercado de cada concorrente?
- 3) Qual o preço de venda para um cliente nacional? E para um cliente internacional?
- 4) O preço pode variar em função de quais fatores?
- 5) Poderia dizer quanto cada um dos radiofármacos produzidos representa em percentagem com relação ao total da produção no seu estabelecimento.
- 6) Poderia dizer quanto cada um dos radiofármacos produzidos representa em percentagem com relação ao total do custo de produção do seu estabelecimento.
- 7) Poderia dizer quanto cada um dos radiofármacos produzidos representa em percentagem em relação ao total da receita do seu estabelecimento.
- 8) Poderia dizer quanto cada um dos radiofármacos representa em percentagem com relação ao total do faturamento do estabelecimento.
- 9) A empresa possui parceria com alguma instituição financeira?
- 10) Quais estratégias são utilizadas pela empresa para divulgar seus produtos e conquistar novos clientes?
- 11) Qual o papel das feiras, eventos e congressos científicos na divulgação de seus produtos?

Inovação Tecnológica

- 1) O estabelecimento desenvolve ou desenvolveu algum estudo ou pesquisa no Brasil ou no exterior?
- 2) O estabelecimento conta com alguma instituição parceira para o desenvolvimento destas pesquisas?
- 3) O estabelecimento possui uma política definida de inovação tecnológica? Qual?
- 4) Que fatores influenciam a decisão de lançar um novo produto no mercado?
- 5) Tem conhecimento de algum radiofármaco ou alguns radiofármacos que ainda não foram lançados, mas que podem ser bastante inovadores?

- 6) Qual o papel exercido pela concorrência no lançamento de novos produtos? E pelos médicos?
- 7) Em termos de inovação tecnológica, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Previsão para o Futuro

- 1) Quais são seus clientes em potencial - futuros clientes?
- 2) Quais são seus concorrentes em potencial - futuros concorrentes?
- 3) Como foi ao longo do tempo a evolução de oferta e procura? Consegue projetar o futuro desta oferta e demanda?
- 4) Possui algum estudo referente à projeção futura?
- 5) Existe algum novo radiofármaco que pretendem disponibilizar? Tem algum em estudo?
- 6) Existe algum radiofármaco que tende a entrar em desuso?
- 7) Se tivesse que projetar o mercado para daqui a 15 anos, como imagina que ele estaria?
- 8) Em termos de previsão para o futuro, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Outros

- 1) Comente sobre a produção dos insumos radiológicos para área de saúde de uma maneira geral.
- 2) Quais as principais dificuldades, ameaças, fraquezas e oportunidades neste mercado?
- 3) Comente sobre a quebra do monopólio da União.
- 4) Comente sobre as agências reguladoras e o processo de incorporação de novas tecnologias médicas.
- 5) Quem mais o Senhor (a) indicaria para essa entrevista?

Questões específicas para os Centros da CNEN

- 1) Qual a posição da CNEN no que se refere à lei que quebra de monopólio da União para comercialização de radioisótopos de meia vida inferior a 2 horas? Acredita que esta lei possa abrir precedentes para novas flexibilizações?
- 2) O que mudou na CNEN e em seus institutos com esta quebra de monopólio? (mudança nos processos produtivos, mudança da equipe, mudança na estratégia de vendas, mudança de fornecedores de insumos, mudança de clientes, investimento, retorno sobre o investimento, entre outros).
- 3) Qual a estratégia da CNEN (curto, médio e longo prazo) em continuar produzindo radiofármacos?

- 4) Existe alguma articulação entre a CNEN e o Ministério da Saúde voltada para o desenvolvimento produtivo de segmentos da área de saúde?

Entidades de Classe

Foram entrevistadas pessoas que trabalham em entidades de classe, especificamente, na Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) e Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares (SBBN).

Perfil do Entrevistado

Foram coletadas informações sobre a função do entrevistado dentro da instituição, regime de contratação, tempo do entrevistado na instituição, idade, sexo e grau de escolaridade.

Informações Gerais

- 1) Qual é o papel da entidade?
- 2) Como ela atua?
- 3) Na área de MN, o que está ruim e pode melhorar? Como?
- 4) Na área de MN, o que está bom e pode ser incentivado? Como?
- 5) Em que estágio se encontra a área de MN no Brasil?
- 6) Quais os principais avanços e as principais dificuldades?
- 7) Avalie os procedimentos, os exames de diagnósticos e as terapias que utilizam radiofármacos.

Inovação Tecnológica

- 1) Atualmente, quais são as principais pesquisas na área de MN no Brasil e no Mundo?
- 2) Existe algum estudo ou pesquisa no Brasil ou no exterior relacionado aos exames de imagem PET/SPECT e os que utilizam o Gerador de Tecnécio?
- 3) Qual o papel da entidade no processo de inovação tecnológica?
- 4) Qual é o papel dos médicos no processo de inovação tecnológica?
- 5) Conhece algum estudo relacionado aos radiofármacos?
- 6) Se tivesse que projetar o mercado de radiofármacos para daqui a 15 anos como imagina que ele estaria?
- 7) Em termos de inovação tecnológica, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Previsão para o Futuro

Na área de exames e terapias que utilizam Radiofármacos:

- 1) Como foi ao longo do tempo a evolução de oferta e procura? Consegue projetar o futuro desta oferta e demanda?
- 2) Possui algum estudo referente á projeção futura?
- 3) Quanto aos radiofármacos: Como enxerga seu futuro? (novas opções, desenvolvimento das opções já existentes, aumento ou diminuição da sua utilização)
- 4) Em termos de previsão para o futuro, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Outros

- 1) Comente sobre a produção dos insumos radiológicos para área de saúde.
- 2) Comente sobre a quebra do monopólio da União.
- 3) Comente sobre as agências reguladoras e o processo de incorporação de novas tecnologias médicas.
- 4) Quem mais o Senhor (a) indicaria para essa entrevista?

Agências Reguladoras

ANVISA, CNEN e ANS.

Neste caso, a CNEN foi entrevistada como uma agência reguladora.

Perfil da Agência Reguladora

- 1) Quais são as principais atividades executadas pela sua área?
- 2) Qual é o perfil dos profissionais e da equipe envolvida?
- 3) Quais são as principais dificuldades existentes para a execução das atividades cotidianas?

Processo de Regulamentação de um Novo radiofármaco

- 1) Quem regula a incorporação de um novo radiofármaco e quem em sua opinião deveria regular no Brasil?
- 2) Quem regula a incorporação de um novo radiofármaco e quem em sua opinião deveria regular no Exterior?
- 3) Qual é a principal finalidade e importância do processo de regulamentação de um novo radiofármaco?
- 4) Como é o processo para a solicitação do registro de um novo radiofármaco? Quais os critérios que são avaliados? Quais os instrumentos utilizados para esta finalidade?
- 5) Como funciona o processo de regulamentação de um novo radiofármaco em outros países?
- 6) O processo de registro de um novo radiofármaco tende a facilitar ou a dificultar a incorporação de tecnologias no sistema de saúde?
- 7) Quais são os principais fatores que impedem a regulamentação de um novo radiofármaco?
- 8) Com qual frequência abre-se um processo de incorporação de um novo radiofármaco no Brasil? E no exterior?
- 9) Quanto tempo, em média, demora o processo de regulamentação de um novo radiofármaco no Brasil? E no exterior?

Incorporação de um Novo radiofármaco

- 1) Uma vez aprovado um novo radiofármaco, como ele é incorporado no sistema de saúde pública e privada?
- 2) Como é este processo de incorporação e quanto tempo demora?
- 3) Em sua opinião, qual é o papel exercido pelos seguintes fatores no processo de incorporação de um novo radiofármaco?
 - atuação da indústria de equipamentos médicos nas atividades de promoção de seus produtos junto aos médicos e prestadores de serviço;
 - a concorrência entre grandes prestadores de serviços privados na busca de maior competitividade e mercado;

- a demanda por novos recursos para a realização de diagnósticos por parte dos médicos;
- as atividades de pesquisa realizadas pelas instituições que geram conhecimento na área da saúde (universidades, hospitais de ensino, entre outros);
- as linhas de financiamento do governo para a aquisição de novos insumos e equipamentos médico-hospitalares;
- comente sobre algum outro fator relevante que deseja mencionar.

Inovação Tecnológica

- 1) Como avalia os estudos e pesquisas no Brasil ou no exterior quanto a produção de novos radiofármacos?
- 2) O processo de regulamentação de novos radiofármacos tem mudado ao longo do tempo? Existe alguma previsão de mudança?

Previsão para o Futuro

- 1) Como avalia o futuro e a sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro quanto à possibilidade de incorporar novos equipamentos de diagnóstico por imagem e novas tecnologias que utilizem radiofármacos?
- 2) Como foi ao longo do tempo a evolução de oferta e procura? Consegue projetar o futuro desta oferta e demanda?
- 3) Possui algum estudo referente à projeção futura?
- 4) Qual seria o papel da indústria nacional na produção de insumos e equipamentos médico-hospitalares?
- 5) Se tivesse que projetar o mercado de radiofármaco para daqui a 15 anos, como imagina que ele estaria?

Outros

- 1) Comente sobre a produção dos insumos radiológicos para área de saúde.
- 2) Comente sobre a quebra do monopólio da União.
- 3) Comente sobre as agências reguladoras e o processo de incorporação de novas tecnologias médicas.
- 4) Quem mais o Senhor (a) indicaria para essa entrevista?

Estabelecimentos Usuários de Radiofármacos

Estabelecimentos que possuem e utilizam equipamentos PET e/ou SPECT e/ou Geradores de Tecnécio.

Implantação

- 1) Indique quais equipamentos e quantos possuem na instituição:
 - a. Quantidade de equipamentos PET em funcionamento: _____
 - b. Quantidade de equipamentos PET em manutenção: _____
 - c. Quantidade de equipamentos SPECT em funcionamento: _____
 - d. Quantidade de equipamentos SPECT em manutenção: _____
- 2) Quando o estabelecimento decidiu adquirir estes equipamentos?
- 3) Quanto custou e quais foram as formas de pagamento? (US\$)
- 4) Foi feito algum estudo de viabilidade (custo / benefício)? Quais os resultados? Eles foram importantes para a tomada de decisão?
- 5) Qual o fabricante? Por que a escolha deste fabricante?
- 6) Quais os outros acessórios que tiveram que ser adquiridos junto com o equipamento para viabilizar a operação? Quem forneceu estes acessórios?
- 7) Qual a equipe envolvida para a operação desses equipamentos? Qual seu perfil?
- 8) Qual a capacitação técnica da equipe envolvida? Quem capacita? Existe reciclagem?
- 9) Que mudança que a incorporação deste equipamento trouxe para o estabelecimento? (fluxo de pacientes, aumento de custo, aumento de receita, imagem no mercado, entre outros)

Uso e Manutenção

- 1) Como é feita a manutenção destes produtos? Quem faz? Qual o custo envolvido?
- 2) Quais os insumos utilizados por estes equipamentos (PET/SPECT)?
- 3) Qual a periodicidade da compra destes insumos?
- 4) Quem são os fornecedores destes insumos? Por que a escolha destes fornecedores?
- 5) Qual o preço de aquisição destes insumos?

- 6) Que mudanças a utilização de radiofármacos trouxe para a questão dos cuidados com o seu manuseio?
- 7) Quantos exames são realizados por mês com estes equipamentos?
 - a. PET _____
 - b. SPECT _____
- 8) Qual o volume de radiofármacos utilizados por mês em média para cada equipamento (PET/SPECT)?
- 9) Quais os principais exames realizados: PET e SPECT?
- 10) Já houve a interrupção de utilização de algum destes equipamentos? Por quanto tempo e por quê?

Gerador de Tecnécio

- 1) Qual a quantidade em média de Geradores de Tecnécio que o estabelecimento mantém ativo?
- 2) Quantos Geradores de Tecnécio são adquiridos por mês/ano?
- 3) Quando começou a utilizar o Gerador de Tecnécio? Por quê?
- 2) Como é o processo de utilização do Gerador de Tecnécio?
- 3) Qual é o perfil da equipe que utiliza o Gerador de Tecnécio? Existe algum treinamento?
- 4) Qual o volume de utilização do Gerador de Tecnécio? Quantas vezes um mesmo gerador é utilizado?
- 5) Para quais exames os radiofármacos produzidos no Gerador de Tecnécio é utilizado?
- 6) Qual o prazo de vida em média de um Gerador de Tecnécio?
- 7) Qual o estabelecimento que fornece os Geradores de Tecnécio? Qual o custo?

Usuários destes Serviços

- 1) Qual é o perfil dos usuários destes exames (PET/SPECT)? (particular, planos de saúde e SUS)
- 2) Qual é o percentual de cada perfil destacado acima e quanto cada um representa do total do faturamento?
- 3) Quanto custa em média cada exame (PET/SPECT)?
- 4) Quantas operadoras de planos de saúde são atendidas pelo estabelecimento? Quais são as mais importantes em termos de faturamento e fluxo de pacientes?
- 5) Possui alguma tabela com a quantidade de exames PET/SPECT por operadora / plano de saúde por mês? Existe alguma sazonalidade?

- 6) Como é feita a negociação entre o estabelecimento e as operadoras para a definição dos procedimentos a serem cobertos e dos valores envolvidos?
- 7) Quais são as principais dificuldades existentes nesta negociação entre o estabelecimento e as operadoras?
- 8) As agências reguladoras têm alguma interferência nestas negociações ANS, ANVISA e CNEN?
- 9) Existe algo a ser feito para melhorar estas negociações?

Inovação Tecnológica

- 1) O estabelecimento desenvolve ou desenvolveu algum estudo ou pesquisa no Brasil ou no exterior relacionado aos exames de imagem PET/SPECT e os que utilizam os Geradores de Tecnécio?
- 2) O estabelecimento possui uma política definida de incorporação de novas tecnologias? Qual?
- 3) Quais são os principais fatores que influenciam a tomada de decisão de comprar um novo equipamento por parte da instituição?
- 4) Qual é o papel dos médicos e da indústria nesse processo de inovação tecnológica?
- 5) Conhece algum estudo relacionado aos radiofármacos?
- 6) Se tivesse que projetar o mercado na sua área para daqui a 15 anos como imagina que ele estaria?
- 7) Em termos de inovação tecnológica, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Previsão para o Futuro

Na área de exames e terapias que utilizam Radiofármacos:

- 1) Quais são seus usuários em potencial - futuros clientes?
- 2) Quais são seus concorrentes em potencial - futuros concorrentes?
- 3) Como foi ao longo do tempo a evolução de oferta e procura? Consegue projetar o futuro desta oferta e demanda?
- 4) Possui algum estudo referente à projeção futura?
- 5) Quanto aos radiofármacos: Como enxerga seu futuro? (novas opções, desenvolvimento das opções já existentes, aumento ou diminuição da sua utilização)
- 6) Em termos de previsão para o futuro, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Na área Geradores de Tecnécio:

- 1) Possui um histórico referente à produção dos radiofármacos produzidos pelos Geradores de Tecnécio?
- 2) Possui algum estudo referente à projeção futura?
- 3) Como enxerga o futuro quanto a utilização do Gerador de Tecnécio? (novas opções, desenvolvimento das opções já existentes, aumento ou diminuição da sua utilização).

Outros

- 1) Comente sobre a produção dos insumos radiológicos para área de saúde.
- 2) Comente sobre a quebra do monopólio da União.
- 3) Comente sobre as agências reguladoras e o processo de incorporação de novas tecnologias médicas.
- 4) Quem mais o Senhor (a) indicaria para essa entrevista?

Fabricantes de Equipamentos que Utilizam Radiofármacos (PET e SPECT)

Empresas que fabricam os equipamentos PET e SPECT.

Produção e Comercialização

- 1) Quando sua empresa iniciou a produção e comercialização deste equipamento?
- 2) Qual o tempo de produção de cada equipamento?
- 3) Qual a equipe envolvida (perfil da equipe) na produção e comercialização de seu equipamento?
- 4) Quantos aparelhos já foram vendidos no Brasil e no exterior?
- 5) Qual a sua capacidade produtiva? Ela atende à demanda?
- 6) Quem comprou e quem compra atualmente este equipamento?
- 7) Quais são os principais concorrentes?
- 8) Qual o preço de venda para um cliente nacional? E para um cliente internacional?
- 9) O preço pode variar em função de quais fatores?
- 10) A empresa possui parceria com alguma instituição financeira para viabilizar a aquisição dos aparelhos?
- 11) Quais outros acessórios precisam ser comercializados junto com seu equipamento para viabilizar sua operação? Quem fornece estes acessórios? Quanto custa?
- 12) Como é o processo de manutenção do equipamento?
- 13) Quem capacita os profissionais do cliente que irão operar seu equipamento? Como é feito este treinamento?
- 14) A produção é feita por demanda?
- 15) Quais estratégias são utilizadas pela empresa para divulgar seus produtos e conquistar novos clientes?
- 16) Qual o papel das feiras, eventos e congressos científicos na divulgação de seus produtos?

Inovação Tecnológica

- 1) A empresa desenvolve ou desenvolveu algum estudo ou pesquisa no Brasil ou no exterior?
- 2) A empresa conta com alguma instituição parceira para o desenvolvimento destas pesquisas?
- 3) A empresa possui uma política definida de inovação tecnológica? Qual?
- 4) Que fatores influenciam a decisão de lançar um novo modelo ou um novo equipamento no mercado?
- 5) Qual a influência exercida pela concorrência no lançamento de novos equipamentos? E exercida pelos médicos?

- 6) Em termos de inovação tecnológica, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Previsão para o Futuro

- 1) Quais são seus clientes em potencial - futuros clientes?
- 2) Quais são seus concorrentes em potencial - futuros concorrentes?
- 3) Como foi ao longo do tempo a evolução de oferta e procura? Consegue projetar o futuro desta oferta e demanda?
- 4) Possui algum estudo referente à projeção futura?
- 5) Se tivesse que projetar o mercado para daqui a 15 anos como imagina que ele estaria?
- 6) Em termos de previsão para o futuro, comente sobre as tecnologias PET e SPECT.

Outros

- 1) Comente sobre a produção dos insumos radiológicos para área de saúde.
- 2) Comente sobre a quebra do monopólio da União.
- 3) Comente sobre as agências reguladoras e o processo de incorporação de novas tecnologias médicas.
- 4) Quem mais o Senhor(a) indicaria para essa entrevista?

Parlamentares e Poder Legislativo Federal

Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações

- 1) No Plano Plurianual 2016-2019⁶⁴, comente sobre o objetivo abaixo:

Objetivo: 0323 - Aumentar o fornecimento e a capacidade de produção de radioisótopos e radiofármacos no País.

Órgão Responsável: 24000 - Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações

Metas Quantitativas

Descrição da Meta 2016-2019	Meta Prevista 2016-2019	Unidade de Medida	Órgão responsável pela Meta	Meta Realizada Até 2016	Data de Referência	Considerações e medidas propostas para atingimento das metas até 2019
00MK - Atingir 20% do empreendimento Reator Multipropósito Brasileiro (RMB).	20,00 %		24000 - Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações	14,00	23/12/2016	Articulação de atores para implementação da meta; Revisão de normativos legais e/ou regulamentação da legislação; Adoção de medidas de gestão.
00MJ - Aumentar o fornecimento de radiofármacos para os centros de medicina nuclear de 450 para 535 Ci por semana.	535,00	unidades	24000 - Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações	440,10	31/12/2016	Meta com andamento adequado.

- 2) A sociedade pode acompanhar a realização das metas? Como? Existe algum *site* onde a realização da meta é atualizada?
- 3) Existem alguns indicadores que o governo utiliza para avaliar o andamento da execução do objetivo? A sociedade pode ter acesso a esses indicadores?
- 4) Comente sobre a Lei Orçamentária Anual (LOA⁶⁵) e sobre a execução financeira das ações 12P1 – Implantação do Reator Multipropósito Brasileiro e a ação 2478 – Produção e Fornecimento de Radiofármacos no País, abaixo descrita.

OBJETIVO: 0323 - Aumentar o fornecimento e a capacidade de produção de radioisótopos e radiofármacos no País.

Execução das Ações Orçamentárias Vinculadas ao Objetivo

Orçamentos Fiscal e da Seguridade Social					
Ação	Dotação		Empenhado	Execução	
	LOA	LOA+Créditos		Liquidado	Valor Pago
12P1	1.750.440	1.750.440	1.166.465	176.207	176.207
Total	1.750.440	1.750.440	1.166.465	176.207	176.207

Orçamentos Fiscal e da Seguridade Social					
Ação	Dotação		Empenhado	Execução	
	LOA	LOA+Créditos		Liquidado	Valor Pago
2478	107.310.905	135.313.501	133.516.086	107.498.980	107.388.250
12P1	59.004.821	59.004.821	59.004.821	43.600.241	2.950.241
Total	166.315.726	194.318.322	192.520.907	151.099.221	110.338.491

⁶⁴ <http://www.planejamento.gov.br/secretarias/upload/arquivo/spi-1/ppa-2016-2019/ppa-2016-2019-ascom-3.pdf>

⁶⁵ **Lei Orçamentária Anual (LOA)** estabelece os Orçamentos da União, por intermédio dos quais são estimadas as receitas e fixadas as despesas do governo federal. Na sua elaboração, cabe ao Congresso Nacional avaliar e ajustar a proposta do Poder Executivo, assim como faz com a Lei de Diretrizes Orçamentárias (LDO) e o Plano Plurianual (PPA). Os Orçamentos da União dizem respeito a todos nós, pois geram impactos diretos na vida dos brasileiros. O Orçamento Brasil é um instrumento que ajuda na transparência das contas públicas ao permitir que todo cidadão acompanhe e fiscalize a correta aplicação dos recursos públicos (BRASIL, 2017).

- 5) Quanto à incorporação de exames PET/CT e SPECT na tabela do SUS e no rol de procedimentos da ANS:
- a. Como é o processo de avaliação?
 - b. Quais são as expectativas de novas incorporações?
 - c. Estas novas incorporações têm alguma relação com os centros produtores dos insumos utilizados nestes equipamentos (reatores e cíclotrons)?
 - d. Quais são os problemas e as implicações?
- 6) Comente sobre:
- Políticas Federais do Executivo para Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a área de materiais e equipamentos.
 - Políticas Federais para Avaliação e Incorporação de Novas Tecnologias em Saúde.
 - Políticas Estaduais do Executivo de São Paulo para Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a área de materiais e equipamentos.
 - Políticas do Estado de São Paulo para Avaliação e Incorporação de Novas Tecnologias em Saúde.
- 7) De que maneira as demandas por equipamentos e novas tecnologias em saúde entram na Agenda do Legislativo? Quais os principais grupos participantes e suas formas de atuação?
- 8) Qual o papel, importância, volume e distribuição das emendas parlamentares ao orçamento federal destinada à compra e aquisição de novos equipamentos e tecnologias em saúde?
- 9) O Senhor (a) teria alguma informação importante que não foi contemplada nas questões anteriores?
- 10) Quem mais o Senhor (a) indicaria para essa entrevista?

APÊNDICE D – Fórmulas do Modelo

Módulo M01 – Variáveis de Controle

Figura 116 – Variáveis de Controle

The screenshot shows a 'Model Settings' dialog box with several tabs: 'Time Bounds', 'Info/Pswd', 'Sketch', 'Units Equiv', 'XLS Files', and 'Ref Modes'. The 'Time Bounds' tab is active. It contains the following fields and options:

- Time Boundaries for the Model**
- INITIAL TIME =** 2008
- FINAL TIME =** 2018
- TIME STEP =** 0.0078125 (dropdown menu)
- ☒ **Save results every TIME STEP**
- or use **SAVEPER =** (empty text box)
- Units for Time** Year (dropdown menu)
- Integration Type** Euler (dropdown menu)
- To change later, edit the equations for the above parameters.
- NOTE:**

At the bottom, there are 'OK' and 'Cancel' buttons.

Fonte: autora da tese.

Tabela 23 – Equações do Módulo M01 – Variáveis de Controle

M01 – Variáveis de Controle	
(044)	FINAL TIME = 2035 Units: Year The final time for the simulation.
(052)	INITIAL TIME = 2008 Units: Year The initial time for the simulation.
(084)	SAVEPER = TIME STEP Units: Year [0,?] The frequency with which output is stored.
(137)	TIME STEP = 0.75 Units: Year [0,?] The time step for the simulation.

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

Módulo M02 – Demanda de radiofármacos

Figura 117 – Demanda de radiofármacos do IPEN

Fonte: autora da tese.

Tabela 24 – Equações do Módulo M02 - Demanda de radiofármacos

M02 – Demanda de radiofármacos

(001) "% Diagnóstico" =

0.96

Units: Dmnl

Porcentagem de procedimentos de diagnóstico (96%).

(002) "% IPEN" =

0.8

Units: Dmnl

De todos os procedimentos realizados em Medicina Nuclear, este é o percentual é atendido pelo IPEN.

(003) "% Terapia" =

0.04

Units: Dmnl

Porcentagem de procedimentos terapêuticos (4%).

(028) Concorrência = WITH LOOKUP (

Time,

(([(2008,0)-(2035,0)],(2008,0),(2009,0),(2010,0),(2011,0),(2012,0),(2013,0),(2014,0),(2015,0),(2016,0),(2017,0),(2018,0),(2035,0)))

Units: Dmnl

Caso ocorra a quebra do monopólio da união para os radiofármacos de meia vida longa.

(Continua)

Tabela 24 – Equações do Módulo M02 - Demanda de radiofármacos - continuação

M02 – Demanda de radiofármacos	
(031)	<p>Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear= INTEG (Taxa de Variações em Procedimentos, Procedimentos Iniciais)</p> <p>Units: Procedimentos/Ano</p> <p>Número total de procedimentos. Inclui IPEN e outros fornecedores. Inclui diagnóstico e terapia.</p>
(032)	<p>Demanda IPEN= (Procedimentos Diagnósticos + Procedimentos Terapêuticos)</p> <p>Units: Ci/Ano</p> <p>Total de procedimentos demandados para o IPEN em Ci.</p>
(033)	<p>Demanda IPEN de Procedimentos em Medicina Nuclear= Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear*"% IPEN"</p> <p>Units: Procedimentos/Ano</p> <p>Número de procedimentos atendidos pelo IPEN.</p>
(055)	<p>Média de Ci por Diagnóstico= 0.015</p> <p>Units: Ci</p> <p>A quantidade de Ci usada em um procedimento de diagnóstico varia de 1 a 30 mCi. A média é de 15 mCi, ou seja, 0,015 Ci.</p>
(056)	<p>Média de Ci por Terapia= 0.15</p> <p>Units: Ci</p> <p>A quantidade de Ci usada em um procedimento de terapia varia de 100 a 200 mCi. A média é de 150 mCi, ou seja, 0,15 Ci.</p>
(058)	<p>MR Demanda IPEN = WITH LOOKUP (Time, ((2008,10000)-(2018,40000)),(2008,20926),(2009,15786),(2010,16887),(2011,20137),(2012,21733),(2013,23064),(2014,23364),(2015,23442),(2016,22947),(2017,23450),(2018,23608)))</p> <p>Units: Ci/Ano</p> <p>Modo de referência da produção do IPEN.</p>
(064)	<p>Outros Fatores = WITH LOOKUP (Time, ((2008,-0.3)-(2035,0.3)),(2008,-0.24716),(2009,0.23193),(2010,0.34721),(2011,0.09321),(2012,0.01489),(2013,0.00262),(2014,0.03438),(2015,0.01351),(2016,0.03365),(2017,-0.00558),(2018,-0.04486),(2019,-0.04486),(2020,-0.04486),(2021,0.04307),(2035,0.04307)))</p> <p>Units: Dmnl</p> <p>Fatores como o aumento de tecnologia, treinamento de profissionais em medicina nuclear, igualdade de acesso entre regiões do Brasil, regulamentação e registro, assimetria de acesso público e privado, baixa remuneração de procedimentos etc.</p>

(Continua)

Tabela 24 – Equações do Módulo M02 - Demanda de radiofármacos - continuação

M02 – Demanda de radiofármacos

(069) Políticas Públicas=

(STEP(((Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear*1)-Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear
,2020)+

STEP(((Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear*1)-Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear
,2025)+

STEP(((Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear*1)-Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear
,2030))

Units: Dmnl

Esta variável foi inserida no modelo para simular políticas públicas. Poderá ser utilizada em trabalhos futuros. Neste trabalho foi considerado sempre zero.

(070) Procedimentos Diagnósticos=

Demanda IPEN de Procedimentos em Medicina Nuclear*"% Diagnóstico"*Média de Ci por Diagnóstico

Units: Ci/Ano

Transforma a quantidade de procedimentos de diagnóstico na quantidade de Ci usada para o diagnóstico.

(071) Procedimentos Iniciais=

1.28223e+06

Units: Procedimentos

Número total de procedimentos em 2008. Inclui o IPEN e outros fornecedores. Inclui diagnóstico e terapia.

(072) Procedimentos Terapeuticos=

Demanda IPEN de Procedimentos em Medicina Nuclear*"% Terapia"*Média de Ci por Terapia

Units: Ci/Ano

Transforma a quantidade de procedimentos terapêuticos na quantidade de Ci usada para terapia.

(085) Sazonalidades = WITH LOOKUP (

Time,

(([(2008,-0.3)-(2035,0.3)],(2008,0),(2009,-0.25),(2010,-0.2),(2011,-0.04)
,(2012,0),(2013,0),(2014,0),(2015,0),(2016,0),(2017,0),(2018,0),(2035,0))
)

Units: Dmnl

Sazonalidades, ou seja, fatores pontuais, como a crise do molibdênio.

(114) Taxa de Variações em Procedimentos=

((Demanda de Procedimentos em Medicina Nuclear*Variações nos Procedimentos
) + Políticas Públicas)

Units: Procedimentos/Ano

Taxa de variações em procedimentos.

(Continua)

Tabela 24 – Equações do Módulo M02 - Demanda de radiofármacos - continuação

M02 – Demanda de radiofármacos
(148) Variações nos Procedimentos= Taxa do IDH+Taxa de Investimento em Saúde+Sazonalidades+Outros Fatores+Concorrência Units: Procedimentos/Procedimentos/Ano Variações nos procedimentos.
Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

Módulo M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)

Figura 118 – Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)

Fonte: autora da tese.

Tabela 25 – Equações do Módulo M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano

M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano

(050) IDH= INTEG (
Variação do IDH,
IDH Inicial)

Units: IDH

Índice de Desenvolvimento Humano.

(051) IDH Inicial=
0.716

Units: IDH

Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 2008.

(061) MR IDH = WITH LOOKUP (
Time,

((2008,0)-(2018,1)),(2008,0.716),(2009,0.718),(2010,0.727),(2011,0.731)
,(2012,0.736),(2013,0.748),(2014,0.752),(2015,0.757),(2016,0.758),(2017,0.759)
,(2018,0.76)))

Units: IDH

Modo de Referência do Índice de Desenvolvimento Humano.

(Continua)

Tabela 25 – Equações do Módulo M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano - continuação

M02.1 – Índice de Desenvolvimento Humano

(119) Taxa do IDH = WITH LOOKUP (

Time,

((2008,0)-(2035,0.02)),(2008,0.00279),(2009,0.01253),(2010,0.0055),(2011,0.00684),(2012,0.0163),(2013,0.00535),(2014,0.00665),(2015,0.00132),(2016,0.00132),(2017,0.00132),(2018,0.00132),(2019,0.00132),(2020,0.00132),(2021,0.00557),(2035,0.00557)))

Units: IDH/IDH/Ano

Taxa de aumento do IDH.

(145) Variação do IDH=

IDH*Taxa do IDH

Units: IDH/Ano

Variação do Índice de Desenvolvimento Humano.

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

Módulo M02.2 – Investimento em saúde

Figura 119 – Investimento em saúde

Fonte: autora da tese.

Tabela 26 – Equações do Módulo M02.2 Investimento em saúde

M02.2 – Investimento em saúde	
(053)	Investimento em Saúde= INTEG (Variação Investimento em Saúde, Investimento em Saúde Inicial) Units: Real Investimento em saúde.
(054)	Investimento em Saúde Inicial= 1.28228e+11 Units: Real Investimento inicial em saúde em 2008.

(Continua)

Tabela 26 – Equações do Módulo M02.2 Investimento em saúde - continuação

M02.2 – Investimento em saúde

(063) MR PIB = WITH LOOKUP (

Time,

$[(2008, 1e+12)-(2018, 3e+12)], (2008, 1.60285e+12), (2009, 1.60083e+12), (2010, 1.72134e+12), (2011, 1.78976e+12), (2012, 1.82414e+12), (2013, 1.87895e+12), (2014, 1.88842e+12), (2015, 1.81724e+12), (2016, 1.75192e+12), (2017, 1.72905e+12), (2018, 1.74807e+12)]$

Units: Real

Modo de referência do PIB - Dados do Banco Mundial.

(067) PIB= INTEG (

Variação do PIB,

PIB Inicial)

Units: Real

Produto Interno Bruto.

(068) PIB Inicial=

1.60285e+12

Units: Real

Valor do PIB em 2008.

(110) Taxa de Investimento em Saúde=

Taxa do PIB

Units: Real/Real/Ano

Considera-se a taxa de investimento em saúde como uma variação do PIB. Quanto maior o PIB, maior o investimento em saúde.

(120) Taxa do PIB = WITH LOOKUP (

Time,

$[(2008, -0.08)-(2035, 0.08)], (2008, -0.00126), (2009, 0.07528), (2010, 0.03974), (2011, 0.01921), (2012, 0.03005), (2013, 0.00504), (2014, -0.03769), (2015, -0.03595), (2016, -0.01305), (2017, 0.011), (2018, 0.05379), (2019, 0.05379), (2020, 0.011), (2021, 0.01329), (2035, 0.01329)]$

Units: Real/Real/Ano

Taxa de aumento do PIB.

(146) Variação do PIB=

PIB*Taxa do PIB

Units: Real/Ano

Variação do PIB.

(147) Variação Investimento em Saúde=

Taxa de Investimento em Saúde*Investimento em Saúde

Units: Real/Ano

Variação do investimento em saúde.

Módulo M03 – Recursos Humanos

Figura 120 – Recursos humanos utilizados na produção de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos

M03 – Recursos Humanos

(006) Ajuste da Experiência Efetiva Total=
 (Experiência Efetiva Desejada-Experiência Efetiva Total)/Tempo de Ajuste da Experiência Efetiva Total

Units: Semana*Pessoa/Ano

Ajusta a experiência efetiva total para que a empresa tenha a experiência efetiva desejada.

(007) Ajuste das Vagas=
 (Vagas Desejadas-Vagas)/Tempo de Ajuste da Vaga

Units: Pessoa/Ano

Ajusta a criação de vagas para que a empresa tenha o número desejado de vagas.

(011) Ajuste dos Funcionários da RF=
 (Funcionários da RF Desejados-Funcionários da Radiofarmácia)/Tempo de Ajuste dos Funcionários da RF

Units: Pessoa/Ano

Ajusta a taxa de contratação desejada para alinhar a quantidade de funcionários com o nível desejado.

(015) Aumento da Experiência Profissional=
 Funcionários da Radiofarmácia*Semanas Trabalhadas no Ano

Units: Semana*Pessoa/Ano

A taxa na qual a aprendizagem no trabalho aumenta a experiência total, depende da quantidade de funcionários e do número de semanas trabalhadas por ano.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos

(016) Aumento de Experiência por Contratação=

Experiência Efetiva Total Desejada

Units: Semana*Pessoa/Ano

A taxa na qual novas contratações adicionam experiência ao conjunto total de experiências.

(029) Decaimento Esperado da Experiência=

Taxa de Decaimento da Experiência+Perda de Experiência por Demissão

Units: Semana*Pessoa/Ano

Decaimento esperado da experiência pela saída de funcionários ou pela obsolescência da experiência dos funcionários existentes.

(034) Duração Média do Emprego=

30

Units: Ano

A duração média do emprego é constante nesse modelo, mas, em geral, depende do mercado de trabalho e das condições econômicas, bem como da satisfação dos funcionários e de outros fatores internos da empresa.

(036) Efeito da Produção Desejada na Experiência Efetiva Total=

Tabela de Efeito da Produção Desejada e da Experiência Efetiva Total (Demanda

IPEN

)

Units: Dmnl

Efeito da Produção Desejada na Experiência Efetiva Total.

(037) Efeito da Produção Desejada nos Funcionários da RF=

Tabela de Efeito de Produção Desejada e Funcionários da RF(Demanda IPEN

)

Units: Dmnl

Efeito da produção desejada na quantidade de funcionários da radiofarmácia.

(038) Experiência Efetiva Desejada=

Efeito da Produção Desejada na Experiência Efetiva Total

Units: Semana*Pessoa

Experiência efetiva desejada.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos

- (039) Experiência Efetiva Total= $\text{INTEG} \left(\begin{array}{l} \text{Aumento de Experiência por Contratação -} \\ \text{Perda de Experiência por Demissão + Aumento da Experiência Profissional} \\ \text{- Taxa de Decaimento da Experiência,} \\ \text{Experiência Efetiva Desejada} \end{array} \right)$
Units: Semana*Pessoa
O total de pessoas-semana de experiência em toda a força de trabalho. Aumentada pela experiência que os novos trabalhadores trazem e aprendem no trabalho; diminuído pela perda de trabalhadores experientes e pela deterioração da experiência.
- (040) Experiência Efetiva Total Desejada=
 $(\text{Ajuste da Experiência Efetiva Total} + \text{Decaimento Esperado da Experiência}) - \text{Aumento da Experiência Profissional}$
Units: Semana*Pessoa/Ano
Experiência efetiva total desejada
- (041) Experiência Média=
 $(\text{Experiência Efetiva Total} / \text{Funcionários da Radiofarmácia})$
Units: Semana
A experiência média dos funcionários.
- (042) Experiência Referência=
30
Units: Semana
O nível de referência da experiência média que gera a produtividade de referência.
- (043) Expoente da Curva de Aprendizado=
 $\text{LN}(1 + \text{Força da Curva de Aprendizado}) / \text{LN}(2)$
Units: Dmnl
O expoente na curva de aprendizado. Calculado a partir da força da curva de aprendizado, expressa como a melhoria fracionária da produtividade obtida por duplicação de experiência.
- (045) Força da Curva de Aprendizado=
0.95
Units: Dmnl
O aumento fracionário da produtividade por duplicação de experiência.
- (046) Fração da Taxa de Decaimento da Experiência=
0.5
Units: 1/Ano
A taxa normal que a experiência decai.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos

(048) Funcionários da Radiofarmácia= INTEG (Taxa de Contratação-Taxa de Demissão, Funcionários da RF Desejados)

Units: Pessoa

O trabalho é aumentado pela contratação e diminuído pelas demissões.

(049) Funcionários da RF Desejados=

Efeito da Produção Desejada nos Funcionários da RF

Units: People

Quantidade desejada de funcionários da radiofarmácia.

(057) Média de Tempo para Preencher as Vagas= 10

Units: Ano

O tempo médio necessário para preencher uma vaga e trazer um novo funcionário.

(060) MR Funcionários = WITH LOOKUP (Time,

[(2008,80)-(2018,300)],(2008,118),(2009,119),(2010,130),(2011,129),(2012,127),(2013,126),(2014,124),(2015,119),(2016,115),(2017,111),(2018,101)))

Units: Pessoa

Modo de referência funcionários da radiofarmácia.

(066) Perda de Experiência por Demissão= Taxa de Demissão*Experiência Média

Units: Semana*Pessoa/Ano

Os funcionários que saem levam a experiência média com eles.

(076) Produtividade da Radiofarmácia=

Produtividade Referência*(Experiência Média/Experiência Referência)^

Expoente da Curva de Aprendizado

Units: Ci/(Semana*Pessoa)

A produtividade é determinada por uma curva de aprendizado padrão na experiência efetiva total (cumulativa).

(077) Produtividade Referência= 4.6

Units: Ci/Pessoa/Semana

A produtividade alcançada quando a experiência média dos trabalhadores é igual ao nível de referência.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos

(089) Tabela de Efeito da Produção Desejada e da Experiência Efetiva Total

(
 $[(0,0)-(62000,11760)],(0,0),(15786,4998),(16887,5460),(20137,5418),(20926,4956),(22700,4242),(22947,4830),(23064,5292),(23364,5208),(23442,4998),(23450,4662),(23733,5334),(31000,5880),(60000,9000),(62000,9500))$

Units: Dmnl

Tabela de efeito da produção desejada na experiência efetiva total.

(091) Tabela de Efeito de Produção Desejada e Funcionários da RF(

$[(0,0)-(62000,280)],(0,0),(15786,119),(16887,130),(20137,129),(20926,118),(22700,101),(22947,115),(23064,126),(23364,124),(23442,119),(23450,111),(23733,127),(31000,140),(60000,190),(62000,200))$

Units: Dmnl

Tabela de efeito da produção desejada nos funcionários da radiofarmácia.

(097) Taxa de Contratação=

Vagas/Média de Tempo para Preencher as Vagas

Units: Pessoa/Ano

A contratação depende do número de vagas em aberto e do tempo médio necessário para preencher uma vaga.

(098) Taxa de Criação de Vagas=

$\text{MAX}(0, \text{Taxa de Criação de Vagas Desejadas})$

Units: Pessoa/Ano

A taxa na qual a empresa autoriza novas posições e começa o processo de recrutamento.

(099) Taxa de Criação de Vagas Desejadas=

$\text{Taxa Desejada de Contratação} + \text{Ajuste das Vagas}$

Units: Pessoa/Ano

A empresa procura criar vagas suficientes para gerar a taxa de contratação desejada, ajustada para alinhar o estoque de vagas com o estoque desejado.

(100) Taxa de Decaimento da Experiência=

$\text{Funcionários da Radiofarmácia} * \text{Experiência Média} * \text{Fração da Taxa de Decaimento da Experiência}$

Units: Semana*Pessoa/Ano

A experiência decai devido a mudanças nos equipamentos e produtos e no esquecimento das pessoas.

(102) Taxa de Demissão=

$\text{Funcionários da Radiofarmácia} / \text{Duração Média do Emprego}$

Units: Pessoa/Ano

A taxa na qual os funcionários deixam voluntariamente a empresa. Determinado pela duração média do emprego.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos

(108) Taxa de Fechamento de Vagas=

Taxa de Contratação

Units: Pessoa/Ano

A contratação de um novo funcionário preenche uma vaga.

(115) Taxa Desejada de Contratação=

Ajuste dos Funcionários da RF+Taxa Esperada de Demissão

Units: Pessoa/Ano

A empresa procura contratar pessoas suficientes para substituir o desgaste esperado e ajustar a quantidade de funcionários ao nível desejado.

((121) Taxa Esperada de Demissão=

Taxa de Demissão

Units: Pessoa/Ano

Nesse modelo, o desgaste esperado é definido como a taxa de desistência voluntária real.

(125) Tempo de Ajuste da Experiência Efetiva Total=

5

Units: Ano

Tempo necessário para o ajuste da experiência efetiva total

(127) Tempo de Ajuste da Vaga=

2

Units: Ano

O tempo médio durante o qual a empresa tenta ajustar o número real de vagas para o nível desejado.

(132) Tempo de Ajuste dos Funcionários da RF=

5

Units: Ano

O período durante o qual a empresa procura alinhar a força de trabalho com o nível desejado.

(134) Tempo Esperado para Preencher as Vagas=

Média de Tempo para Preencher as Vagas

Units: Ano

O tempo esperado necessário para preencher as vagas. Neste modelo foi utilizada hora real. Pode-se considerar também atrasos de informações para representar a coleta de informações, contratação e alteração de procedimentos.

(148) Vagas= INTEG (

Taxa de Criação de Vagas-Taxa de Fechamento de Vagas,
Vagas Desejadas)

Units: Pessoa

O número de posições em aberto que a empresa procura preencher.

(Continua)

Tabela 27 – Equações do Módulo M03 - Recursos Humanos - continuação

M03 – Recursos Humanos	
(142) Vagas= INTEG (	
Taxa de Criação de Vagas-Taxa de Fechamento de Vagas,	
Vagas Desejadas)	
Units: Pessoa	
O número de posições em aberto que a empresa procura	
preencher.	
(143) Vagas Desejadas=	
MAX(0,Tempo Esperado para Preencher as Vagas*Taxa Desejada de Contratação	
)	
Units: Pessoa	
O número de vagas necessárias para gerar a taxa de	
contratação desejada, dado o tempo esperado necessário para	
preencher uma vaga.	
Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.	

Módulo M04 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura)

Figura 121 – Capacidade de produção de radiofármacos (infraestrutura)

Fonte: autora da tese.

Tabela 28 – Equações do Módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos

M04 – Capacidade de produção de radiofármacos

(004) Ajuste da Capacidade=
(Capacidade Desejada - Capacidade)/Tempo de Ajuste de Capacidade
Units: Unidade de Capacidade/Ano
Os produtores procuram diminuir a diferença entre a capacidade desejada e a real ao longo do tempo de ajuste da capacidade.

(005) Ajuste da Capacidade Encomendada=
(Capacidade Encomendada Desejada-Capacidade Encomendada)/Tempo de
Ajuste da Capacidade Encomendada
Units: Unidade de Capacidade/Ano
A capacidade encomendada é ajustada em relação à sua meta ao
longo do tempo de ajuste da linha de suprimento.

(013) Atraso de Aquisição Esperado=
Atraso na Aquisição de Capacidade
Units: Ano
O atraso de aquisição esperado para nova capacidade. Aqui
assumido como igual ao atraso real.

(Continua)

Tabela 28 – Equações do Módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos - continuação

M04 – Capacidade de produção de radiofármacos

(014) Atraso na Aquisição de Capacidade=

4

Units: Ano

O tempo médio necessário para adquirir nova capacidade.

(017) Capacidade= INTEG (

Taxa de Aquisição-Taxa de Descarte,

((Demanda da Indústria de Referência*(Utilização de Capacidade Indicada
*0+1))/Produtividade da Capacidade))

Units: Unidade de Capacidade

A Capacidade acumula aquisições menos devoluções.

Inicializado para o nível de equilíbrio inicial.

(018) Capacidade de Produção=

(Capacidade*Produtividade da Capacidade)

Units: Ci/Ano

A capacidade de produção é determinada pela capacidade total
em serviço e sua produtividade.

(019) Capacidade Desejada=

Capacidade*(1+Sensibilidade do Investimento para Atender à Demanda*((Efeito da
Produção Desejada na Capacidade Desejada
)-1))

Units: Unidade de Capacidade

A capacidade desejada é baseada na capacidade atual, ajustada
para cima ou para baixo de acordo com a demanda esperada.

(020) Capacidade Encomendada= INTEG (

Taxa de Pedidos-Taxa de Aquisição,

Taxa de Descarte*Atraso na Aquisição de Capacidade)

Units: Unidade de Capacidade

A linha de fornecimento de capacidade encomendada, inclui
pedidos e unidades em construção.

(021) Capacidade Encomendada Desejada=

Taxa de Aquisição Desejada*Atraso de Aquisição Esperado

Units: Unidade de Capacidade

É a capacidade necessária, dada a taxa de aquisição desejada
e o atraso esperado na aquisição de capacidade.

(030) Demanda da Indústria de Referência=

31000

Units: Ci/Ano

Demanda da indústria de referência.

(Continua)

Tabela 28 – Equações do Módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos - continuação

M04 – Capacidade de produção de radiofármacos

(035) Efeito da Produção Desejada na Capacidade Desejada=

Tabela de Efeito da Capacidade Desejada (Demanda IPEN)

Units: Dmnl

A capacidade desejada é ajustada acima ou abaixo da capacidade atual em resposta à demanda esperada.

(065) Pedidos Indicados=

Ajuste da Capacidade Encomendada+Taxa de Aquisição Desejada

Units: Unidade de Capacidade/Ano

Esses pedidos se referem à soma da taxa de aquisição desejada e ao ajuste da linha de suprimento, que mantém a linha de capacidade de fornecimento em ordem, alinhada com o nível necessário para gerar a taxa de aquisição desejada.

(075) Produtividade da Capacidade=

1

Units: Ci/Ano/Unidade de Capacidade

A produtividade da capacidade é assumida exógena e constante.

Uma unidade de capacidade é definida como a capacidade necessária para gerar uma unidade de produção por ano (em utilização normal), portanto produtividade = 1.

(087) Sensibilidade do Investimento para Atender à Demanda=

1

Units: Dmnl

A sensibilidade da capacidade desejada à demanda esperada.

(088) Tabela de Efeito da Capacidade Desejada(

[(0,0.9)-(62000,2)],(0,1),(15000,1),(17000,1),(19000,1),(21000,1),(23000,1),(25000,1),(27000,1),(29000,1),(30000,1),(32000,1.367),(46000,1.23),(62000,2))

Units: Dmnl

O ajuste da capacidade desejada acima ou abaixo do nível atual depende dessa função da demanda esperada por novos investimentos.

(094) Taxa de Aquisição=

DELAY3(Taxa de Pedidos,Atraso na Aquisição de Capacidade)

Units: Unidade de Capacidade/Ano

Um atraso na aquisição da capacidade de terceira ordem é assumido para o processo de encomenda e construção.

(095) Taxa de Aquisição Desejada=

MAX(0, Taxa de Descarte Esperada + Ajuste da Capacidade)

Units: Unidade de Capacidade/Ano

A taxa na qual a nova capacidade deve ser adquirida, dada a taxa esperada de descarte e o ajuste para alinhar a capacidade com a capacidade desejada.

(Continua)

Tabela 28 – Equações do Módulo M04 - Capacidade de produção de radiofármacos - continuação

M04 – Capacidade de produção de radiofármacos

(103) Taxa de Descarte=

Capacidade/Vida Média da Capacidade

Units: Unidade de Capacidade/Ano

A vida média da capacidade determina a taxa na qual ela se deteriora e é descartada.

(104) Taxa de Descarte Esperada=

Taxa de Descarte

Units: Unidade de Capacidade/Ano

A taxa de descarte esperada é assumida como igual à taxa de descarte real.

(111) Taxa de Pedidos=

MAX(0, Pedidos Indicados)

Units: Unidade de Capacidade/Ano

Os pedidos não devem ser negativos (não são permitidos cancelamentos de pedidos).

(124) Tempo de Ajuste da Capacidade Encomendada=

1

Units: Ano

O período durante o qual a capacidade sob encomenda ou em construção é ajustada à sua meta.

(128) Tempo de Ajuste de Capacidade=

3

Units: Ano

O tempo médio durante o qual os produtores procuram diminuir a diferença entre a capacidade desejada e a real.

(149) Vida Média da Capacidade=

20

Units: Ano

Vida média da capacidade

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

Módulo M05 – Importação de radionuclídeos

Figura 122 – Importação de radionuclídeo

Fonte: autora da tese.

Tabela 29 – Equações do Módulo M05 - Importação de radionuclídeos

M05 – Importação de radionuclídeos

(010) Ajuste de Radionuclídeos=

$(\text{Radionuclídeo Desejado} - \text{Radionuclídeos}) / \text{Tempo de Ajuste de Radionuclídeo}$

Units: Ci/Ano

A taxa de entrega de radionuclídeo desejada é ajustada proporcionalmente ao intervalo entre o radionuclídeo desejado e o real. O tempo de ajuste do radionuclídeo representa o tempo durante o qual a empresa procura eliminar déficits ou superávits no estoque de materiais.

(023) Cobertura de Radionuclídeos Desejada=

$\text{Cobertura Mínima de Radionuclídeos} + \text{Cobertura de Segurança de Radionuclídeos}$

Units: Ano

A cobertura desejada de radionuclídeos é a soma da cobertura mínima necessária e da cobertura de segurança de radionuclídeos.

(Continua)

Tabela 29 – Equações do Módulo M05 - Importação de radionuclídeos - continuação

M05 – Importação de radionuclídeos

(025) Cobertura de Segurança de Radionuclídeos=
0.98

Units: Ano

A cobertura do estoque de segurança de radionuclídeos é o número de anos da taxa de uso de material desejada que a empresa gostaria de manter além da cobertura mínima de radionuclídeos. O estoque de segurança oferece uma proteção contra a possibilidade de que variações imprevistas nos planos de produção façam com que a produção caia abaixo da taxa desejada.

(027) Cobertura Mínima de Radionuclídeos=
0.98

Units: Ano

O tempo mínimo necessário para preparar e utilizar o radionuclídeo.

(047) Fração de Uso de Radionuclídeos=

Tabela para Uso dos Radionuclídeos(Taxa Máxima de Uso de Radionuclídeos
/(MAX(Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo,1)))

Units: Dmnl

A fração da taxa de uso desejada de radionuclídeos que a empresa pode alcançar é determinada pela razão entre a taxa máxima de uso de radionuclídeos e a taxa de uso desejada. A taxa máxima é a taxa permitida pelo radionuclídeo atual. A baixa disponibilidade reduz o uso abaixo das taxas planejadas.

(062) MR Importação = WITH LOOKUP (

Time,

((2008,10000)-(2018,40000)),(2008,20926), (2009,17947),(2010,16908),(2011,22973),(2012,24443),(2013,27485),(2014,26273),(2015,26468),(2016,25803),
(2017,25803), (2018,25803)))

Units: Ci/Ano

Modo de Referência da Importação de Radionuclídeo.

(074) Produção Factível de Radiofármacos=

(Taxa de Uso dos Radionuclídeos)/Uso de Radionuclídeo por Unidade

Units: Ci/Ano

A taxa viável de produção a partir de radionuclídeo é o número de unidades que podem ser iniciadas com base na taxa atual de uso de radionuclídeo dividida pelo número de unidades de radionuclídeo usadas em cada unidade de saída.

(082) Radionuclídeo Desejado=

(Cobertura de Radionuclídeos Desejada*(Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo
)

Units: Ci

O radionuclídeo desejado é determinado pela taxa de uso do radionuclídeo desejada e pela cobertura de radionuclídeo.

(Continua)

Tabela 29 – Equações do Módulo M05 - Importação de radionuclídeos - continuação

M05 – Importação de radionuclídeos

(083) Radionuclídeos= INTEG (

Taxa de Entrega de Radionuclídeos-Taxa de Uso dos Radionuclídeos,
Radionuclídeo Desejado)

Units: Ci

O estoque de matérias-primas, que neste caso é o radionuclídeo.

(093) Tabela para Uso dos Radionuclídeos(

[(0,0)-(3,1)],(0,0),(0.2,0.2),(0.4,0.4),(0.6,0.58),(0.8,0.73),(1,0.85),(1.2,0.93),(1.4,0.97),(1.6,0.99),(1.8,1),(2,1),(3,1))

Units: Dmnl

A capacidade de envio é limitada pela disponibilidade do Radionuclídeo. A medida que o nível de Radionuclídeo cai, a fração de pedidos de clientes que podem ser atendidos diminui.

(105) Taxa de Entrega de Radionuclídeos=

Taxa Desejada de Entrega de Radionuclídeo

Units: Ci/Ano

A taxa de entrega de radionuclídeos é a taxa na qual o fornecedor envia (nenhum atraso no transporte é considerado).

(113) Taxa de Uso dos Radionuclídeos=

(Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo)*Fração de Uso de Radionuclídeos

Units: Ci/Ano

A taxa de uso de radionuclídeos é a taxa de uso desejada multiplicada pela fração da taxa desejada alcançada. O uso fica abaixo do uso desejado quando a taxa de uso viável fica abaixo da taxa desejada, indicando que alguns radionuclídeos não estão disponíveis.

(116) Taxa Desejada de Entrega de Radionuclídeo=

(Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo)+Ajuste de Radionuclídeos

Units: Ci/Ano

A taxa desejada de entrega de radionuclídeo é a taxa de utilização de radionuclídeos desejada, ajustada por uma quantidade projetada para atingir o nível desejado.

(118) Taxa Desejada de Uso de Radionuclídeo=

(MAX(0, (Demanda IPEN*Uso de Radionuclídeo por Unidade)))

Units: Ci/Ano

A taxa na qual a empresa procura usar o radionuclídeo é determinada pela taxa inicial de produção desejada e pelo número de unidades de radionuclídeos usadas por unidade de produção. A taxa de uso desejada deve permanecer não-negativa.

(Continua)

Tabela 29 – Equações do Módulo M05 - Importação de radionuclídeos - continuação

M05 – Importação de radionuclídeos	
(123) Taxa Máxima de Uso de Radionuclídeos=	
(Radionuclídeos/Cobertura Mínima de Radionuclídeos)	
Units: Ci/Ano	
A taxa máxima de uso de radionuclídeos que a empresa pode alcançar, dada a cobertura atual de radionuclídeos e a cobertura mínima de radionuclídeos.	
(131) Tempo de Ajuste de Radionuclídeo=	
0.98	
Units: Ano	
O tempo durante o qual a empresa procura corrigir desequilíbrios no fornecimento de radionuclídeos.	
(138) Uso de Radionuclídeo por Unidade=	
1	
Units: Ci/Ci	
O número de radionuclídeos que o fornecedor usa por unidade de produção do fornecedor (unidade de matéria-prima / unidade de material produzida).	

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese.

Módulo M06 – Produção de radiofármacos

Figura 123 – Produção de radiofármacos

Fonte: autora da tese.

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos

M06 – Produção de radiofármacos

(008) Ajuste de Produção=
MAX(0,((Radiofármacos em Processo Desejado-Radiofármacos em
Processo)/Tempo de Ajuste de Produção
))
Units: Ci/Ano
O ajuste na taxa de produção a partir da adequação da
demanda.

(009) Ajuste de Radiofármacos=
MAX(0,((Radiofármacos Desejados - Radiofármacos) /Tempo de Ajuste de
Radiofármacos
))
Units: Ci/Ano
A taxa de produção desejada é ajustada acima ou abaixo da
previsão com base na posição de estoque da empresa. Quando
estoque desejado for maior que o estoque, a produção desejada
é aumentada (e vice-versa). As lacunas de estoque são
corrigidas ao longo do tempo.

(012) Ajuste por Sazonalidades = WITH LOOKUP (
Time,
[[(2008,-0.3)-(2035,0.3)],(2008,0),(2009,-0.5),(2010,-0.4),(2011,-0.08),
(2012,0),(2013,0),(2014,0),(2015,0),(2016,0),(2017,0) ,(2018,0),(2035,0)])
Units: Dmnl
Ajustes da produção decorrentes das sazonalidades que impactam
o processo produtivo.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(022) Cobertura de Radiofármacos=

Radiofármacos/MAX(Taxa de Envio,1)

Units: Ano

A cobertura de radiofármacos é dada pela proporção entre os radiofármacos prontos dividido pela taxa de envio.

(024) Cobertura de Segurança=

0.31

Units: Ano

A cobertura do estoque de segurança é o número de semanas da taxa de pedidos esperada que a empresa gostaria de manter no estoque além do tempo normal de processamento de pedidos. O estoque de segurança oferece um amortecedor contra a possibilidade de que variações imprevistas da demanda façam com que as remessas caiam abaixo dos pedidos.

(026) Cobertura Desejada=

(Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos+Cobertura de Segurança)*0+1

Units: Ano

A cobertura de estoque desejada é o número de dias da previsão de demanda que a empresa procura manter no estoque. Essa cobertura de inventário é necessária para manter a confiabilidade da entrega, protegendo a empresa contra variações imprevistas na demanda ou produção. Consiste no tempo normal de processamento de pedidos mais um termo adicional que representa a cobertura desejada para manter os estoques de segurança.

(059) MR Envio = WITH LOOKUP (

Time,

((2008,10000)-(2018,40000)],(2008,20926),(2009,15786),(2010,16887),(2011,20137),(2012,21733),(2013,23064),(2014,23364),(2015,23442),(2016,22947),(2017,23450),(2018,23608)))

Units: Ci/Ano

Modo de referência dos envios de radiofármacos.

(073) Produção Desejada=

MAX(0,Taxa de Demanda Esperada)

Units: Ci/Ano

Produção desejada é a previsão de demanda (taxa de pedidos esperados) ajustada para alinhar a posição do estoque com o nível de estoque desejado.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(078) Radiofármacos= INTEG (

Taxa de Produção-Taxa de Envio,
Radiofármacos Desejados)

Units: Ci

O nível de radiofármacos prontos na fábrica, aumentado pela taxa de produção e diminuído pelos envios.

(079) Radiofármacos Desejados=

(Taxa de Demanda Esperada*Cobertura Desejada)

Units: Ci

O nível desejado procurado pela empresa. A experiência sugere que, para manter o atendimento ao cliente, fornecendo entregas completas e confiáveis, a empresa deve manter uma certa cobertura, estimada pela previsão de demanda.

(080) Radiofármacos em Processo= INTEG (

Taxa de Início de Produção-Taxa de Produção,
Radiofármacos em Processo Desejado)

Units: Ci

A produção de radiofármacos aumentou pela taxa de início de produção e diminuiu pela taxa de produção efetiva.

(081) Radiofármacos em Processo Desejado=

Produção Desejada*Tempo do Ciclo de Produção

Units: Ci

Os radiofármacos em processo desejado. Proporcional ao tempo do ciclo de produção e à taxa de produção desejada.

(086) Semanas Trabalhadas no Ano=

50

Units: Semana/Ano

Média de semanas trabalhadas por ano.

(090) Tabela de Efeito da Utilização da Capacidade(

[(0,0.001)-(62000,2)],(0,0.001),(5000,0.16),(10000,0.32),(15000,0.48),(20000,0.65),(23000,0.74),(25000,0.81),(27000,0.87),(29000,0.93),(31000,1),(62000,1))

Units: Dmnl

Tabela de Efeito da Utilização da Capacidade. Com base na demanda esperada, associa-se com a capacidade necessária.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(092) Tabela para Atendimento de Pedidos(

[(0,0)-(3,1)],(0,0),(0.2,0.2),(0.415902,0.434211),(0.587156,0.622807),(0.733945,0.789474),(0.95,1),(1,1),(1.2,1),(1.4,1),(1.6,1),(1.8,1),(2.1,1),(3,1))

Units: Dmnl

A capacidade de envio é limitada pela disponibilidade da produção. À medida que o nível de produção diminui, a fração de pedidos de clientes que podem ser atendidos diminui. Quando a produção é zero, as remessas cessam. Os pedidos não preenchidos dos clientes são perdidos.

(096) Taxa de Atendimento de Pedidos=

Tabela para Atendimento de Pedidos (Taxa Máxima de Envio/(MAX(Taxa de Envio Desejada,1)))

Units: Dmnl

A fração de pedidos de clientes atendidos é determinada pela razão entre a taxa normal de envio e a taxa máxima. A taxa normal é a taxa que a produção atual permite em circunstâncias normais. Baixa produção reduz as remessas abaixo dos pedidos dos clientes. Os pedidos não preenchidos dos clientes são perdidos.

(101) Taxa de Demanda Esperada= INTEG (

Variação da Demanda Esperada,
Demanda IPEN)

Units: Ci/Ano

A previsão de demanda é formada por expectativas adaptativas usando suavização exponencial, uma técnica comum de previsão. A previsão inicial é igual à taxa inicial de pedidos dos clientes.

(106) Taxa de Envio=

(Taxa de Atendimento de Pedidos*Radiofármacos) +(Ajuste por Sazonalidades *Taxa de Envio Desejada) +Ajuste de Radiofármacos

Units: Ci/Ano

A taxa de envio desejada multiplicada pela fração de pedidos atendidos. Os envios de radiofármacos, ficam abaixo dos envios desejados quando a taxa de envio viável fica abaixo da taxa desejada, indicando que alguns produtos não estão disponíveis. (Taxa de Envio Desejada*Taxa de Atendimento de Pedidos)

(107) Taxa de Envio Desejada=

Demanda IPEN

Units: Ci/Ano

A taxa de envio desejada é igual à taxa de pedidos do cliente. Nesse modelo, não há pedidos pendentes: pedidos não atendidos são perdidos, pois os clientes buscam fontes alternativas de suprimento.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(109) Taxa de Início de Produção=

$(\text{MAX}(0, \text{MIN}(\text{MIN}((\text{Funcionários da Radiofarmácia} * \text{Semanas Trabalhadas no Ano} * \text{Produtividade da Radiofarmácia}), (\text{MAX}(0, \text{Taxa Desejada de Início de Produção}))), \text{MIN}((\text{Utilização da Capacidade} * \text{Capacidade de Produção}), (\text{MAX}(0, \text{Produção Factivel de Radiofármacos}))))))$

Units: Ci/Ano

A taxa de início de produção está atrelada ao fator mais restritivo, podendo ser a mão de obra, ou seja, a quantidade de funcionários da radiofarmácia, a capacidade, ou seja, a infraestrutura de produção ou a disponibilidade de matéria prima, ou seja, a disponibilidade de radionuclídeos.

(112) Taxa de Produção=

$(\text{Taxa de Início de Produção} / \text{Tempo do Ciclo de Produção})$

Units: Ci/Ano

Taxa de produção. É a variável de entrada para radiofármacos.

(117) Taxa Desejada de Início de Produção=

$(\text{MAX}(0, (\text{Produção Desejada} + (\text{Ajuste de Produção} * 0))))$

Units: Ci/Ano

A taxa de produção desejada é igual à taxa de produção desejada ajustada pelo ajuste para produção.

(122) Taxa Máxima de Envio=

$(\text{Radiofármacos} / \text{Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos})$

Units: Ci/Ano

A taxa máxima de envio que a empresa pode alcançar, considerando seus atuais produtos radiofarmacêuticos prontos e o tempo mínimo de processamento de pedidos.

(126) Tempo de Ajuste da Utilização=

0.98

Units: Ano

O tempo médio entre uma mudança na demanda esperada na utilização da capacidade, incluindo o tempo necessário para decidir que uma mudança na demanda será durável o suficiente para justificar mudanças na utilização da capacidade e implementá-la.

(129) Tempo de Ajuste de Produção=

0.85

Units: Ano

O tempo necessário para ajustar a produção para o nível desejado.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(130) Tempo de Ajuste de Radiofármacos=

0.98

Units: Ano

Tempo para ajuste radiofármacos é o período durante o qual a empresa procura equilibrar o estoque com o nível desejado.

(133) Tempo do Ciclo de Produção=

0.88

Units: Ano

O atraso médio entre o início e a conclusão da produção.

(135) Tempo Mínimo de Processamento de Pedidos=

0.65

Units: Ano

O tempo mínimo necessário para processar e enviar um pedido.

(136) Tempo para Mudar a Taxa Média de Pedidos=

1

Units: Ano

A previsão de demanda se ajusta aos pedidos reais dos clientes nesse período.

(139) Utilização da Capacidade=

SMOOTH(Utilização da Capacidade Desejada, Tempo de Ajuste da Utilização)

Units: Dmnl

A utilização se ajusta com um atraso ao nível indicado (o nível indicado pela demanda esperada). O atraso inclui atrasos no reconhecimento de alterações na operação, o tempo necessário para decidir que a saída deve ser alterada e o tempo necessário para implementar quaisquer alterações.

(140) Utilização da Capacidade Desejada=

Utilização de Capacidade Indicada

Units: Dmnl

Utilização da Capacidade Desejada.

(141) Utilização de Capacidade Indicada=

Tabela de Efeito da Utilização da Capacidade (Taxa de Demanda Esperada)

Units: Dmnl

Utilização de Capacidade Indicada.

(Continua)

Tabela 30 – Equações do Módulo M06 - Produção de radiofármacos - continuação

M06 – Produção de radiofármacos

(144) Variação da Demanda Esperada=
(Demanda IPEN-Taxa de Demanda Esperada)/
Tempo para Mudar a Taxa Média de Pedidos

Units: (Ci/Ano) /Ano

A previsão de demanda se ajusta à taxa real do pedido durante um período determinado pelo tempo para alterar a taxa média do pedido. A previsão de demanda é formada por suavização exponencial de primeira ordem, uma técnica de previsão amplamente usada.

Fonte: VENTANA SYSTEMS INC.,2019; autora da tese

APÊNDICE E – Resultados Analíticos

Tabela 31 – Caso Base – Resultados Anuais

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2008	20.926	118	31.000	20.926	0%	100%
2009	16.954	118	31.000	17.487	3%	103%
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2011	20.914	120	31.000	24.088	15%	115%
2012	23.249	122	31.000	21.685	7%	93%
2013	23.897	123	31.000	22.872	4%	96%
2014	24.086	123	31.000	23.647	2%	98%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2016	23.882	125	31.000	26.831	12%	112%
2017	24.207	125	31.000	27.062	12%	112%
2018	24.500	126	31.000	27.175	11%	111%
2019	24.689	126	31.000	27.341	11%	111%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2021	24.716	127	31.000	27.452	11%	111%
2022	25.793	127	31.000	27.510	7%	107%
2023	26.921	127	31.000	27.653	3%	103%
2024	29.341	128	31.000	28.568	3%	97%
2025	30.639	129	31.000	29.538	4%	96%
2026	31.998	130	31.000	30.668	4%	96%
2027	34.917	132	31.000	33.324	5%	95%
2028	36.484	134	31.809	34.500	5%	95%
2029	38.126	136	34.763	35.975	6%	94%
2030	41.654	140	41.569	41.610	0%	100%
2031	43.549	142	43.752	43.882	1%	101%
2032	45.538	144	45.641	45.966	1%	101%
2033	49.813	150	50.621	50.274	1%	101%
2034	52.111	153	53.451	52.573	1%	101%
2035	54.523	156	56.028	54.985	1%	101%

Fonte: autora da tese.

Tabela 32 – Cenário 2 – Resultados Anuais

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2008	20.926	118	31.000	20.926	0%	100%
2009	16.954	118	31.000	17.487	3%	103%
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2011	20.914	120	31.000	24.088	15%	115%
2012	23.249	122	31.000	21.685	7%	93%
2013	23.897	123	31.000	22.872	4%	96%
2014	24.086	123	31.000	23.647	2%	98%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2016	23.882	125	31.000	26.831	12%	112%
2017	24.207	125	31.000	27.062	12%	112%
2018	24.500	126	31.000	27.175	11%	111%
2019	24.689	126	31.000	27.341	11%	111%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2021	24.716	127	31.000	27.452	11%	111%
2022	25.801	127	31.000	27.510	7%	107%
2023	26.950	127	31.000	27.653	3%	103%
2024	29.456	128	31.000	28.571	3%	97%
2025	30.823	129	31.000	29.553	4%	96%
2026	32.273	130	31.000	30.707	5%	95%
2027	35.445	132	31.000	33.477	6%	94%
2028	37.179	134	32.042	34.918	6%	94%
2029	39.022	136	35.102	36.632	6%	94%
2030	43.063	140	41.720	41.988	2%	98%
2031	45.279	143	43.804	44.878	1%	99%
2032	47.637	145	45.652	47.341	1%	99%
2033	52.823	151	50.473	52.395	1%	99%
2034	55.674	154	53.103	55.140	1%	99%
2035	58.714	158	56.377	58.060	1%	99%

Fonte: autora da tese.

Tabela 33 – Cenário 3 – Resultados Anuais

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2008	20.926	118	31.000	20.926	0%	100%
2009	16.954	118	31.000	17.487	3%	103%
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2011	20.914	120	31.000	24.088	15%	115%
2012	23.249	122	31.000	21.685	7%	93%
2013	23.897	123	31.000	22.872	4%	96%
2014	24.086	123	31.000	23.647	2%	98%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2016	23.882	125	31.000	26.831	12%	112%
2017	24.207	125	31.000	27.062	12%	112%
2018	24.500	126	31.000	27.175	11%	111%
2019	24.689	126	31.000	27.341	11%	111%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2021	24.716	127	31.000	27.452	11%	111%
2022	25.791	127	31.000	27.510	7%	107%
2023	26.913	127	31.000	27.653	3%	103%
2024	29.309	128	31.000	28.567	3%	97%
2025	30.587	129	31.000	29.533	3%	97%
2026	31.922	130	31.000	30.657	4%	96%
2027	34.770	132	31.000	33.281	4%	96%
2028	36.290	134	31.743	34.480	5%	95%
2029	37.877	136	34.566	35.794	5%	95%
2030	41.266	140	41.379	41.390	0%	100%
2031	43.074	142	43.627	43.578	1%	101%
2032	44.963	144	45.545	45.579	1%	101%
2033	48.996	149	50.523	49.691	1%	101%
2034	51.148	152	53.389	51.872	1%	101%
2035	53.396	155	56.037	54.149	1%	101%

Fonte: autora da tese.

Tabela 34 – Cenário 4 – Resultados Anuais

Ano	Demanda (Ci)	Funcionários (Pessoas)	Capacidade (UC)	Produção (Ci)	GAP - Demanda e Produção (%)*	Atendimento da Demanda (%)
2008	20.926	118	31.000	20.926	0%	100%
2009	16.954	118	31.000	17.487	3%	103%
2010	18.621	118	31.000	20.492	10%	110%
2011	20.914	120	31.000	24.088	15%	115%
2012	23.249	122	31.000	21.685	7%	93%
2013	23.897	123	31.000	22.872	4%	96%
2014	24.086	123	31.000	23.647	2%	98%
2015	23.875	124	31.000	26.033	9%	109%
2016	23.882	125	31.000	26.831	12%	112%
2017	24.207	125	31.000	27.062	12%	112%
2018	24.500	126	31.000	27.175	11%	111%
2019	24.689	126	31.000	27.341	11%	111%
2020	24.680	127	31.000	27.526	12%	112%
2021	24.716	127	31.000	27.452	11%	111%
2022	25.816	127	31.000	27.510	7%	107%
2023	26.994	127	31.000	27.653	2%	102%
2024	29.526	128	31.000	28.578	3%	97%
2025	30.887	129	31.000	29.579	4%	96%
2026	32.316	130	31.000	30.753	5%	95%
2027	35.390	133	31.000	33.553	5%	95%
2028	37.044	134	32.123	34.879	6%	94%
2029	38.781	136	35.222	36.516	6%	94%
2030	42.523	140	41.806	42.164	1%	99%
2031	44.537	143	43.889	44.638	0%	100%
2032	46.653	145	45.773	46.864	0%	100%
2033	51.217	151	50.730	51.447	0%	100%
2034	53.675	154	53.447	53.897	0%	100%
2035	56.260	157	56.258	56.471	0%	100%

Fonte: autora da tese.

ANEXO 1 – Conceitos básicos de radioatividade

Todas as coisas existentes na natureza são constituídas de átomos ou suas combinações. O átomo é a menor estrutura da matéria. Ele é constituído de um núcleo onde fica concentrada a massa e partículas que giram ao seu redor denominadas elétrons (TUBIS; WOLF, 1976).

O núcleo do átomo é formado basicamente por partículas de carga positiva chamadas prótons e partículas do mesmo tamanho, mas sem carga, denominadas nêutrons. O número de prótons (ou número atômico) identifica um elemento químico comandando seu comportamento em relação aos outros elementos. Na Figura 124, é apresentada a estrutura do átomo (TUBIS; WOLF, 1976).

Figura 124 – Estrutura do Átomo

Fonte: TUBIS ; WOLF, 1976; autora da tese.

O arranjo das partículas no núcleo do átomo distingue as diferentes espécies chamadas de nuclídeos. Os nuclídeos são agrupados, tendo em vista seus números de massa (A), números atômicos (Z) e o número de nêutrons (N). Na Tabela 35, são apresentados os tipos de nuclídeos (TUBIS; WOLF, 1976).

Tabela 35 – Tipos de Nuclídeos

Denominação	Característica	Exemplos	Observação
ISÓTOPOS	Mesmo número atômico (Z)	^{15}O , ^{16}O , ^{17}O	Z=8
ISÓTONOS	Mesmo número de nêutrons (N) e diferente número de massa (A)	$^{59/26}\text{Fe}$, $^{62/69}\text{Cu}$	N=33
ISÓBAROS	Mesmo número de massa (A) e diferente (Z) e (N)	$^{67/29}\text{Cu}$, $^{67/31}\text{Ga}$	A=67
ISÓMEROS	Mesmo Z e N e diferentes estados de energia e spins	^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$	A=99

Fonte: TUBIS; WOLF, 1976; autora da tese.

Os prótons têm a tendência de se repelirem, porque têm a mesma carga (positiva). Como eles estão juntos no núcleo, comprova-se a existência de uma energia nos núcleos dos átomos com mais de uma partícula para manter essa estrutura unida. A energia que mantém os prótons e nêutrons juntos no núcleo é a Energia Nuclear, isto é, a energia de ligação dos nucleons (partículas do núcleo).

Radioisótopo ou Radionuclídeo ou Isótopo Radioativo caracteriza-se por apresentar um núcleo atômico instável, ou seja, o número de prótons é diferente do número de nêutrons. Este núcleo instável, busca a estabilidade por meio de um processo chamado decaimento radioativo (SAHA, 2004).

Decaimento Radioativo é o processo de desintegração do núcleo de um átomo (e a consequente transformação do isótopo em outro), por meio de emissão de energia em forma de radiação (SAHA, 2004).

O núcleo instável (radionuclídeo), transforma-se espontaneamente em outro mais estável emitindo partículas (α , β^+ , β^- , *elétrons Auger*) e/ou radiação eletromagnética (raios γ ou X). Esse fenômeno denomina-se Radioatividade, e a sua unidade de medida designa-se por Atividade, que é o número de desintegrações por segundo (d.p.s., Ci ou Bq) (OLIVEIRA et al., 2006).

Núcleos atômicos instáveis, geralmente com elevada massa atômica, emitem partículas alfa (α), que é constituída por dois prótons e dois nêutrons. Esta é a forma “mais rápida” de procurar estabilidade, pois cada partícula alfa tem massa igual a 4, sendo assim, a cada partícula alfa emitida por um núcleo instável, sua massa diminui de 4 unidades (OLIVEIRA, 2010).

As partículas alfa são muito pesadas, geralmente muito energéticas e, no ar, atravessam apenas alguns centímetros. Ocorre principalmente em núclídeos com $Z > 82$, e o seu decaimento pode resultar em núclídeo-filho em estado excitado ou estável (OLIVEIRA, 2010).

Outra forma de um núcleo atômico se estabilizar é quando existe um número bem maior de nêutrons do que de prótons. Nesse caso, poderá ocorrer a transformação de um nêutron em um próton. Para essa transformação ocorrer e a quantidade de prótons aumentar em relação à de nêutrons, é necessário que ocorra a liberação de uma partícula carregada negativamente, também conhecida como partícula beta menos (β^-) ou negatron (OLIVEIRA, 2010).

As partículas β^- são leves, possuem carga negativa, velocidade próxima da luz, no ar, atravessam apenas alguns centímetros e nos tecidos, alguns milímetros. O surgimento dessas partículas ocorre principalmente em núclídeos onde a relação N/Z é muito grande (OLIVEIRA, 2010).

Por outro lado, quando o número de nêutrons for insuficiente para estabilizar a quantidade de prótons presentes no núcleo atômico, poderá ocorrer a transformação de um próton em um nêutron. Para que essa transformação aconteça, será necessário ocorrer a liberação de uma partícula carregada positivamente, conhecida como partícula beta mais (β^+) ou pósitron (OLIVEIRA, 2010).

As partículas β^+ são leves, possuem carga positiva, velocidade próxima da luz, no ar atravessam apenas alguns centímetros e nos tecidos, alguns milímetros. Ocorrem principalmente em núclídeos onde a relação N/Z é muito pequena (OLIVEIRA, 2010).

A radiação gama (γ) é emitida por um núcleo atômico, quando este emite outros tipos de radiação, seja ela alfa ou beta. A liberação da radiação gama é uma forma encontrada pelo núcleo para se estabilizar quando ocorre a liberação de alguma partícula nuclear, pois com a emissão de partícula ainda resta energia em excesso no núcleo atômico, que deve ser liberada. A forma encontrada pelo núcleo para liberar essa energia é por meio da radiação gama, que é uma forma de energia eletromagnética (OLIVEIRA, 2010).

A radiação gama tem a velocidade da luz e é altamente penetrante, ou seja, como seu poder de penetração é altamente elevado, pode atravessar o corpo humano com grande facilidade, pois é altamente energética, não possui massa nem

carga elétrica e, por este motivo, não sofre interferência elétrica como as radiações alfa e beta (OLIVEIRA, 2010).

Quando o núcleo atômico emite radiações alfa ou beta, ou seja, quando ele emite partículas carregadas positiva ou negativamente, normalmente vem acompanhado da liberação (emissão) de raios gama, que pode ser parcialmente substituída por ejeção de elétrons, conhecida como conversão eletrônica. Esse fenômeno (conversão eletrônica interna), assim como o efeito da captura eletrônica, causa a emissão secundária de raios X, ocasionada por uma reorganização eletrônica do átomo, o qual pode ser parcialmente substituída por emissão de *elétrons Auger* (OLIVEIRA, 2010).

A Captura Eletrônica (CE) é um tipo de emissão beta. Neste processo, um elétron de um átomo, normalmente da camada mais interna K, se combina com um próton do núcleo, formando um nêutron ou neutrino. O produto da desintegração é criado normalmente no estado excitado, originando a emissão de raio X. Como o próton é essencialmente mudado para um nêutron, o número de nêutrons aumenta de 1, o número de prótons diminui de 1, permanecendo inalterada a massa atômica. Como nesse processo o número de prótons diminui, ocorre a formação de um novo elemento químico de número atômico menor (OLIVEIRA, 2010).

A Transição Isomérica (TI) é a transição radioativa de um isômero nuclear para outro de menor energia. É parte do processo de decaimento de certos nuclídeos radioativos. Alguns nuclídeos demoram a ser desexcitados, portanto eles passam relativamente muito tempo para liberar o fóton gama. Isto ocorre, por exemplo, com o ^{99m}Tc e com o ^{60m}Co , que permanecem em estado excitado por longo tempo. Particularmente, o ^{99m}Tc decai ao estado fundamental após um tempo médio de 8,7 horas ($T_{1/2} = 6,02$ horas). Na nomenclatura dos elementos de TI, o “m” indica que um elemento é metaestável. Esses elementos são chamados de gama emissores puros (OLIVEIRA, 2010).

A CE e a TI são importantes para a MN, pois permitem reduzir a dose radiológica ao paciente por não emitirem radiações particuladas, as quais são potencialmente mais prejudiciais à saúde (OLIVEIRA, 2010).

O poder de penetração e o alcance de cada tipo de radiação variam de acordo com a natureza da radiação e com a sua energia associada. Na Tabela 36,

são apresentadas as principais propriedades dos tipos de radiação (OLIVEIRA, 2010).

Tabela 36 – Resumo das principais propriedades dos tipos de radiação

RADIAÇÃO	CARGA	ENERGIA	ALCANCE		IONIZAÇÃO ESPECÍFICA
			AR	ÁGUA	
Alfa	2	3-9 MeV	2-8 cm	20-40 u	2500
Beta-	-1	0-3 MeV	0-10 m	0-1 mm	100
Beta+	1	0-3 MeV	0-10 m	0-1 mm	100
Nêutron	0	0-10 MeV	0-100 m	0-1 m	0,1
Raios X	Desprovidos	eV-300 KeV	mm - 10 m	u-cm	10
Raios Gama	Desprovidos	10 KeV-10 MeV	cm - 100 m	mm-10 m	

Fonte: OLIVEIRA, 2010; autora da tese.

As radiações podem ser ionizantes ou não ionizantes. A ionização acontece quando a energia da radiação incidente sobre um material é suficiente para arrancar elétrons dos seus átomos. A radiação é dita não ionizante quando sua energia não é suficiente para arrancar elétrons dos átomos. Neste caso, pode ocorrer a excitação do átomo e elétrons são levados a camadas mais externas do átomo, sem serem ejetados (NOUAILHETAS, 2017).

Embora a radiação gama e os raios X sejam as radiações mais penetrantes, seu poder de ionização é baixo em relação às partículas alfa e beta. A radiação com baixo poder de ionização causa menos danos biológicos. Esses danos potencializam-se com a ionização em meios aquosos (como é o caso do corpo humano), podendo originar a quebra de moléculas de água e a formação de radicais livres⁶⁶, que podem danificar o material biológico (OLIVEIRA et al., 2006).

Na Figura 125, uma comparação do poder de penetração das diferentes radiações ionizantes é demonstrada.

⁶⁶ Radical livre refere-se a átomo ou molécula altamente reativos, que contêm número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. O não emparelhamento de elétrons da última camada confere alta reatividade a esses átomos ou moléculas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Figura 125 – Poder de penetração das diferentes radiações

Fonte: CARDOSO, 2017; autora da tese.

Os seres vivos são constituídos, principalmente, por átomos de carbono (C), hidrogênio (H), oxigênio (O) e nitrogênio (N). Esses átomos, combinados entre si, constituem a base das moléculas biológicas. Como pode ser observada na Tabela 37, a água é a substância encontrada em maior quantidade na composição química de um ser vivo (NOUAILHETAS, 2017).

Tabela 37 – Composição aproximada do ser humano

Material	Peso Molecular	g/kg	Moléculas / kg	% de Moléculas	% em peso
H ₂ O	18	600	2×10^{25}	97,9	60
Proteínas	10^4	170	1×10^{21}	0,01	17
Gorduras	800	150	1×10^{23}	0,5	15
Osso Mineral	130	40	2×10^{23}	0,98	4
Sais	66	10	1×10^{23}	0,5	1
Glicogênio	10^6	20	1×10^{19}	0,0001	2
Carboidrato	180	10	3×10^{22}	0,015	1

Fonte: NOUAILHETAS, 2017.

O efeito das radiações ionizantes em um indivíduo depende basicamente da dose absorvida (alta/baixa), da taxa de exposição (crônica/aguda) e da forma da exposição (corpo inteiro/localizada). Qualquer dose absorvida, inclusive as doses provenientes de radiação natural, pode induzir câncer ou matar células. A questão é de probabilidade de dano, probabilidade de mutações precursoras de câncer e número de células mortas. Quanto maiores as taxas de dose e as doses absorvidas, maiores as probabilidades de dano, de mutações

precursoras de câncer e de morte celular. A unidade de dose absorvida é o Gray (Gy). A dose média de radiação natural absorvida pela população mundial é de $2,6 \text{ Gy} \times 10^{-3} \times \text{ano}^{-1}$, isto é, 2,6 mGy por ano (NOUAILHETAS, 2017).

ANEXO 2 – Radiofármacos para diagnóstico

Abaixo são apresentados os radiofármacos de perfusão usados em diagnóstico e suas aplicações (JURISSON *et al.*, 1993; DILWORTH; PARROTT, 1998; SAHA, 2010; RAKIAS; ZOLLE, 1996; ANDERSON; WELCH, 1999).

Radiofármacos de perfusão para diagnóstico clínico:

1) Agentes da tireoide

- ✓ Carcinoma da tireoide e hipertireoidismo.

^{99m}Tc -Pertecnetato de sódio

^{131}I -iodeto de sódio

^{123}I -iodeto de sódio

2) Agentes cerebrais

- ✓ Avaliação da função cerebral;
- ✓ Sequelas de trombose;
- ✓ Estudo do líquido cefalorraquidiano.

^{99m}Tc -HMPAO (Ceretec®)

^{99m}Tc -ECD (Neurolite®)

^{111}In -DTPA

3) Agentes cardíacos

- ✓ Avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual no enfarte do miocárdio.

^{99m}Tc -Sestamibe (Cardiolite®)

^{99m}Tc -Tetrofosmina (Myoview®)

^{99m}Tc -Q12 (TechneCard®)

^{99m}Tc -PYP (TechneScan PYP®)

^{201}Tl -cloreto de tálio

4) Agentes tumorais

- ✓ Tumores primários como doença de *Hodgkin*, linfomas, tumor dos pulmões e melanoma. Localização da doença inflamatória aguda e infecções.

^{67}Ga -citrato de gálio

- ✓ Tumores da cabeça e pescoço, tumor dos pulmões, linfoma, estudo do metabolismo do cérebro e coração.

^{18}F -FDG

5) Agentes hepatobiliares

- ✓ Avaliação da função hepática, dutos e vesícula biliar.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -lidofeina (TechneScan®)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenina (Choletec®)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -desofeina (Hepatolite®)

- ✓ Avaliação da função hepatobiliar.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -enxofre coloidal (TechneColl®)

6) Agentes renais

- ✓ Morfologia renal.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glico-heptonato (Glucoscan®, TechneScan Glucoheptonate®)

- ✓ Morfologia e função renal.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3

- ✓ Morfologia renal, avaliação do fluxo renal e taxa de filtração glomerular. Detecção de lesões cerebrais vasculares e neoplásicas.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

7) Agentes ósseos

- ✓ Detecção de zonas com osteogênese alterada e metástases de tumor pulmonar, mama e próstata.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (TechneScan MDP®, Osteolite®)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP (OsteoScan HDP®)

8) Agentes pulmonares

- ✓ Avaliação da circulação pulmonar. Avaliação do sistema circulatório.

^{99m}Tc -MAA (Pulmolite®, TechneScan MAA®, Macrotec®)

9) Agentes hematológicos

- ✓ Avaliação do fluxo sanguíneo, estudo do funcionamento ventricular, detecção de hemorragias, estudo do baço.

^{99m}Tc -RBC

- ✓ Localização de infecção e inflamação.

^{99m}Tc -leucócitos

- ✓ Detecção de trombose venosa.

^{99m}Tc -plaquetas

A seguir, são mostrados os radiofármacos específicos usados em diagnóstico e suas aplicações (JURISSON *et al.*, 1993; DILWORTH; PARROTT, 1998; VALLABHAJOSULA, 2001; LIU; EDWARDS, 1999; FICHNA; JANECKA, 2013).

Radiofármacos específicos para diagnóstico clínico:**1) Receptores de somatostatina**

- ✓ Tumores neuroendócrinos e metástases, como gastrinoma, neuroblastoma, adenoma da pituitária e carcinoma medular da tireoide.

^{111}In -pentetreotida (OctreoScan®)

- ✓ Tumor do pulmão

^{99m}Tc -P829 (Neo Tec®)

2) Receptores do Sistema Nervoso Central (SNC)

- ✓ Doença de Parkinson e esquizofrenia.

^{99m}Tc -TRODAT-1

3) Receptores das *Low Density Lipoprotein (LDL)*

- ✓ Estudo das doenças das glândulas adrenais como adenoma adrenal e doença de *Cushing*.

^{131}I -NP-59

4) Receptores adrenérgicos pré-sinápticos

- ✓ Tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e neuroblastoma.

^{131}I ou ^{123}I - MIBG

5) Agentes tromboembólicos

- ✓ Detecção de trombos arteriais e venosos.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P280 (AcuTec®)

6) Anticorpos monoclonais

- ✓ Carcinoma de cólon, reto e metástases.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomabe (CEA-Scan®)

- ✓ Tumor de pequenas células pulmonares.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nofetumomabe (Verluma®)

- ✓ Tumor colorretal e dos ovários.

^{111}In -satumomabe pendetida (OncoScint CR/OV®)

- ✓ Tumor primário da próstata, metástases e hipertrofia da próstata.

^{111}In -capromabe pendetida (ProstaScint®)

- ✓ Detecção de áreas necrosadas no enfarte do miocárdio.

^{111}In -imciromabe pendetida (MyoScint®)

ANEXO 3 – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET)

O PET/CT é uma técnica de diagnóstico por imagem. Consiste na combinação de dois exames, o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons, do inglês, *Positron Emission Tomography*) e o CT (Tomografia Computadorizada, do inglês, *Computed Tomography*). Assim, é possível sobrepor as imagens das estruturas do organismo, ou seja, as imagens anatômicas⁶⁷ obtidas pela tomografia computadorizada, com a parte metabólica⁶⁸/funcional obtida pelo PET (HCOR, 2018).

Essa técnica utiliza radionuclídeos emissores de pósitrons (partículas β^+). Esses pósitrons reagem instantaneamente com elétrons, emitindo dois fótons gama com energia de 511 keV cada um, na mesma direção, mas em sentidos opostos, que são recolhidos externamente num detector circular, originando imagens tridimensionais (3D). A detecção simultânea dos raios gama que tem sentidos opostos, evita a presença de um colimador⁶⁹ para limitar o campo de detecção. O sistema PET usa detectores múltiplos distribuídos em círculos, cada um ligado ao que se encontra na posição oposta (SAHA, 2004).

A imagem cintilográfica obtida permite conhecer a distribuição do radiofármaco no organismo e quantificar a sua fixação em vários órgãos ou tecidos, permitindo o diagnóstico clínico (SAHA, 2004).

Na Figura 126, é apresentado um esquema de como funciona a técnica PET (LANGNER, 2003). Na Figura 127, é mostrada uma gravura de uma unidade de PET/CT (SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, 2018).

⁶⁷ **Anatomia** é o campo da biologia que estuda a organização estrutural dos seres vivos, incluindo os sistemas, órgãos e tecidos que os constituem, a aparência e posição das várias partes, as substâncias de que são feitos, a sua localização e a sua relação com outras partes do corpo (GRAY, 1918).

⁶⁸ **Metabolismo** é o conjunto de transformações que as substâncias químicas sofrem no interior dos organismos vivos. O estudo do metabolismo de organismos inteiros, tecidos ou células pode ser feito pela marcação isotópica de moléculas precursoras, pois permite seguir o percurso dessas moléculas até serem transformadas no produto final (ONLINE ETYMOLOGY DICTIONARY, 2018).

⁶⁹ **Colimador** é um dispositivo, construído a partir de um material que absorve radiação, usado para direcionar e suavizar feixes de radiação (LANGNER, 2003).

Figura 126 – Esquema de Funcionamento do PET

Fonte: LANGNER, 2013.

Figura 127 – Unidade de PET/CT da Santa Casa de Misericórdia

Fonte: SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, 2018.

O PET/CT ou PET/SCAN, como também é chamado, permite avaliar funções importantes do corpo, tais como o fluxo do sangue, o uso do oxigênio e o metabolismo do açúcar (glicose), com o intuito de auxiliar os médicos a avaliarem como os órgãos e os tecidos estão funcionando. Tem indicação para três áreas: oncológica, cardiológica e neurológica (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2017).

Na oncologia, o PET/CT é utilizado para a detecção de tumores e suas metástases. O exame é realizado após administração intravenosa de um material radioativo (radiofármaco ou radiotraçador), que se acumula na área do corpo a ser examinada. Nesse local, ocorre emissão de raios gama que podem ser colhidos

por um detector de radiações (PET), acoplado a um computador, que forma as imagens, conforme Figura 126 (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2017).

O paciente recebe uma injeção intravenosa de glicose, marcada com um composto radioativo que se distribui pelo corpo todo, mas que se concentra em maior quantidade nos tecidos tumorais, porque os tumores malignos apresentam metabolismo mais acelerado e consomem mais glicose que os tecidos normais. O contador de cintilações acoplado à tomografia colhe as imagens, que aparecerão como manchas ou regiões de brilho mais intenso nas áreas em que houver lesões tumorais (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2017).

O exame não apenas detecta a presença de tumores, mas é capaz de medir a intensidade luminosa que aparece nas imagens. Por meio da análise dessa intensidade, observa-se a atividade metabólica tumoral: quanto maior, mais intenso será o brilho (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2017).

Assim, um paciente com metástases pulmonares e hepáticas, que é submetido à quimioterapia e, posteriormente, realiza o PET/CT, cujas imagens das lesões apresentam menor intensidade luminosa, provavelmente está respondendo ao tratamento, mesmo que o tamanho das lesões não tenha diminuído de forma significativa (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2017).

Na área cardiológica, o PET/CT consegue mensurar o dano sofrido pelo coração em caso de infarto, revelando o quanto do músculo cardíaco pode ser recuperado. Em casos de infarto do coração, essa forma de marcação revela quais células sobreviveram, quais morreram e quais estão hibernando. A diferenciação desses estados celulares pelo PET/CT, possibilita ao médico adotar as melhores estratégias de tratamento (HCOR, 2018).

O PET/CT é usado também na neurologia para avaliar a perfusão⁷⁰ sanguínea e a atividade de diferentes regiões do cérebro. É usado para diagnosticar anomalias, como tumores e falhas na memória. Nessa área, o exame tem sido muito utilizado na avaliação dos quadros de demências e na investigação de epilepsia (HCOR, 2018).

⁷⁰ **Perfusão**, sob o ponto de vista da fisiologia, é o mecanismo pelo qual as células do corpo são alimentadas com oxigênio e nutrientes. No ser humano, o transporte de oxigênio e nutrientes é efetuado pelo sangue que circula nas artérias e, em seguida, nos capilares. O sangue que percorre o cérebro tem um fluxo conhecido como Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) (CONCEITO, 2018).

O PET e/ou PET/CT utiliza fármacos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons com meia-vida física curta e que, na maioria, são produzidos por aceleradores (Tabela 38). Para a sua utilização, é necessário que haja um acelerador próximo ao local dos exames (PHELPS, 2000).

Alguns radionuclídeos são elementos constituintes de organismos vivos, como o carbono, o oxigênio e o nitrogênio, tornando-se adequados para marcação de qualquer molécula de interesse biológico (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Tabela 38 – Radionuclídeos emissores de pósitron

FONTE	RADIONUCLÍDEO	REAÇÃO NUCLEAR	MEIA-VIDA FÍSICA (minutos)
Acelerador / Ciclotron	^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha) ^{11}\text{C}$	20
	^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha) ^{13}\text{N} / ^{13}\text{C}(\text{p},\text{n}) ^{13}\text{N}$	10
	^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n}) ^{15}\text{O} / ^{15}\text{N}(\text{p},\text{n}) ^{15}\text{O}$	2
	^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}) ^{18}\text{F}$	110
Gerador	^{68}Ga	$^{68}\text{Ge}^{\text{CE}} ^{68}\text{Ga}$	68
	^{82}Rb	$^{85}\text{Rb}(\text{p},4\text{n})$	1,3

Fonte: THRALL; ZIESSMAN, 2003.

O radionuclídeo ^{18}F é ideal para imagens PET, pois apresenta características adequadas e pode ser marcado por vários traçadores (Tabela 39). Além disso, permite seu transporte e sua distribuição do sítio de produção aos serviços de PET (DARIO; SOARES JÚNIOR, 2011).

Tabela 39 – Traçadores Marcados com ^{18}F

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÃO CLÍNICA	UTILIZAÇÃO
FDG - ^{18}F (Fluorodeoxiglicose)	Metabolismo glicolítico	Oncologia - Neurologia - Cardiologia
Fluoreto - ^{18}F	Metabolismo ósseo	Anormalidades esqueléticas
Fluorcolina - ^{18}F (FCH - ^{18}F)	Síntese da acetilcolina	Oncologia - câncer de próstata
Fluoridi-hidroxifenilalanina (FDOPA - ^{18}F)	Metabolismo dopamina	Oncologia - tumores primários ou metástases de origem neuroendócrina
Flúor-17-β-estradiol- ^{18}F (FES)	Receptores de estrógenos	Oncologia - câncer de mama

Fonte: DARIO; SOARES JÚNIOR., 2011.

O radionuclídeo ^{11}C avalia tumores e perfusão do miocárdio (Tabela 40). Por apresentar meia-vida muito curta, exige que os serviços de PET disponham de seus próprios ciclotrons (DARIO; SOARES JÚNIOR, 2011).

Tabela 40 – Traçadores marcados com ^{11}C

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÃO CLÍNICA	UTILIZAÇÃO
Metionina - ^{11}C (MET)	Metabolismo de aminoácidos	Proliferação tumoral - extensão da neoplasia
Acetato - ^{11}C	Metabolismo oxidativo	Câncer: nasofaringe, pulmão, cólon renal, próstata e ovários, meningiomas, gliomas, linfomas e timomas, viabilidade miocárdica
Colina - ^{11}C	Síntese acetilcolina	Câncer de próstata e tumores cerebrais
Palmitato - ^{11}C	Metabolismo oxidativo	Agente de perfusão do miocárdio

Fonte: DARIO; SOARES JÚNIOR., 2011.

O radionuclídeo Nitrogênio-13 (^{13}N) marca o traçador Amônia- ^{13}N . Esse traçador é considerado padrão para estudos de perfusão do miocárdio em PET (VEIGA; SANTOS, 2005)

Segundo THRALL e ZIESSMAN (2003), a amônia é extraída com taxa de 70 a 80% pela célula do miocárdio, quando o fluxo é normal. Apesar desse processo não ser ainda bem compreendido, a amônia fica retida na reação ácido glutâmico-glutamato (amônia se transforma em glutamina). Esse grau de retenção depende do estado metabólico do miocárdio.

O radionuclídeo Oxigênio-15 (^{15}O) marca o traçador Água- ^{15}O . Esse traçador é usado em estudo de perfusão cerebral. Ele se difunde rapidamente no organismo, apresentando uma taxa de extração de aproximadamente 100% (VEIGA; SANTOS, 2005)

O radionuclídeo Rubídio-82 (^{82}Rb) é um traçador análogo ao potássio. Ele é captado por transporte ativo por meio da bomba de sódio e potássio. Usado para avaliar perfusão miocárdica, é extraído com taxa de 50 a 60%, decrescendo para 25 a 30% em altos fluxos (VEIGA; SANTOS, 2005)

O radionuclídeo ^{68}Ga marca o traçador DOTATOC- ^{68}Ga . É semelhante à somatostatina (hormônio proteico produzido pelo pâncreas, que regula a glicemia e modula a secreção de insulina e glucagon). É usado para detectar lesões por

tumores neuroendócrinos, apresentando-se superior ao traçador FDG- ^{18}F , pois este possui baixa sensibilidade em detectar tumores de baixa atividade metabólica e crescimento lento (DARIO; SOARES JÚNIOR, 2011).

Os radionuclídeos mais empregados nos exames PET/CT são: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb e ^{68}Ga . Entre esses, o ^{18}F possui características físicas ideais para imagens PET, sendo, portanto, o mais utilizado atualmente. O grande obstáculo e talvez a principal limitação do PET no tocante ao desenvolvimento de novos radiotraçadores, está na meia-vida física muito curta dos radionuclídeos que formam os compostos biológicos e dificultam a logística de sua distribuição, sendo indispensável a presença de ciclotron na unidade PET/CT ou bem próximo a ela (BARBOSA; BOLOGNESI, 2013).

ANEXO 4 – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)

A Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) é uma técnica de diagnóstico por imagem que combina efeitos da MN com a tomográfica computadorizada. Nesta técnica, um radiofármaco emissor de radiação gama é administrado no paciente, que passa a conter a fonte de irradiação interna ao seu corpo. O paciente é alojado em uma gama-câmara para a detecção da radiação e formação das imagens (SAHA, 2004).

A radiação emitida pelo paciente é captada pelos detectores da gama-câmara e transformada em energia. O computador associado à gama-câmara traduz essa energia em forma de imagem 2D, que é mostrada em um monitor. Os componentes do sistema de detecção da gama-câmara são (SAHA, 2004):

- **Colimador de chumbo:** seleciona a radiação. As gama-câmaras utilizam diferentes tipos de colimadores, concebidos de forma a serem utilizados para uma determinada faixa de energia com resolução e sensibilidade bem determinadas. Os raios gama não estão unicamente apontando em direção à máquina; por esse motivo, o colimador é usado para permitir que apenas os raios que estão indo em uma determinada direção, atinjam o detector. Existem três principais tipos de furos de colimador: furos paralelos, furos divergentes e furos convergentes. A seleção do colimador depende do tipo de estudo clínico e amplifica o sinal enviado dos tubos fotomultiplicadores;
- **Detector:** é constituído por um ou mais cristais de iodeto de sódio. A interação da radiação gama com esses detectores resulta em um sinal luminoso. Ele é o receptor da radiação. A radiação, depois de colimada, atinge o cristal e interage com ele. Essa interação pode se dar de quatro maneiras:
 - Evento Válido: o raio gama é emitido paralelamente aos buracos do colimador, atravessa um deles e interage

fotoeletricamente com o cristal, depositando toda a sua energia em apenas um local. Essa interação seria a ideal, pois todo fóton incidido seria convertido totalmente em energia elétrica;

- Detecção de Espalhamento: o raio gama é emitido paralelamente aos buracos do colimador, atravessa um deles e interage por espalhamento *Compton*⁷¹ com o cristal. O raio espalhado pode interagir uma segunda vez com o detector. Para a imagem, essa segunda interação é maléfica, pois pode causar perda da nitidez;
 - Espalhamento do Objeto: o raio não é emitido na direção dos buracos do colimador, mas é espalhado pelo corpo e passa pelos buracos do colimador, sendo detectado. O raio perde energia durante o espalhamento e produz um sinal menor;
 - Penetração Septal: o raio gama é emitido em direção do colimador, mas não paralelamente a ele. Por conta da atenuação incompleta, causada pelas paredes finas do colimador, há certa chance de o raio atingir o cristal e interagir com ele.
- **Fotomultiplicadores**: multiplicam o sinal produzido pela luz incidente, mais ou menos 100 milhões de vezes, possibilitando um único fóton ser detectado quando a luz incidente é fraca. Amplificam o sinal e transformam em energia elétrica para ser processado pelo computador.

Essa técnica produz uma imagem tomográfica, que mostra a distribuição da radiação no corpo do paciente, à medida que o detector vai rodando até 180° ou 360° à sua volta.

⁷¹ Em física, efeito **Compton** ou o espalhamento *Compton* é a diminuição de energia (aumento de comprimento de onda) de um fóton, tipicamente na faixa de raio-X ou de raio gama, devido à interação com a matéria (GRIFTHS, 2014).

É possível obter imagens nos diversos planos anatômicos (ELDER; TEPPERMAN, 1994). Na Figura 128, é apresentado um esquema do funcionamento da técnica de diagnóstico SPECT (FANELLI et al., 2014).

Na Figura 129 é apresentada uma câmara para SCPECT/CT (GE HEALTHCARE, 2018).

Figura 128 – Funcionamento da técnica SPECT

Fonte: autora da tese.

Figura 129 – Câmara para SPECT/CT

Fonte: GE HEALTHCARE, 2018.

Na Tabela 41, são apresentados os principais radioisótopos utilizados para imagem em gama-câmaras planares e câmaras SPECT (HAMOUDEH et al., 2008)

Tabela 41 – Principais radioisótopos utilizados em câmaras SPECT

Fonte	Radionuclídeo	Reação Nuclear	Energia máxima do fóton (KeV)	Meia Vida (Horas)
Acelerador / Ciclotron	^{67}Ga	$^{68}\text{Zn}(p,2n) ^{67}\text{Ga}$	93, 184, 300, 393	78,3
	^{111}In	$^{111}\text{Cd}(p,n) ^{111}\text{In}$	171, 245	67,2
	^{123}I	$^{121}\text{Sb}(\alpha,2n) ^{123}\text{I}$	159	13,2
Gerador	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99}\text{Mo}(\beta^-) ^{99\text{m}}\text{Tc}$	140	6,0

Fonte: OLIVEIRA, 2010; HAMOUDEH et al., 2008.

Dentre os radioisótopos mais utilizados, destaca-se o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ devido às suas propriedades físicas vantajosas, como tempo de meia de vida de 6,01 horas, decaimento por emissão gama pura com fótons de 140 keV, facilidade de sua obtenção a partir do ^{99}Mo , além de estados 1-6 de oxidação e vários modos de coordenação que permitem uma boa e prática ligação ao traçador (ZIESSMAN; O'MALLEY, 2013).

O MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (metileno-difosfanato) e o MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (sestamibi) são utilizados para diagnóstico de metástases ósseas de tumores e tumores de mama. Além desses, os radiofármacos Octreotídeo-DTPA- ^{111}In , MIBG- ^{123}I (metaiodobenzilguanidina), NaI- ^{123}I (iodeto de sódio) e citrato de ^{67}Ga são utilizados para diagnósticos de tumores neuroendócrinos, neuroblastomas, carcinoma medular da tireoide e linfoma, respectivamente (CHOWDHURY; SCARSBROOK, 2008). Vale ressaltar que, dentre esses radiofármacos, apenas o Octreotídeo-DTPA- ^{111}In e o MIBG- ^{123}I são específicos (PUJATTI, 2012).

ANEXO 5 – Radiofármacos para terapia

Os radiofármacos para terapia e suas indicações terapêuticas são apresentados a seguir, (SAHA, 2004; VOLKERT; HOFFMAN, 1999; HEEG; JURISSON, 1999; VALLABHAJOSULA, 2001).

Radiofármacos para terapia

1) Agentes da tireoide

- ✓ Tratamento do hipertireoidismo e carcinoma papilar e folicular da tireoide.

^{131}I -iodeto de sódio

2) Agentes tumorais de cavidades

- ✓ Tratamento de metástases intraperitoneais, como tumor dos ovários, renal e gastrointestinal.

^{32}P -fosfato de cromo coloidal
--

3) Agentes tumorais ósseos

- ✓ Tratamento paliativo da dor nas metástases ósseas.

^{32}P -ortofosfato de sódio

^{89}Sr -cloreto (Metastron®)
--

^{153}Sm -EDTMP (Quadramet®)

^{186}Re -HEDP ^{a)}

$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA ^{a)}

a) ainda em ensaios clínicos.

4) Agentes neurotumoriais

- ✓ Tratamento de tumores neuroendócrinos como o neuroblastoma ou feocromocitoma.

^{131}I -MIBG

^{90}Y -DOTA-Tyr ³ -octreotideo ^{a)}

^{90}Y -DOTA-lanreotideo ^{a)}

a) ainda em ensaios clínicos.

5) Radioimunoterapia

✓ Tratamento do linfoma não-*Hodgkin*.

^{131}I -anticorpo anti B1 (BEXAR®) ^{a)}
^{90}Y -MX-DTPA-anticorpo anti-B1 (IDEC – Y2B8®) ^{a)}

a) ainda em ensaios clínicos.

ANEXO 6 – Cronograma físico-financeiro estimado do RMB

O cronograma físico-financeiro estimado para a implantação do Empreendimento RMB, atualizado ao final de 2018, está apresentado na Figura 130. As estimativas financeiras se referem a uma atualização do câmbio de R\$3,26/USD. As taxas da Finep não foram incluídas.

Figura 130 – Cronograma físico-financeiro estimado para a implantação Empreendimento RMB

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

Segundo o Relatório de Gestão (2019), ao final de 2018, a situação de cada uma das etapas de implantação do empreendimento RMB em andamento era a seguinte:

Prospecção do local: terreno de 2,04 milhões de m², já de posse da CNEN, sendo 1,2 milhões de m² no Centro Tecnológico de Aramar, município de Iperó/SP, cujo uso foi cedido sem custos pela Marinha do Brasil à CNEN, acrescido de 840 mil m², que foram desapropriados pela SDECTI/SP, pelo valor de R\$13.108.413,40. Foram contratados os serviços de limpeza e vigilância do terreno. Para esse local a Licença Prévia já foi concedida pelo IBAMA e a Licença de Local, pela CNEN.

Projeto: o projeto básico de engenharia do empreendimento RMB estava concluído e o projeto detalhado de engenharia do reator e sistemas associados, em andamento com recursos do convênio Finep/Pátria/CNEN 01.14.0240. Participavam do projeto, além da CNEN, a empresa estatal Amazul Tecnologias de Defesa S.A. (AMAZUL) e a empresa Argentina contratada INVAP S.E. Em 2018, foram liberados R\$37,5 milhões de recursos financeiros referentes à 2ª parcela do

convênio 01.14.0240 e foram empenhados R\$18.945.420,00. Em 2019, deveria ser obtido o valor de R\$37,5 milhões para cobrir Restos a Pagar Processados (RAP) (referente à 3ª parcela do convênio). Este projeto está previsto para ser concluído em 2020.

Desenvolvimento do combustível: em andamento, com recursos do convênio Finep/Pátria/CNEN/CTMSP 01.13.0389. Foram fabricados 19 elementos combustíveis para a montagem da nova configuração do núcleo do reator IPEN/MB01, para simular o núcleo do reator RMB. Foi obtida a Autorização para Uso de Material Nuclear (AUMAN), conforme a Resolução 237 da CD/CNEN de 13/12/2018, aguardando a licença nuclear para operação do novo núcleo. Previsão de conclusão: dezembro 2019.

Licenciamento Ambiental: o empreendimento já contava com a Licença Prévia do IBAMA. Em 2017, foram concebidos os planos ambientais para atender requisitos relativos à licença de instalação, cuja solicitação foi apresentada ao IBAMA. A implantação dos planos ambientais prevista para 2018 não foi iniciada e a licença de instalação não foi concedida, em função da Ação Civil Pública (ACP) do MPF de Sorocaba que condenou a CNEN e o IBAMA a suspender o processo de licenciamento ambiental do empreendimento RMB. Essa ação se encontrava com pedido de recurso no TRF3 de São Paulo, com julgamento previsto para fevereiro de 2019. Em audiência no mês de outubro de 2018, com as procuradorias federais da CNEN e do IBAMA, foi obtido o parecer da desembargadora relatora do processo, concedendo efeito suspensivo à decisão inicial da ação. A obtenção da Licença de Instalação e a Implantação dos programas ambientais aguardavam o resultado do julgamento da ACP.

Licenciamento Nuclear: o empreendimento contava com a Licença de Local emitida pela CNEN. Foi concluída a elaboração do Relatório Preliminar de Análise de Segurança do Reator (RPAS), que foi formalmente entregue à DRS/CNEN, dando início ao processo de obtenção da Licença de Construção do empreendimento.

As informações fornecidas nesse anexo não foram atualizadas, pois até o presente momento, não foi emitido o Relatório de Gestão de 2020.

ANEXO 7 – Produtos e serviços comercializados pelo IPEN

Na Tabela 42, são apresentados os produtos e serviços comercializados pelo IPEN.

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Radioisótopo GERADOR DE TECNÉCIO Gerador IPEN-TEC	Molibdato de sódio adsorvido em suporte de alumina: características do eluido: Pertecnetato de sódio obtido por eluição com solução de NaCl 0,9%. Solução límpida, incolor, isotônica, estéril, apirrogênica, injetável.	Medicina Nuclear Localização de lesões cerebrais, estudos da tireoide, imagens de glândulas salivares, cintilografia gástrica, etc.; Atividades: 250mCi, 500mCi, 750mCi, 1000mCi, 1250mCi, 1500mCi e 2000mCi.
Radioisótopo ÁCIDO FOSFÓRICO Acido Fosfórico (^{32}P)	Ácido ortofosfórico em solução aquosa, límpida, incolor, não isotônica, não injetável.	Medicina Nuclear Biotecnologia
Radioisótopo FOSFATO DE SÓDIO (^{32}P) Fosfato de Sódio-32	Fosfato de Sódio em solução aquosa, límpida, incolor, não isotônica, não injetável.	Medicina Nuclear Biotecnologia. Tratamento de policitemia vera (quando a solução for estéril).
Radioisótopo CITRATO DE GÁLIO (^{67}Ga) GÁLIO-67	Citrato de Gálio em solução aquosa, límpida, incolor, isotônica, injetável.	Medicina Nuclear Localização de tumores em tecido mole e lesões inflamatórias.
Radioisótopo CLORETO DE TÁLIO (^{201}Tl) TÁLIO-201	Solução aquosa, límpida, incolor, estéril, isotônica e injetável.	Medicina Nuclear Imagem cardíaca; avaliação do nível de lesão no músculo cardíaco em repouso e em exercício. Estudo de perfusão do miocárdio e pesquisa de tumores especialmente em cérebro.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Radioisótopo CROMATO DE SÓDIO (^{51}Cr) CROMO-51	Cromato de Sódio em solução aquosa, límpida, isotônica, estéril, apirogênica, injetável.	Medicina Nuclear Marcação de eritrócitos. Gamagrafia esplênica. Cintilografia esplênica e sobrevida de hemácias.
Radioisótopo IODETO DE SÓDIO (^{123}I) IODO-123 SOLUÇÃO	Iodeto de Sódio em solução aquosa, límpida, incolor, não isotônica, não estéril, não injetável.	Medicina Nuclear Estudo funcional e morfológico da glândula tireoide.
Radioisótopo IODETO DE SÓDIO (^{131}I) IODO-131 SOLUÇÃO	Iodeto de Sódio em solução aquosa, límpida, incolor, não isotônica, não estéril, não injetável.	Medicina Nuclear Diagnóstico e terapia da glândula tireoide.
Radioisótopo IODETO DE SÓDIO EM CÁPSULA (^{131}I) IODO-131 CÁPSULA	Cápsula de gelatina contendo iodeto de sódio, livre de carregador.	Medicina Nuclear Terapia de Câncer de tireoide e hipertireoidismo.
Radioisótopo FLUORETO DE SÓDIO (^{18}F) FLUORETO-Flúor-18	Solução líquida, incolor, inodoro, injetável, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Produto utilizado para estudos ósseos
Radiofármaco EDTMP-SAMÁRIO-153 EDTMP-Samário-153	Solução aquosa, límpida, incolor, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Alívio das dores produzidas por metástase óssea. Dose terapêutica de 70 a 100 mCi.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Radiofármaco HIDROXIAPATITA HA-Samário-153	Solução opalescente, esbranquiçada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Tratamento de artrite reumatoide ou sinovectomia.
Radiofármaco HIDROXIAPATITA HA-Ítrio-90	Solução opalescente, esbranquiçada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Tratamento de artrite reumatoide.
Radiofármaco FLUORDEOXIGLICOSE (18F) FDG-Flúor-18	Solução aquosa, límpida, incolor, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Estudos em cardiologia, oncologia e neurologia.
Radiofármaco DOTA - OCTREOTATE-Lutécio-177	Solução aquosa, límpida, incolor, estéril, isotônica e injetável.	Medicina Nuclear Tratamento de tumores neuroendócrinos.
Radiofármaco METAIODOBENZILGUANIDINA marcado com ¹²³ I MIBG-Iodo-123	Solução aquosa, límpida, incolor, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Cintilografias de tumores da supra-renal e feocromocitomas – neuroblastomas.
Radiofármaco METAIODOBENZILGUANIDINA marcado com ¹³¹ I MIBG-Iodo-131	Solução aquosa, límpida, incolor, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Localização e terapia de feocromocitomas, neuroblastomas e outros tumores.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Radiofármaco LIPIODOL marcado com ^{131}I LIPIDIOL-Iodo-131	Solução límpida, oleosa, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Terapia de hepatomas.
Radiofármaco HIPURAN marcado com ^{131}I HIPURAN-Iodo-131	O-Iodo-hippurato de sódio em solução aquosa, límpida, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Estudo da função renal.
Radiofármaco EDTA marcado com ^{51}Cr EDTA-Cromo-51	Sal de Crômio III do Ácido Etilenodiamintetracético. Solução aquosa, límpida, cor azul, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Determinação de taxa de filtração glomerular.
Radiofármaco SOROALBUMINA HUMANO marcado com ^{131}I SAH-Iodo-131	Soro Albumina Humano em solução aquosa, límpida, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Determinação de volume plasmático e sanguíneo.
Radiofármaco SOROALBUMINA HUMANO marcado com ^{51}Cr SAH-Cromo-51	Solução aquosa, límpida, cor ligeiramente amarelada, isotônica, estéril, livre de pirogênio, injetável.	Medicina Nuclear Estudo da perda de proteína gastrointestinal.
Radiofármaco OCTREOTIDEO – DTPA – ^{111}In OCT-Índio-111	Solução aquosa, límpida, incolor, estéril, isotônica e injetável.	Medicina Nuclear Estudo de Tumores neuroendócrinos e outros tipos de câncer como linfoma, rim, pulmão, cérebro e mama.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Kit Liofilizado DEXTRAN 70 DEX 70-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Estudo do sistema linfático.
Kit Liofilizado DEXTRAN 500 DEX 500-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Estudo do sistema linfático. Pesquisa de linfonodo sentinela
Kit Liofilizado ÁCIDO DIISOPROPILIMINODIACÉTICO DISIDA-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia hepatobiliar.
Kit Liofilizado ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO DMSA-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia renal.
Kit Liofilizado ÁCIDO DIETILENOTRIAMINO PENTACÉTICO DTPA-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia renal e cerebral.
Kit Liofilizado ETILENODISCISTEÍNA EC-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Estudo da função renal.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Kit Liofilizado ETILENODICISTEÍNA DIETIL ÉSTER ECD-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Estudo de perfusão cerebral.
Kit Liofilizado ESTANHO COLOIDAL ESTANHO-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia hepato-esplênica.
Kit Liofilizado FITATO DE SÓDIO FITATO-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia hepática – pesquisa de nódulo sentinela.
Kit Liofilizado GLUCOHEPTONATO DE CÁLCIO - GHA	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia renal e cerebral.
Kit Liofilizado MACROAGREGADO DE SOROALBUMINA HUMANO MACRO-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia pulmonar.
Kit Liofilizado METILENO DIFOSFONATO DE SÓDIO MDP-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia óssea.
Kit Liofilizado PIROFOSFATO DE SÓDIO – PIRO-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Cintilografia óssea, diagnóstico do enfarte agudo do miocárdio, marcação de hemácias "in vivo".

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Kit Liofilizado SOROALBUMINA HUMANO ALBUMINA-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Pool sanguíneo e ventriculografia
Kit Liofilizado METOXIISOBUTILISONITRILA MIBI-TEC	Sob a forma liofilizada, estéril e livre de pirogênio.	Medicina Nuclear Imagem cardíaca, avaliação de perfusão do miocárdio e detecção de tumores de mama e para tireóide.
Outros Produtos CAIXA DE VIDRO DE SOLUÇÃO ELUENTE	Caixa contendo 12 frascos de vidro tipo penicilina, cada frasco contendo 6 ml de solução fisiológica.	Medicina Nuclear Eluição do Gerador de Tecnécio.
Outros Produtos CAIXA DE VIDRO A VÁCUO	Caixa contendo 12 frascos de vidro tipo penicilina a vácuo.	Medicina Nuclear Eluição do Gerador de Tecnécio.
Fontes Radioativas FIOS DE IRÍDIO – 192	Fio de irídio/platina (20/80) com revestimento de platina, flexível, com diâmetro de 0,3 mm e 48 cm de comprimento. Atividade linear de 1 mCi/cm a 4 mCi/cm.	Radioterapia Os fios podem ser facilmente cortados no comprimento requerido para cada aplicação. Utilizados em braquiterapia intersticial em implantes temporários para vários tipos de tumores: cavidade oral, pescoço, mama, colo de útero, cérebro, próstata e outros.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Fontes Radioativas SEMENTES DE IODO - 125 SOLTA	Cápsula de titânio de 4,5mm de comprimento por 0,8mm de diâmetro, contendo Iodo-125. Atividade de 0,199 a 1,016 mCi.	Radioterapia Tratamento de câncer de próstata; marcador tumoral
Fontes Radioativas SEMENTES DE IODO-125 EM CORDA	Cápsula de titânio de 4,5mm de comprimento por 0,8mm de diâmetro, contendo Iodo-125. Atividade individual de cada semente entre 0,199 a 1,016 mCi. Cada corda contém 10 sementes.	Radioterapia Tratamento de câncer próstata
Fontes Radioativas SEMENTES DE IODO-125 OFTÁLMICA	Cápsula de titânio de 4,5mm de comprimento por 0,8mm de diâmetro, contendo Iodo-125. Atividade aproximada de 5,64 mCi.	Radioterapia Tratamento de câncer oftálmico.
Fontes Radioativas SEMENTES DE IODO-125 CEREBRAL	Cápsula de titânio de 4,5mm de comprimento por 0,8mm de diâmetro, contendo Iodo-125. Atividade aproximada de 26,6 mCi.	Radioterapia Tratamento de câncer no cérebro.
Materiais PASTILHA DE CaSO ₄	Sulfato de cálcio dosimétrico na forma de pastilhas sintetizadas.	Indústria, Medicina, Pesquisa Monitoração pessoal, ambiental e de área, bem como em pesquisas, datação e outras aplicações.
Materiais CaSO ₄ NA FORMA DE PÓ	Sulfato de cálcio dosimétrico na forma de pó.	Indústria, Medicina, Pesquisa Monitoração pessoal, ambiental e de área, bem como em pesquisas, datação e outras aplicações.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Produto	Descrição	Aplicação
Fonte Radioativa COBALTO – 60	Fonte radioativa contendo Cobalto-60.	Indústria Química, Siderúrgicas, Papel e Papelão, Bebidas, etc. Destinadas a indicar a presença ou espessura de algum material por meio da maior ou menor absorção dos raios gamas emitidos. USO: controle de desgaste de refratários de alto forno, verificação da densidade e vazão de sólidos, controle de nível.
Fonte Radioativa COBALTO - 57	Fonte radioativa contendo Cobalto-57.	Indústria e Medicina Nuclear. Fonte de aferição.
Fonte Radioativa BÁRIO – 133	Fonte radioativa contendo Bário-133.	Indústria e Medicina Nuclear. Fonte de aferição.
Fonte Radioativa CÉSIO - 137	Fonte radioativa contendo Césio-137.	Indústria e Medicina Nuclear. Fonte de aferição.
Fonte Radioativa IRÍDIO-192	Fonte radioativa de Irídio-192, seladas em cápsula de aço, soldada a um cabo flexível com engate especial.	Indústria Petroquímica e Naval Execução de radiografias de solda em peças de aço, por meio da sensibilização de filmes fotográfico via radiação gama emitida pelo irídio.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Serviço	Descrição	Aplicação
Irradiações IRRADIAÇÃO POR ELÉTRONS	Irradiação por elétrons com acelerador, energia até 1,5MeV, corrente até 25mA e largura útil de até 120cm.	Indústria de Fios e Cabos Alterar as características fitoquímicas do material de revestimento dos fios e cabos.
Irradiações IRRADIAÇÃO POR NÊUTRONS	Irradiação por nêutrons utilizando o Reator IEA-R1m (fluxo de $10E12nv$), utilizando cápsula contendo alvos a serem irradiados.	Indústria, Medicina, Pesquisa.
Irradiações IRRADIAÇÃO POR PRÓTONS	Irradiação por prótons utilizando o acelerador Ciclotron.	Indústria, Medicina, Pesquisa.
Irradiações IRRADIAÇÃO POR RAIOS GAMA	Irradiador panorâmico de Co-60.	Indústria, Medicina, Pesquisa Amstras para ensaios de dosimetria gama, esterilização, desinfestação, desenvolvimento de novos produtos ou novas técnicas de tratamento de materiais.
Monitoração Pessoal Dosimetria pessoal	Dosimetria pessoal utilizando pastilhas de sulfato de cálcio dosimétrico ($CaSO_4: Dy$): Implantação dos Serviços.	Indústria, Medicina Pesquisa Avaliação da dose de radiação no indivíduo que trabalha em local passível de liberação de efluentes radioativos líquidos e gasosos gerados em instalações radioativas e nucleares.
Monitoração Pessoal Radioproteção e Dosimetria	Calibrações, análises radiométricas e monitoração individual, ocupacional e ambiental. Consultorias (com ou sem transferência de tecnologia).	Indústria, Medicina, Pesquisa.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Serviço	Descrição	Aplicação
Calibração de Instrumentos Caneta Dosimétrica Dosímetro Integrador de dose Calibração de Monitor Individual com alarme Dosímetro clínico (Kerma no ar) Dosímetro clínico (Dose na água) Medidor de Raios X Diagnóstico (Mamografia) Medidor de Raios X Diagnóstico (Tomografia Computadorizada) Medidor de Raios X Diagnóstico (Radiodiagnóstico Convencional) Monitor de contaminação Monitor de área (Raios X, Gama e Beta)	Calibração de instrumentos medidores de radiação utilizados em medidas de radioproteção, radioterapia e radiodiagnóstico, utilizando radiações alfa, beta, gama e X.	Indústria, Medicina, Pesquisa.
Calibração de Instrumentos Dosímetro Clínico	Avaliação de dose de radiação no ambiente, decorrente do uso de fontes radioativas.	Medicina.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Serviço	Descrição	Aplicação
Análise ANÁLISE RADIOMÉTRICA	Análise de alimentos e outros produtos com emissão de certificados de análise radiométrica para fins de exportação e importação.	Indústria, Órgãos Públicos, Pesquisa.
Análise ANÁLISE DE GENOTOXICIDADE	Análise de Genotoxicidade por intermédio da técnica de Micronúcleo.	Indústria, Pesquisa.
Análise ANÁLISE POR ATIVAÇÃO COM NÊUTRONS	Determinação de urânio e tório em amostras ambientais, estudo da contaminação de alimentos, análises de terras raras em rochas, aplicações em criminalística.	Mineradoras, Indústria de Alimentos, Instituições de Pesquisa.
Análise TESTE DE ESFREGAÇO	Serviço que mede níveis de contaminação em superfícies, contaminação em instalações onde existem fontes de radiação.	Indústria de Mineração, Hospitais, Clínicas Médicas e Radiológicas, Institutos de Pesquisas, Universidades, etc.
Análise ANÁLISE INSTRUMENTAL MULTIELEMENTAR	Determinação de atividade alfa e beta total em amostras de água. Até 08 elementos.	Indústria, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Serviço	Descrição	Aplicação
Análise CONTADOR DE CORPO INTEIRO	Contador de Corpo Inteiro: I-131 - Tireóide I-123 - Tireóide I-125 - Tireóide Radiação de alta energia - Corpo Inteiro Am-241 - Crânio Am-241 - Pulmão Am-241 - Fígado U natural - Pulmão U-235 - Pulmão Ra-226 - Pulmão Ra-223 - Joelho Th-232 - Pulmão Th-232 - Crânio Pu-239 - Pulmão	Indústria Nuclear, Instituições de Pesquisa.
Análise ANÁLISE POR ESPECTROFOTOMETRIA	Para a determinação de tório natural.	Indústria, Medicina, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.
Análise ANÁLISE POR ESPECTROFOTOMETRIA ALFA	Para a determinação de isótopos de urânio e tório.	Indústria, Medicina, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.
Análise ANÁLISE POR ESPECTROFOTOMETRIA GAMA	Para a determinação de Cs-134, Cs-137 e I-131 Para a determinação de radionuclídeos naturais.	Indústria, Medicina, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.

(Continua)

Tabela 42 – Produtos e Serviços Comercializados pelo IPEN – continuação

Nome do Grupo / Serviço	Descrição	Aplicação
Análise ANÁLISE POR FLUOROMETRIA	Para a determinação de urânio natural.	Indústria, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.
Análise ANÁLISE RADIOQUÍMICA	Determinação Alfa total e Beta total. Para a determinação de Ra-226, Ra-228 e Chumbo 210 Estrôncio 90	Indústria, Pesquisa, Entidades ligadas ao meio ambiente.
Tratamento de Rejeitos REJEITOS RADIOATIVOS	Recebimento, tratamento e armazenamento provisório de rejeitos radioativos, bem como a recepção e deposição final de rejeitos, de forma planejada ou a pedido.	Indústria, Medicina, Pesquisa.
ESTUDOS PARA A APLICAÇÃO DE RADIOISÓTOPOS	Serviço de aplicações de radioisótopos para estudos e análises nas áreas de: meio ambiente, saúde, agropecuária, engenharia e indústria. Consultorias (com ou sem transferência de tecnologia).	Indústria, Entidades ligadas ao meio ambiente, Medicina, agropecuária, etc.
ESTUDOS DE PROCESSOS INDUSTRIAIS COM APLICAÇÕES DE TÉCNICAS NUCLEARES	Aplicações de engenharia nuclear de técnicas na avaliação de equipamentos e processos industriais. Consultoria (com ou sem transferência de tecnologia).	Indústria de Petróleo, Papel e Celulose, Vidro, Cimento e Geração ou Conservação de energia.
ESTUDOS DE PROCESSOS QUÍMICOS INDUSTRIAIS COM APLICAÇÕES DE TÉCNICAS NUCLEARES	Aplicações de engenharia química nuclear na avaliação de equipamentos e processo químico industrial. Consultoria (com ou sem transferência de tecnologia).	Indústria Química, de Petróleo, Papel e Celulose, Vidro, Cimento.

Fonte: INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2018.

ANEXO 8 – Síntese do Relatório de Gestão da CNEN

Relatório de Gestão do exercício de 2018, apresentado aos órgãos de controle interno e externo e à sociedade como prestação de contas anual a que esta Unidade Jurisdicionada está obrigada nos termos do parágrafo único do art. 70 da Constituição Federal, elaborado de acordo com as disposições da Instrução Normativa TCU nº 63/2010, das Decisões Normativas TCU nº 170 e 172/2018, da Portaria TCU nº 369/2018 e das orientações do órgão de controle interno.

Abaixo, destaca-se um resumo deste relatório com foco nos principais itens relacionados com a produção de radiofármacos.

Atuação da CNEN

Segundo o relatório de gestão do exercício (2018), o setor nuclear brasileiro possui basicamente os seguintes programas:

- Programa de Geração Núcleo-Elétrica, que conta principalmente com a participação da empresa estatal Eletronuclear, vinculada ao Ministério de Minas e Energia (MME) e responsável pela operação das centrais nucleares de Angra I e II; e das Indústrias Nucleares do Brasil, vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologias, Inovações e Comunicações (MCTIC) e responsável pelas atividades do ciclo do combustível nuclear;
- Programa de Defesa, conduzido pela Marinha do Brasil, cujo projeto principal é o desenvolvimento do submarino movido à propulsão nuclear;
- Programa de Aplicações Sociais da Tecnologia Nuclear, conduzido pela Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da CNEN. No âmbito deste programa, a Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento (DPD)/CNEN desenvolve os seguintes macroprocessos:
 - Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em reatores; ciclo do combustível; aplicações da energia nuclear na indústria, saúde, agricultura e meio ambiente; rejeitos, radioproteção; dosimetria e metrologia;
 - Produção e Comercialização de Radioisótopos e Radiofármacos;

- Prestação de Serviços;
- Segurança Radiológica;
- Formação de mão de obra especializada para o Setor Nuclear.

O foco principal da oferta de produtos e serviços rotineiros da CNEN são as empresas do setor nuclear. No entanto, como a tecnologia nuclear é multidisciplinar, determinadas tecnologias desenvolvidas podem ser aplicadas não apenas no setor nuclear, mas também em outros segmentos, como o setor mineral e de petróleo. Considerando que grande parte das atividades do setor nuclear é monopólio da União, o comportamento do mercado é restrito e depende essencialmente de políticas e diretrizes do governo federal. Quanto aos outros setores empresariais atendidos pela CNEN, esses dependem da situação econômica do país e de política de incentivos do governo federal (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Produção e comercialização de radiofármacos

As atividades de produção e comercialização de radiofármacos são realizadas em conformidade com o inciso XVI do Art. 2º da Lei nº 6.189 de 16 de dezembro de 1974, com a redação dada pela Lei nº 7.781 de 1989, que atribui à CNEN a produção de radioisótopos, substâncias radioativas e subprodutos nucleares, e o respectivo comércio dessa produção. A principal unidade produtora da CNEN é o IPEN, localizado em São Paulo, que produz atualmente 38 diferentes radiofármacos, incluindo o flúor FDG-¹⁸F. É, também, o único produtor de Geradores de ^{99m}Tc no país. O IEN, no Rio de Janeiro, produz o FDG-¹⁸F, iodo-123 ultra-puro e metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123; o CDTN, em Belo Horizonte, produz o FDG-¹⁸F e Na¹⁸F; e o CRCN-NE, em Recife, produz somente o FDG-¹⁸F (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019);

Ameaças e oportunidades

Apesar da demanda nacional de ⁹⁹Mo ser da ordem de 4% da demanda mundial, a utilização per capita de exames de MN no Brasil é ainda 2,5 vezes menor do que na Argentina e 6 vezes menor do que nos EUA. Portanto, o segmento apresenta uma demanda potencial ainda a ser atendida, o que requer uma ampliação na capacidade de produção da CNEN, bem como no número de

Serviços de Medicina Nuclear (SMN) nas regiões mais carentes desses procedimentos.

A produção de radiofármacos possui características particulares em função do fenômeno natural do contínuo decaimento radioativo, não permitindo que esse insumo seja estocado, exigindo, assim, logísticas de produção e de fornecimento extremamente eficientes. Por conta disso, alguns fatores se tornam críticos, dentre os quais destaca-se o modelo de gestão do Serviço Público, que é inadequado às exigências de uma atividade fabril com as características mencionadas, tanto no aspecto de gestão dos recursos financeiros, quanto na gestão de recursos humanos e de aquisição de bens e serviços.

O bom funcionamento da MN nacional depende fundamentalmente dos radiofármacos produzidos e fornecidos pela CNEN. Assim, toda e qualquer dificuldade enfrentada pela CNEN nesta área se reflete nas atividades de MN do país (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019);

Relacionamento com os principais clientes

O relacionamento das unidades produtoras de radiofármacos da CNEN com os seus clientes é formalizado por meio de contrato de prestação de serviço, sendo o preço dos produtos estabelecido pela CNEN para todas as suas unidades.

As unidades possuem um serviço de atendimento ao cliente, por e-mail ou telefone, que é o principal canal para a solicitação de fornecimento de radiofármacos, pois, como a frequência e quantidade solicitadas são dependentes dos exames agendados nas clínicas ou hospitais, as solicitações são realizadas continuamente pelos clientes, sendo que o IPEN possui também um sistema específico para a solicitação de radiofármacos em sua página na Internet.

A retirada do radiofármaco é realizada somente por empresas autorizadas pela CNEN para o transporte de radiofármacos e contratadas diretamente pelo cliente. Os recursos arrecadados vão para a conta única da União.

A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) é a associação de classe que congrega a maioria dos médicos nucleares do país e representa seus interesses junto à CNEN (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Descrição dos riscos de mercado e as estratégias para mitigá-los

No mercado de radiofármacos, os principais riscos associados são decorrentes do fato de que alguns insumos são importados, em especial o ^{99}Mo , empregado na produção dos Geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Neste caso, a CNEN é dependente da capacidade de fornecimento do mercado mundial, dos preços praticados nesse mercado, bem como da variação cambial. A principal estratégia utilizada pela CNEN é a diversificação do número de fornecedores, na medida do possível. Em 2014, a CNEN adquiriu o ^{99}Mo da Argentina, do Canadá e da África do Sul e, em 2015, iniciou a aquisição da Rússia. No entanto, a solução definitiva para esta dependência externa só virá quando for concluída a implantação do Empreendimento Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), prevista para 2025⁷², dependendo da regularidade dos investimentos pelo Governo Federal. Para contornar os aumentos de preços dos fornecedores internacionais, a CNEN reajusta o preço de seus radiofármacos para o mercado interno. Esse reajuste interno encontra resistências por parte da SBMN, uma vez que o Ministério da Saúde, nos casos cobertos pelo SUS, não reajusta o valor recebido pelo médico nuclear. A construção de uma política integrada com a participação do MCTI (CNEN) e do MS é a estratégia adequada para a expansão e o fortalecimento da medicina nuclear nacional (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Principais mudanças de cenários ocorridas nos últimos exercícios

Em 2009, ocorreu uma crise mundial de fornecimento de ^{99}Mo devido a um defeito no reator canadense NRU, que produz este radioisótopo para a MDS NORDION, que era o único fornecedor da CNEN. Com isso, a partir de 2009, adotou-se a estratégia de diversificar os fornecedores. Mais recentemente, o Canadá, que atende 40% do mercado mundial, anunciou a parada definitiva do fornecimento de ^{99}Mo . Tendo em vista o impacto dessa decisão no mercado mundial, a OCDE criou, em 2011, um Grupo de Alto Nível para Radioisótopos Médicos (HLG-MR), que congrega os países (inclusive o Brasil por meio da CNEN) e empresas produtoras de ^{99}Mo , para buscar definir caminhos de sustentabilidade para esse mercado.

⁷² No ANEXO 6, o cronograma previsto de implantação do RMB, segundo o relatório de gestão do exercício de 2018 emitido em 2019, é apresentado.

Trata-se, portanto, de um mercado que se encontra em plena discussão em âmbito mundial, com diversos países buscando soluções locais e mundiais que contribuam para a segurança de fornecimento do ^{99}Mo demandado pela medicina nuclear mundial (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Planejamento organizacional

O planejamento estratégico da CNEN está diretamente relacionado com o Plano Plurianual (PPA) do governo federal e com a ENCTI do MCTIC.

A estrutura de planejamento institucional é dividida em três dimensões interligadas: estratégica, institucional e individual. Na dimensão estratégica, são definidas as ações institucionais para o período de quatro anos, em consonância com o PPA e a ENCTI, conforme apresentado na Figura 131 (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Figura 131 – Estrutura de planejamento institucional da CNEN

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

O setor nuclear está dividido dentro do PPA em três programas temáticos, e as atividades e projetos da CNEN estão inseridos dentro do programa “Política Nuclear”, conforme apresentado na Figura 132.

Figura 132 – Alinhamento estratégico do setor nuclear

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

Também participa do Programa Política Nuclear, o Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República (GSI/PR), responsável pelo gerenciamento do Sistema de Proteção ao Programa Nuclear Brasileiro (SIPRON), e que coordena as atividades relacionadas à mobilização para o atendimento a situações de emergência que possam vir a ocorrer nas instalações nucleares que operam no país (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Na dimensão estratégica, as principais metas da CNEN, no contexto do PPA para o quadriênio 2016-2019 na área de radiofármacos, está representada na Figura 133.

Figura 133 – Dimensão estratégica PPA 2016-2019 para produção de radiofármacos

	OBJETIVO	META	INICIATIVA
Programa Política Nuclear (Produção Radiofármacos)	Aumentar o fornecimento e a capacidade de produção de radioisótopos e radiofármacos no país.	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliar o fornecimento de radiofármacos para os centros de medicina nuclear de 450 para 535 Ci por semana; • Atingir 20% do Empreendimento do Reator Multipropósito Brasileiro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Implantação das Boas Práticas de Fabricação e Obtenção dos Registros dos Radiofármacos Produzidos junto à ANVISA; • Implantação do Empreendimento do Reator Multipropósito Brasileiro.

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

Na dimensão institucional, a CNEN elabora anualmente o Plano de Trabalho, que é o instrumento que define todos os projetos e atividades que serão realizados pela instituição no exercício bem como os resultados esperados e os recursos necessários. O Plano de Trabalho é a base para o monitoramento e a avaliação dos resultados institucionais. A estrutura do Plano de Trabalho permite a vinculação do planejamento institucional com o planejamento governamental. Na dimensão individual, é construída a ligação entre a atividade de cada servidor e as metas institucionais. Cada servidor possui um compromisso de trabalho em que todas as suas atividades são relacionadas, necessariamente, com alguma meta institucional. É o instrumento que permite levantar o desempenho e a contribuição de cada servidor para o alcance das metas institucionais (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019).

Desempenho orçamentário

O faturamento da CNEN com a venda de radiofármacos, em 2018, foi de R\$114.000.000,00, aproximadamente, o que representa mais de 95% do faturamento da Instituição, não incluídos nesse total os valores recolhidos a título de Taxa de Licenciamento e Controle.

Em 2018, foram fornecidos em torno de 21.766.000,00 mCi em radiofármacos. Essa atividade não inclui o fornecimento de fontes radioativas de Irídio-192 e de Cobalto-60 para o uso industrial. Os radiofármacos foram entregues a cerca de 430 clínicas de medicina nuclear, distribuídas por todo o país. Essa atividade fornecida corresponde à produção de 440 Ci/semana.

Apesar do crescimento positivo no faturamento total da CNEN em termos financeiros, observa-se, em termos físicos dos produtos Gerador de Tecnécio (^{99m}Tc), Iodeto de Sódio (^{131}I), Iodeto de Sódio em cápsulas (^{131}I), Flúor-18 FDG e Citrato de Gálio, que representam a maior parte do faturamento da CNEN, uma estabilidade na quantidade comercializada, o que sugere algum grau de estagnação no setor, provavelmente motivada pela recessão econômica.

Em relação aos preços dos produtos e serviços comercializados, o último reajuste de preços praticados pela CNEN foi em abril de 2017. Tal medida foi necessária, considerando-se um horizonte de médio prazo do ponto de vista orçamentário. Em 2018, não houve reajuste de preços para os produtos e serviços da CNEN.

A produção de radiofármacos no Brasil se caracteriza como um caso de sucesso na administração pública. Possibilitou o desenvolvimento da medicina nuclear no país, permitindo acompanhar os progressos científicos e tecnológicos nessa área em todo o mundo e acarretou a melhoria no atendimento às demandas da população brasileira ao longo dos seus 60 anos de existência. Nesse sentido, é de suma importância manter o foco nessa atividade de produção, promovendo as gestões necessárias, a fim de possibilitar a garantia do investimento contínuo voltado para a melhoria das instalações, bem como para a pesquisa de novos radiofármacos e de novos procedimentos clínicos voltados para sua utilização.

A seguir, na Tabela 43, são apresentados os principais radioisótopos fornecidos pela CNEN, elencados de acordo com a respectiva receita gerada por cada um deles.

Tabela 43 – Receita dos principais produtos

PRODUTOS E SERVIÇOS	2014 (EM R\$)	2015 (EM R\$)	2016 (EM R\$)	2017 (EM R\$)	2018 (EM R\$)	Crescimento no Período 2018/ 2017	Crescimento no Período 2018 / 2014
Gerador de Tecnécio	56.508.277	73.116.632	78.469.985	84.147.057	86.134.910	2,36%	52,43%
Iodeto de Sódio-131	8.189.531	10.076.221	10.662.515	9.871.437	9.754.711	-1,18%	19,11%
Iodeto de Sódio – Cápsulas	6.388.262	7.566.589	7.346.887	7.250.942	6.759.634	-6,78%	5,81%
Citrato de Gálio	3.738.451	4.144.945	4.121.069	3.613.663	3.331.975	-7,80%	-10,87%
Dotatate - Lu177	1.259.317	1.317.166	2.251.355	3.571.028	3.393.303	-4,98%	169,46%
Flúor-18 FDG	6.112.186	5.910.162	5.987.805	3.271.296	2.608.655	-20,26%	-57,32%
Serviços	1.996.353	2.071.294	1.943.111	1.714.333	1.606.366	-6,30%	-19,53%

Fonte: COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019.

Em 2018, houve um pequeno acréscimo na quantidade total de radiofármacos fornecidos em relação a 2017.

É muito importante ressaltar que a escassez de recursos orçamentários para executar as manutenções preventivas e corretivas nos principais equipamentos das unidades de produção de FDG-¹⁸F têm ocasionado uma instabilidade do sistema de produção da CNEN. A produção de FDG-¹⁸F, na unidade produtiva do CRCN-NE, ficou interrompida durante boa parte do ano de 2018 por dificuldade na manutenção de seu ciclotron, encontrando-se, no presente

momento, novamente interrompida, aguardando peça de reposição e serviços de manutenção por parte do fabricante.

Também, a unidade de produção do IPEN teve sua operação suspensa durante todo o segundo semestre do exercício de 2018, até a formalização de um modelo de Termo de Ajustamento de Conduta (TAC), acertado junto à ANVISA, que permitiu a retomada gradual da produção a partir do início de 2019.

Já as instalações do CDTN mantiveram sua regularidade operacional. Em função desses eventos, a expectativa é que a participação da CNEN no mercado de FDG-¹⁸F se reduza ao longo dos próximos anos, acentuada pelos seguintes motivos: a entrada de novos fornecedores no mercado; a falta de flexibilidade na administração da produção e das políticas de venda feitas no âmbito da administração pública e a instabilidade que se tem verificado na produção das unidades da CNEN.

Mantido o quadro atual, é razoável esperar que em poucos anos a CNEN tenha uma participação apenas marginal no fornecimento de FDG-¹⁸F no mercado nacional, o que exigirá uma reavaliação estratégica da CNEN quanto ao seu posicionamento nesse segmento.

Permanece o impacto causado pela concessão a servidores da CNEN, por decisão judicial, de regime de trabalho especial com jornada reduzida e problemas relacionados à concessão da Gratificação Específica de Produção de Radioisótopos e Radiofármacos (GEPR), o que representa uma dificuldade adicional para a manutenção e crescimento da produção de radiofármacos nas unidades da CNEN.

Esses fatos, somados à dificuldade de reposição ou complementação das equipes de produção, afeta a capacidade de produção total. Também, ao longo do ano de 2018, as restrições orçamentárias decorrentes das dificuldades econômicas que permaneceram ao longo do exercício, afetaram a capacidade de produção da CNEN.

Além disso, houve aumento do número de aposentadorias concedidas no exercício de 2018, sem a devida reposição de pessoal qualificado. Vale repetir que a produção de radiofármacos pela CNEN se constitui em um sucesso na Administração Pública, possibilitando o desenvolvimento da medicina nuclear no país e permitindo acompanhar os progressos dessa área no mundo.

ANEXO 9 – Processos de Modelagem

O objetivo deste anexo é complementar o que já foi apresentado resumidamente, no texto principal desse trabalho, com relação à Modelagem de Sistemas Dinâmicos e também fazer outras considerações sobre o contexto em que se dá o processo de modelagem, complementando com possíveis estratégias de captura de informação que permitem construir “bons modelos de sistemas dinâmicos”.

Considerações sobre variáveis endógenas e exógenas

Conforme explicado por FORRESTER (1958, 1961), os fundamentos do MDS enfatizam as seguintes quatro áreas do conhecimento, que estavam em evidência naquela época:

- o desenvolvimento e entendimento sobre as regras de “*feedback loop*” dos sistemas complexos;
- o aumento do entendimento sobre os processos de tomada de decisão;
- o avanço da tecnologia computacional;
- a utilização do computador digital como um meio para simular modelos matemáticos realistas.

Dez anos mais tarde, *Forrester* publicou novos trabalhos (FORRESTER, 1968a, 1968b, 1969). Nesses trabalhos, *Forrester* sugeriu uma estrutura hierárquica que deve ser considerada na abordagem de DS. Essa abordagem deveria considerar os seguintes aspectos:

- 1) os limites do sistema em estudo (vide ANEXO 11) é constituído de “*feedback loops*”, que são os elementos estruturais básicos dentro do limite do sistema;
 - 2) os níveis ou estados “*stocks*” do sistema, representados por meio das variáveis de “acumulação” dentro dos “*feedbacks loops*” do sistema;
 - 3) as taxas “*flows*” que alteravam o sistema, representados por meio das variáveis de “atividade/ação” dentro dos “*feedbacks loops*”.
- Essas variáveis devem representar as seguintes características:

- objetivos;

- condições observadas;
- discrepâncias detectadas;
- ações baseadas nas discrepâncias.

RICHARDSON (2011) utiliza a evolução histórica dos trabalhos de *Forrester* para enfatizar que, a atividade de estabelecer os limites sobre os quais o MDS será construído, é prioridade sobre os demais itens.

RICHARDSON (2011) salienta que a “habilidade e visão” do projetista de DS deve ser tal que, ao identificar que existem elementos “importantes”, classificados inicialmente como exógenos, deve-se promover uma expansão “equilibrada” das fronteiras do sistema para reacomodá-los como endógenos.

Outras considerações sobre a política de modelagem

STERMAN (2000) descreve o processo e a políticas de modelagem. Em síntese, vale ressaltar quatro questões básicas a serem respondidas durante todo o processo de modelagem:

- 1) Qual a finalidade do modelo?
- 2) A quem o modelo se destina?
- 3) O modelo é útil?
- 4) As deficiências ou limitações do modelo são importantes?

Sterman sugere, ainda, que os usuários devem julgar criticamente os modelos à luz de seus propósitos, avaliando:

- 1) O horizonte de tempo que eles são capazes de representar;
- 2) Os limites de suas fronteiras;
- 3) Sua capacidade de agregação.

As fronteiras determinarão quais variáveis serão tratadas como endógenas e exógenas ao sistema e quais serão excluídas. Os fatores importantes para a finalidade do modelo devem ser capturados de forma endógena. Ao se decidir por omitir um fato ou conceito ou representá-lo de forma exógena, deve-se “cortar” todos os *loops* de realimentação que os envolva.

Modelos com fronteiras muito limitadas não são capazes de capturar a resposta do sistema às políticas ou estímulos externos, deixando que os usuários

as descubram por meio dos efeitos colaterais não previstos no mundo real. Por outro lado, fronteiras muito amplas podem tornar o sistema muito complexo para o propósito desejado.

O custo e o esforço necessários para simular um modelo também afetam a confiabilidade dos resultados. Modelos muito amplos colocam em dúvida a qualidade de todos os dados coletados, enquanto modelos mais simples podem conter informações ou dados mais confiáveis ou passíveis de refinamento. Deve-se considerar que a simples tarefa de digitação é uma possível fonte de erros, tornando os modelos mais simples menos susceptíveis à sua ocorrência.

STERMAN (2000) salienta ainda que, na prática, o processo de modelagem geralmente cai no campo do conflito organizacional. Ele cita o trabalho de MEADOWS e ROBINSON (1985), que analisaram nove modelos projetados para atender a várias questões de políticas públicas, voltadas à área de desenvolvimento econômico, recursos e meio ambiente. Na produção daqueles modelos, foram utilizadas metodologias que incluíam econometria, programação linear, análise de respostas a estímulos e DS. Apesar da boa aceitação dos modelos, MEADOWS e ROBINSON (1985) detectaram as seguintes falhas cometidas no processo de modelagem:

- 1) divergência entre os métodos e o propósito a que se destinava o modelo;
- 2) deficiência na qualidade da documentação do modelo;
- 3) suposições absurdas escondidas sob estruturas complexas;
- 4) conclusões que não se baseavam na “saída do modelo”;
- 5) estratégias de “gerenciamento de projetos” que destruíam a possibilidade de influenciar a política real (vigente na organização).

Com intuito de preservar a integridade, sensibilidade, representatividade e conformidade dos processos de modelagem, STERMAN (2000) sugere aos projetistas e usuários dos modelos dinâmicos, que deem atenção especial para as seguintes questões referentes aos modelos projetados:

- 1) Quanto a sua finalidade adequabilidade e limites (fronteiras):
 - a) Qual é o propósito do modelo?
 - b) Qual é a fronteira do modelo?

- i) As questões levantadas são importantes para a finalidade endógena?
 - ii) Quais variáveis e quais questões “importantes” foram caracterizadas como exógenas ou foram excluídas?
 - iii) Existem variáveis classificadas como importantes e que foram excluídas porque não existem dados numéricos para quantificá-las?
- c) Qual é o horizonte temporal relevante capaz de representar bem o sistema?
- i) O modelo inclui os fatores que podem mudar significativamente ao longo do horizonte de tempo, tornando-se um elemento endógeno?
- d) O nível de agregação é compatível com o propósito do modelo?
- 2) Quanto à sua estrutura física e estrutura de tomada de decisão:
- a) Os modelos respeitam as leis básicas da física, tais como o princípio de conservação da matéria?
 - i) As dimensões de todas as equações são consistentes?
 - b) A estrutura contendo “estoques” e “fluxos” que está explícita no modelo é compatível com seu propósito?
 - c) O modelo representa a dinâmica do desequilíbrio do sistema ou o modelo assume que o sistema está em equilíbrio, ou próximo do equilíbrio, na maior parte do tempo?
 - d) Os atrasos, restrições e gargalos foram devidamente considerados no modelo?
 - e) As pessoas envolvidas no processo de modelagem agem racionalmente e tentam otimizar suas tarefas?
 - i) O modelo considera as limitações cognitivas das pessoas, a realidade organizacional, as motivações não econômicas e os fatores políticos?
 - f) As decisões simuladas estão baseadas em informações reais obtidas dos atuais/reais tomadores de decisão?
 - i) O modelo considera os atrasos e distorções e ruídos presentes no fluxo de informações?

- 3) Quanto à sua robustez e sensibilidade às hipóteses assumidas:
 - a) O modelo mantém-se robusto diante de fatores extremos, variações nas entradas (estímulos) e mudanças na política organizacional?
 - b) As políticas organizacionais são sensíveis às possíveis variações nas hipóteses assumidas, por exemplo, as hipóteses sobre os parâmetros, sobre as agregações e sobre os limites de fronteira do modelo?
- 4) Quanto ao seu pragmatismo e à política de uso do modelo:
 - a) O modelo está documentado?
 - i) A documentação está disponível ao público?
 - ii) O modelo pode ser executado “no seu computador”?
 - b) Que tipos de dados foram utilizados para desenvolver e testar o modelo (por exemplo; dados estatísticos coletados por terceiros, fontes de dados primários, dados quantitativos baseados em observações e pesquisa de campo, dados de arquivos materiais, dados de entrevistas)?
 - c) Quais são os procedimentos de teste e de construção utilizados pelos projetistas para garantir a confiabilidade do modelo?
 - i) Existe uma revisão crítica e independente, feita por terceiros, sobre o modelo?
 - d) É possível reproduzir os resultados/efeitos observados na simulação do modelo?
 - i) O modelo reproduz ou esconde o comportamento do sistema?
 - e) Qual é o custo para executar a simulação do modelo?
 - i) A disponibilidade orçamentaria permite que se realizem, adequadamente, os testes de sensibilidade?
 - f) Qual é o tempo necessário para revisar e atualizar o modelo?
 - g) O modelo será operado pelos projetistas que o conceberam ou por terceiros?
 - h) Quais são as tendências ideológicas e políticas dos projetistas e dos usuários do modelo?

- i) Como essas tendências podem afetar os modelos, tanto deliberadamente quanto inadvertidamente?

Group Model Building (GMB)

Os *Group Model Building* (GMB) são grupos dedicados a prestar serviços de modelagem de sistemas usando a MDS. Eles agem como facilitadores no processo de modelagem. Têm o papel de produzir uma perspectiva compartilhada da situação problemática e das possíveis soluções ou propostas de melhoria passíveis de serem implementadas (RICHARDSON; ANDERSEN, 1995).

A Figura 134 é uma representação gráfica dos processos envolvidos nos trabalhos de modelagem executados pelo *Group Model Building*. Observa-se que os *Stakeholders* são citados explicitamente e implicitamente nos processos de modelagem adotados pelos GMBs (AGNUSZEWSKI; SENDZIMIR, 2009).

Figura 134 – Processo de modelagem utilizado pelo *Group Model Building* (GMB)

Fonte: MAGNUSZEWSKI; SENDZIMIR, 2009.

RICHARDSON e ANDERSEN (2010) destacam a importância das “Atividades de Gerenciamento”, os “Limites e Objetivos do Modelo” e as “Tensões” entre o Modelo Mental e os Padrões (definidos pelas melhores práticas de modelagem), com os quais a equipe GMB deve trabalhar. STERMAN (2000) acrescenta que os projetistas de sistemas dinâmicos devem:

- aprender a trabalhar eficazmente com grupos, onde os tomadores de decisão estão sempre “extremamente ocupados”;
- identificar mudanças sustentáveis e implementáveis nas organizações;
- esboçar as mudanças por meio de modelos físicos representativos e compreensíveis aos usuários;
- simular o efeito de tais mudanças na estrutura funcional da organização;
- pensar sistemicamente.

Sterman menciona, ainda, que as habilidades necessárias para se modelar eficazmente um sistema complexo e dinâmico são raras. Elas exigem, entre outras coisas, a capacidade de transpor obstáculos estruturais dentro das organizações, que podem frustrar o processo de captura dos *feedbacks* (*loops* corporativos de informação) e, conseqüentemente, impedir que o processo de modelagem ocorra eficazmente. O autor acrescenta, finalmente, que processos bem-sucedidos de modelagem de sistemas complexos, exigem:

- ferramentas que permitam elucidar e representar o modelo mental, capturado pelos projetistas de DS, sobre a situação problemática;
- métodos formais de modelagem e simulação capazes de testar e melhorar os modelos mentais capturados e que permitam, também, conceber e praticar novas políticas;
- métodos capazes de aprimorar o raciocínio científico, melhorar o desempenho coletivo e contornar rotinas defensivas criadas por indivíduos ou equipes.

ANEXO 10 – Teoria de Controle

O objetivo deste anexo é fazer uma breve revisão dos termos básicos utilizados no processo de modelagem de sistemas de controle, cujos conceitos contribuíram para *Forrester* idealizar a metodologia ou a abordagem DS.

O que se pretende abordar são os processos de criação e representação gráfica dos sistemas físicos e os vínculos desses com as leis físicas que os governam (ex. Leis de *Newton* e leis de *Kirchoof*).

É importante abordar também a vantagem e a possibilidade de transcrever os modelos físicos em modelos matemáticos, utilizando equações diferenciais e, posteriormente, utilizar métodos de simplificação (ex. a Transformada de *Laplace*).

Para reduzir os arranjos matemáticos daquelas equações a Transformada de *Laplace* não é utilizada na modelagem da DS. Ela é mencionada nesse anexo para evidenciar que há processos efetivos de simplificação de modelos. Faz-se também considerações sobre como modelar e simular sistemas, com o objetivo de estabelecer um vínculo com a modelagem de sistemas dinâmicos.

Sistemas de Controle

Segundo OGATA (2000), controle automático de sistemas é uma atividade da engenharia cada vez mais aplicada às tarefas que envolvem, por exemplo, controle de processos industriais e de manufatura, guias de mísseis, controle e altitude de aeronaves, controle de sistemas robóticos, entre outros. Os conceitos e ferramentas utilizados para modelar e controlar os sistemas complexos modernos não estão restritos somente à área de engenharia, mas podem ser aplicados a outras áreas do conhecimento, como a economia, a sociologia, a saúde, o meio ambiente, entre outras.

Os primeiros trabalhos sobre o controle automático de máquinas a vapor datam do século XVIII, porém foi em 1922 que *Minorsky* idealizou um controlador automático para pilotar navios, que utilizava equações diferenciais para representá-lo. Desde então, a teoria de controle vem evoluindo e, atualmente, se aplica ao controle ótimo de sistemas determinísticos e estocásticos, ao controle adaptativo,

ao controle de aprendizado, ao controle robusto e outras técnicas de controle não linear (OGATA, 2000).

Segundo OGATA (2000), a teoria de controle moderna foi concebida na década de 60 como uma nova forma de analisar e projetar sistemas de controle mais complexos. O cenário de desenvolvimento e proposta da nova teoria de controle considerou o aumento de complexidade dos sistemas de engenharia, o aumento de exigência de precisão no cumprimento de requisitos de projeto e a facilidade de acesso a recursos computacionais, para propor uma nova forma de analisar e projetar sistemas complexos. Essa nova abordagem utilizava os conceitos de “estado” e “variável de estado” para representar tais sistemas.

As técnicas aplicadas na teoria de controle se dividem basicamente em dois grupos: (1) Controle Clássico e (2) Controle Moderno.

Conforme OGATA (2000), o Controle Clássico se aplica a sistemas lineares, invariantes no tempo e monovariáveis (apenas uma entrada e uma saída). O Controle Moderno se aplica a sistemas mais complexos que consideram entradas e saídas múltiplas, lineares ou não lineares, variantes ou invariantes com o tempo.

As variáveis de estado de um DS constituem o menor conjunto de variáveis que, quando conhecidas em um determinado instante, determinam completamente o comportamento do sistema nos instantes futuros, desde que as entradas sejam conhecidas em todos esses instantes (OGATA, 2000).

Conforme mencionado por BITENCOURT JÚNIOR (2003), para se modelar um sistema, não é necessário que as variáveis de estado sejam fisicamente mensuráveis. Na prática, existem casos em que não se podem medir diretamente todas essas variáveis. Porém, existem modelos em que os processos de controle requerem o conhecimento completo de todos os espaços de estado do sistema que se está estudando. Nesses casos, surge a necessidade de se estimar as variáveis que não puderam ser medidas. O trabalho de controle se resume a identificar e estimar essas variáveis e controlar sua ação no sistema que se deseja controlar.

Sistema de controle em malha aberta e em malha fechada (recursivo)

Sistemas dinâmicos são sistemas cujo comportamento se altera em função do tempo, em decorrência de um estímulo interno ou externo. No sistema em malha fechada, a saída (ou um valor de referência da saída) é realimentada na

entrada para controlar a planta (ou o processo). No caso dos sistemas em malha aberta, não há essa realimentação, e a planta é controlada com valores de referência previamente estabelecidos (ASTRÖN; MURRAY, 2010).

Existem vantagens e desvantagens ao se modelar um sistema usando controles em malhas abertas ou fechadas. Segundo OGATA (2000), do ponto de vista de estabilidade, é mais fácil construir o sistema de controle em malha aberta. Ainda segundo o autor, é aconselhável usar controles em malha aberta em sistemas onde as entradas são conhecidas antecipadamente no tempo e nos quais não há distúrbios.

A título de exemplo, pode-se dizer que, qualquer sistema de controle que opere em uma base de tempo, é de malha aberta. Por exemplo, um controle de tráfego por meio de sinais, operados em base de tempo. Se, entretanto, o número de carros parados em cada sinal de trânsito, de uma área congestionada, for medido continuamente e informado ao elemento controlador dos sinais de trânsito (influenciando na sua ação), então o sistema passará a atuar como uma malha fechada (OGATA, 2000).

Processo

É a parte do sistema que deve ser controlada. Essa parte do sistema de controle pode ser um equipamento, um conjunto de itens de um determinado processo, um subsistema (de um sistema maior), um processo de crescimento urbano, um processo de contágio e disseminação de doenças, um processo biológico, um processo químico, um processo econômico, entre outros. Outra observação importante é que, antes de ser controlada, a planta precisa ser modelada, ou seja, a planta precisa passar por uma modelagem física e matemática para facilitar sua análise e simulação (OGATA, 2000).

O processo de modelagem da planta (ou da situação que se deseja estudar) é o que de fato se exercita quando se emprega a metodologia de DS.

Sistema

É uma combinação de componentes que atuam em conjunto e realizam alguma tarefa. O sistema não está limitado a algo físico. O conceito de sistema pode ser aplicado a fenômenos abstratos, dinâmicos como, por exemplo, aqueles encontrados na economia, na sociologia, na biologia, entre outros. (OGATA, 2000).

Como a teoria geral de sistemas faz parte dos fundamentos da metodologia de DS, no Anexo 11 tem-se uma breve revisão sobre o tema.

Distúrbio

É uma perturbação que afeta o valor de saída do sistema. Os distúrbios podem ser gerados internamente ou externamente ao sistema. Quando a planta é excitada por distúrbios, esses devem ser moldados como sinais de entrada no sistema (OGATA, 2000).

Existem distúrbios previsíveis e imprevisíveis em sistemas de controle. Perturbações conhecidas ou previsíveis podem ser sempre compensadas no sistema, ao passo que distúrbios imprevisíveis exigem a utilização de dispositivos de controle como, por exemplo, preditores para corrigir possíveis oscilações na planta (OGATA, 2000).

Modelos matemáticos de sistemas físicos e equações diferenciais

Conforme explicado por OGATA (2000), a maioria dos DS, independentemente de serem mecânicos, elétricos, térmicos, hidráulicos, econômicos, biológicos, entre outros, podem ser caracterizados por “equações diferenciais”.

A resposta de um sistema dinâmico a uma determinada entrada (ou função de excitação) pode ser obtida se essas equações diferenciais são resolvidas. As equações diferenciais são obtidas utilizando as leis físicas, que governam o sistema em análise, por exemplo, as leis de *Newton*, para sistemas mecânicos e as leis de *Kirchhoff*, para sistemas elétricos.

A descrição matemática das características dinâmicas de um sistema é denominada “modelo matemático”, sendo que sua obtenção é o primeiro e mais importante passo no processo de análise de um sistema dinâmico.

Simplicidade e precisão

Durante o processo de obtenção de um modelo matemático de um sistema, deve-se estabelecer um compromisso entre a simplicidade do modelo e a precisão dos resultados que se pretende estudar.

OGATA (2000) esclarece que a rapidez com a qual os computadores atuais podem desempenhar funções aritméticas, permite que se desenvolva

modelos matemáticos com centenas de equações matemáticas, capazes de representar o sistema físico “quase que completamente”. Porém, em sistemas onde não se exige uma precisão extrema é aconselhável que se inicie o processo de modelagem, utilizando modelos mais simplificados.

OGATA (2000) alerta ainda que, ao se optar por modelos simplificados, certas propriedades físicas do sistema em análise são ignoradas, por exemplo, quando se deseja trabalhar com sistemas lineares e se despreza certas não linearidades inerentes ao sistema. O autor enfatiza que se os efeitos que as propriedades ignoradas apresentarem na resposta do sistema forem pequenos (desprezíveis), haverá uma forte correlação entre “os resultados de análise do modelo matemático” e “os resultados observados no sistema físico”, o que conferirá validade ao modelo.

OGATA (2000) também salienta que, na solução de um novo problema, é sempre desejável construir, inicialmente, um modelo simplificado, de modo a se adquirir um conhecimento básico e geral sobre a modelagem e sobre a solução do problema. Um modelo matemático mais completo poderá ser elaborado posteriormente para se fazer uma análise mais detalhada.

Sistemas lineares

Sistemas lineares são aqueles nos quais as equações diferenciais do modelo matemático são lineares. A resposta desses sistemas às várias entradas diferentes pode ser obtida excitando-se o sistema com uma entrada de cada vez e, posteriormente, somando-se as respostas individuais obtidas, que é o princípio da superposição. Este princípio permite que se representem sistemas complexos por meio de equações diferenciais lineares, cujas soluções são mais simples (OGATA, 2000).

Sistemas não lineares

São sistemas nos quais o princípio da superposição não se aplica; eles são representados por equações não lineares.

Segundo OGATA (2000), embora muitas relações físicas sejam representadas por equações lineares, as “relações reais” não são exatamente lineares. O autor esclarece que, na prática, muitos sistemas envolvem relações não lineares entre as variáveis que os representam. Nessas circunstâncias, um dos

artifícios utilizados para representar sistemas não lineares usando equações lineares, é considerar que essas equações são, de fato, representativas do sistema apenas em determinadas faixas de operação. Para alguns casos específicos, esse tipo de abordagem pode ser útil e, às vezes, suficiente. Os sistemas de controle reais são sempre não lineares.

Função de Transferência

A Função de Transferência é uma expressão matemática que relaciona a saída e a entrada de um sistema linear em termos dos parâmetros que o descreve (OGATA, 2000).

Ela independe da entrada, ou seja, da excitação que se imprime ao sistema. O conceito “Função de Transferência” aplica-se somente a sistemas lineares invariantes no tempo, embora possa ser estendido a certos sistemas não lineares. A função de transferência inclui as unidades necessárias para relacionar a saída à entrada de um sistema; porém, não fornece qualquer informação relativa à estrutura física do sistema (OGATA, 2000).

Semelhança na modelagem de sistemas (sistemas análogos)

Sistemas físicos diferentes (elétricos, mecânicos, econômicos, entre outros) podem empregar formas de modelagem semelhantes ou até podem ser representados pela mesma Função de Transferência.

OGATA (2000), explica que o conceito de sistemas análogos é muito útil na prática, pois permite que determinados tipos de sistemas sejam representados por seus equivalentes, mais fáceis de serem manuseados experimentalmente.

Essa identidade observada no processo de modelagem pode transcender a área de engenharia e ser aplicada a outras áreas do conhecimento, como a economia, a administração, a saúde, entre outras. (OGATA, 2000).

A Transformada de Laplace

A Transformada de Laplace é um método utilizado para solucionar equações diferenciais lineares. Ele converte funções comuns, tais como, funções senoidais e exponenciais em funções algébricas que utilizam a variável “s”. Operações como derivação e integração também podem ser “simplificadas” e

substituídas por operações algébricas no plano complexo. Operações de translação no tempo (ex. atrasos) podem ser simplificadas usando um produto exponencial. Uma das principais vantagens da utilização do método de Transformada de *Laplace* é que ele permite o uso de técnicas gráficas para prever o desempenho de um sistema sem a necessidade de resolver as equações diferenciais que o descrevem (OGATA, 2000).

A Transformada de *Laplace* não é utilizada na metodologia de DS; ela é citada aqui para evidenciar as possibilidades de simplificação na fase de modelagem e, conseqüentemente, na fase de simulação dos sistemas.

Outra observação importante é que os recursos computacionais atuais oferecem *softwares* dedicados, como por exemplo, o *Vensim*, *Automation Studio*, *Stella Architect*, entre outros (que em última análise são integradores diferenciais), que ajudam o projetista no processo de simulação (e solução das equações diferenciais) dos sistemas projetados.

Estado

O estado de um sistema dinâmico é definido como o menor conjunto de valores de variáveis (chamadas de variáveis de estado), de tal modo que o conhecimento destes valores em $t = t_0$, junto com o conhecimento dos valores dos sinais de entrada para $t \geq t_0$, determina completamente o comportamento do sistema em qualquer instante $t \geq t_0$. O conceito de estado não está limitado aos sistemas físicos, ele se aplica igualmente aos sistemas biológicos, econômicos, sociais e outros (OGATA, 2000).

Variáveis de estado

Variáveis de estado de um sistema dinâmico são grandezas, cujos “conjunto de valores” determina o estado do sistema. As variáveis de estado não precisam ser grandezas físicas mensuráveis ou observáveis. Essa liberdade na escolha de variáveis de estado é uma vantagem dos métodos de modelagem que utilizam espaços de estado para representar sistemas (OGATA, 2000).

Quando se modela um sistema usando variáveis de estado, estas variáveis devem traduzir os valores quantitativos que representam o sistema. Por exemplo, ao se modelar um corpo em movimento as variáveis de estado devem ser a “velocidade” e a “posição” em função do tempo. Ao se modelar a dinâmica de

uma população, as variáveis de estado podem ser, por exemplo, representadas pelo número de pessoas existentes, as que nascem, as que morrem e as que migram (OGATA, 2000).

Os modelos de espaço de estado são utilizados para prever a evolução do estado do sistema diante de uma determinada condição (ASTRÖN; MURRAY, 2010).

Espaço de estado

É o espaço n -dimensional, cujos eixos coordenados consistem dos eixos $x_1, x_2, \dots, x_n$. Qualquer estado pode ser representado por um ponto no espaço de estado (OGATA, 2000).

Equações no espaço de estado

O estado de um sistema dinâmico é escrito como um conjunto de variáveis que caracteriza completamente o movimento deste sistema, com a finalidade de prever movimentos futuros. No caso de um sistema planetário os estados são as posições e as velocidades dos planetas, cujo conjunto de todos os espaços possíveis é chamado de espaço de estado (ASTRÖN; MURRAY, 2010).

De forma análoga, um sistema econômico, financeiro, de saúde, de manejo de recursos, por exemplo, poderão ser mapeados utilizando o mesmo princípio.

A modelagem da dinâmica de sistemas utilizando os conceitos de espaço de estado, envolve três tipos de variáveis: variáveis de entrada, variáveis de saída e variáveis de estado. A representação da DS envolve elementos que “memorizem” os valores de excitação do sistema.

Uma vez que os “integradores” atuem nos sistemas de controle, de forma contínua no tempo, como “dispositivos de memória”, os sinais de saída destes integradores podem ser considerados como os valores das variáveis que definem o estado interno do sistema dinâmico. Assim, as variáveis de saída dos integradores servem como variáveis de estado. O número de variáveis de estado necessário para a definição completa da dinâmica de um sistema é igual ao número de integradores envolvidos no sistema (OGATA, 2000).

Modelos determinísticos e modelos estocásticos

Conforme explicado por AGUIRRE (2000), citado por BITENCOURT JÚNIOR (2003), modelos determinísticos são aqueles nos quais não são modeladas incertezas de nenhuma natureza, ao passo que nos modelos estocásticos, as incertezas são modeladas na forma de variáveis aleatórias.

Segundo BITENCOURT JÚNIOR (2003), quando se deseja investigar o comportamento de um sistema real, observando como ele responde a determinados tipos de entrada, é importante que se desenvolva um modelo matemático que represente adequadamente alguns aspectos deste sistema. Essa modelagem pode ser feita por meio do uso de técnicas de análise e processos determinísticos ou estocásticos produzindo, respectivamente, modelos determinísticos ou estocásticos.

Nos modelos determinísticos, não há termos referentes às fontes de incertezas, tornando-os mais simples; porém, menos representativos que os sistemas reais (BITENCOURT JÚNIOR, 2003).

Aspectos da Identificação de Sistemas

Conforme explicado por CORRÊA (1997), os modelos matemáticos gerados por meio da identificação de sistemas podem ser divididos em: modelos entrada de saída e modelos em espaço de estados.

Os modelos de entrada-saída descrevem a saída $y(t)$ do sistema em função da entrada $x(t)$. Esses modelos não possuem nenhuma informação das variáveis internas do sistema (CORRÊA, 1997).

Outra observação importante feita por CORRÊA (1997) é a de que, na modelagem por entrada e saída, os dados de identificação do sistema são obtidos medindo-se simultaneamente a resposta do sistema a uma determinada excitação, predeterminada, de entrada. A qualidade do modelo obtida com essa técnica está intimamente ligada à característica do sinal de excitação, de tal forma que o modelo obtido retratará somente as características do sistema que tiverem sido excitadas pelo sinal de entrada. Apesar de útil, essa técnica pode produzir modelos específicos (dedicados) ou menos fiéis às características reais do sistema.

Já os modelos em espaço de estados permitem analisar o comportamento das variáveis internas do sistema para uma dada região de operação (CORRÊA, 1997).

Exemplos de sistemas de controle

OGATA (2000) apresenta uma série de exemplos ricamente detalhados de sistemas elétricos, hidráulicos, térmicos, entre outros.

A seguir, faz-se um breve relato de alguns sistemas igualmente modeláveis e controláveis; porém, aplicados a outras áreas do conhecimento que permitem fazer um vínculo mais direto com a MDS idealizada por *Forrester*.

Sistemas econômicos

Conforme explicado por ASTRÖM e MURRAY (2010), a economia é um sistema grande, dinâmico com muitos atores, por exemplo, governos, organizações, empresas e indivíduos. Nesse sistema, os governos controlam a economia por meio de leis e impostos, controlam os bancos centrais por meio da fixação das taxas de juro e controlam as empresas fazendo investimentos e fixando preços. Os indivíduos também interferem nesse modelo econômico, por meio das compras, das poupanças e dos investimentos que realizam.

Ainda segundo ASTRÖM e MURRAY (2010), há um considerável esforço para se modelar sistemas econômicos, tanto no nível macro quanto no nível micro. Essa modelagem, porém, não é trivial, visto que o sistema é fortemente influenciado pelos comportamentos de seus diferentes atores.

Como exemplo desses esforços de modelagem, ASTRÖM e MURRAY (2010) citam os trabalhos de KEYNES (1936), que desenvolveu um modelo simples para entender as relações entre o Produto Interno Bruto (PIB), o investimento, o consumo e os gastos governamentais de um país. Uma das conclusões de *Keynes* foi que, sob certas condições, por exemplo, durante a depressão de 1930, um aumento de investimento nos gastos governamentais poderia refletir positivamente no PIB. Essa ideia tem sido usada por vários governos para tentar aliviar cenários econômicos de depressão.

ASTRÖM e MURRAY (2010) citam, ainda, outros exemplos de modelagem aplicados a sistemas econômicos, idealizados por economistas que receberam prêmios internacionais, como *Paul A. Samuelson*, que recebeu o prêmio Nobel de economia, em 1970, pelo o trabalho científico sobre a “teoria econômica estática e dinâmica”. Outro exemplo é o de *Lawrence Klein*, que recebeu o mesmo prêmio, em 1980, pelo desenvolvimento de grandes modelos dinâmicos com

múltiplos parâmetros que utilizam dados históricos. Esses modelos foram utilizados para modelar a economia norte americana no período de 1929 a 1952.

Ainda segundo ASTRÖM e MURRAY (2010), outros pesquisadores modelaram sistemas de outros países e outros períodos econômicos. Em 1997, *Myron Scholes* dividiu o prêmio Nobel com *Robert Merton*, pela proposta de um novo método para determinar o valor dos derivativos nas transações financeiras. Esse é um ingrediente chave no modelamento dinâmico da variação dos preços das ações, sendo amplamente utilizado por bancos e investidores.

Em 2004, *Finn Kydland* e *Edward C. Prescott* também compartilharam o prêmio de economia por suas contribuições à macroeconomia dinâmica, demonstrando a consistência temporal existente entre a política econômica e os *drives* de força contidos nos ciclos de negócios, um tópico que, segundo ASTRÖM e MURRAY (2010), está claramente relacionado com os conceitos da dinâmica e controle.

ASTRÖM e MURRAY (2010) salientam também que uma das razões pelas quais é difícil modelar sistemas econômicos é o fato de que não existem leis de conservação para aqueles sistemas. Um exemplo típico é o caso da atribuição de valor a uma empresa, utilizando como referência suas ações. Neste processo de valoração, o valor das empresas pode mudar rapidamente e de forma irregular. Conforme explicado ASTRÖM e MURRAY (2010), existem, no entanto, algumas áreas dentro da economia com leis de conservação que permitem a modelagem de alguns segmentos da economia. Um desses exemplos é o “controle de estoque”, utilizando o fluxo de informações e o fluxo de produtos a partir de um fabricante até o varejista.

Nessa forma de modelagem, os produtos são grandezas físicas que obedecem a uma lei de conservação, e o sistema pode ser modelado pelo número de produtos nos diferentes estoques. Os autores salientam que existem benefícios econômicos consideráveis no controle da cadeia de suprimentos de uma organização, de tal forma que é possível garantir que os produtos sejam devidamente disponibilizados aos clientes e, simultaneamente, os custos de manutenção dos estoques sejam minimizados.

ASTRÖM e MURRAY (2010) mencionam que os verdadeiros problemas deste tipo de sistema (cadeia de suprimento dinâmica) são complexos. Um dos cenários possíveis é o de que pode haver diversidade de produtos, diferentes

fabricantes, distribuídos em diversas regiões geográficas e que, por sua vez, podem utilizar outras cadeias de suprimentos. É um cenário com múltiplos *feedback-loops* em que cada agente tenta controlar seu nível de estoque.

Controlar as cadeias de suprimento foi proposto, inicialmente, por FORRESTER (1961), que alertava para os benefícios econômicos que poderiam ser obtidos empregando-se os modelos de minimização de estoques. O uso desses modelos foi acelerado consideravelmente quando a tecnologia da informação foi aplicada para prever as vendas, manter o controle de produtos e permitir a produção *just-in-time*.

Neste contexto, a atividade de *Supply Chain Management* tem contribuído de maneira significativa para o sucesso crescente dos distribuidores globais.

Sistema de controle de estoques

Na produção industrial, a taxa de produção e o nível de estoques é um exemplo de sistema de controle em malha fechada. Nesses casos, o nível de estoque real (que é a saída do sistema) é comparado com o nível de estoque desejado (que pode variar em função do mercado). Se houver diferenças entre os níveis de estoque “real” e “desejado”, a taxa de produção é ajustada, de modo a minimizar o erro (tornando o estoque real próximo do ideal) e maximizar os lucros. Existem trabalhos clássicos sobre o comportamento do mercado, como o *Market Growth as Influence by Capital Investment by Forrester*, 1958, em que o autor faz uma análise detalhada sobre o crescimento do mercado. No texto principal, dessa tese, o modelo de crescimento de mercado, conforme foi proposto por *Forrester* em 1958, é reproduzido.

Sistema de controle empresarial/comercial

OGATA (2000) menciona que um sistema de controle comercial geralmente envolve muitos grupos, em que cada tarefa designada a um grupo representa um elemento “dinâmico” do sistema. Métodos de realimentação (*feedbacks*), com relatos sobre as tarefas de cada grupo, devem ser estabelecidos a fim de se obter uma operação eficiente do sistema. O inter-relacionamento entre grupos funcionais deve ser conhecido e minimizado de forma a diminuir os “atrasos” indesejados no sistema.

Um sistema comercial é um sistema de malha fechada e um bom projeto de controle para este tipo de sistema, deve diminuir as tarefas de controle administrativo. Os distúrbios nesse tipo de sistemas estão geralmente relacionados à carência de mão de obra e de matéria-prima, à interrupção nas comunicações e aos erros humanos. O estabelecimento de um sistema de estimação bem fundamentado, baseado em dados estatísticos, é imperativo para uma administração otimizada desses sistemas. É um fato bem conhecido que o desempenho desses sistemas pode ser melhorado pelo uso de estratégias de *lead time* ou “antecipação”.

OGATA (2000) salienta que, para aplicar a teoria de controle, a fim de melhorar o desempenho deste tipo de sistema, deve-se representar as características dinâmicas dos grupos que compõem o sistema, utilizando um conjunto de equações matemáticas simples.

Modelagem de sistemas dinâmicos

Conforme explicado por ASTRÖM e MURRAY (2010), um modelo é uma representação matemática de um sistema físico, biológico, econômico ou de informações. Modelos nos permitem raciocinar sobre um sistema e fazer previsões sobre o seu comportamento e sobre a dinâmica de seu funcionamento.

Ainda segundo ASTRÖM e MURRAY (2010), um sistema dinâmico é aquele em que os efeitos, devido a determinadas ações (estímulos), não ocorrem imediatamente. Por exemplo, a velocidade de um carro não muda imediatamente quando o pedal do acelerador é acionado, nem a temperatura ambiente se eleva instantaneamente quando um aquecedor é ligado. Da mesma forma, uma dor de cabeça não desaparece logo após um analgésico ser tomado; mas requer tempo para que ele faça efeito.

Analogamente, em sistemas de negócios, o aumento de *budget* para um determinado projeto de desenvolvimento não aumenta as receitas no curto prazo, embora possa fazê-lo a longo prazo. Todos esses são exemplos de sistemas dinâmicos, nos quais o comportamento do sistema muda/evolui com o passar do tempo.

ANEXO 11 – Teoria Geral de Sistemas (TGS)

O objetivo deste anexo é fazer uma breve revisão sobre os principais termos utilizados no estudo da Teoria Geral de Sistemas (TGS) para posicionar a metodologia de sistemas dinâmicos, conforme proposta por FORRESTER (1961).

Histórico sobre a TGS

Conforme mencionado por BAIANU (2011), o termo sistema tem uma longa história e remonta à linguagem grega. NO século XIX, foram produzidos trabalhos como o do físico francês *Nicolas Leonard Sadi Carnot*, sobre termodinâmica, que empregou pela primeira vez o conceito de sistemas relacionando-o às ciências naturais.

Existe uma grande quantidade de obras dedicadas a descrever e classificar o termo sistema e suas derivações (sistemas sociais, sistema dinâmicos, pensamento sistêmico, entre outras). Dentre os pioneiros no estudo e fundamentação da TGS, destacam-se autores, como *Wiener*, *Luhmann* e *Bertalanffy*.

O norte-americano *Norbert Wiener* (1894 – 1964), matemático e filósofo, cunhou o termo cibernética que, posteriormente, deu fundamentação ao conceito de realimentação (*feedback*) em sistemas. Seus trabalhos influenciaram as áreas de engenharia, controle de sistemas, ciência da computação, neurociências, filosofia e organização da sociedade (WIENER, 1961).

Inicialmente, WIENER (1961) definiu cibernética como sendo “o estudo científico do controle e da comunicação que ocorre entre os animais e entre as máquinas. Embora o termo venha se transformando ao longo do tempo, pode-se dizer que os conceitos sobre governança, sistemas realimentados circulares (*feedbacks*), sistemas de controle e redes inteligentes foram influenciadas pelos estudos da cibernética.

A cibernética tem sido usada, inclusive nas ciências que envolvem o homem, como nos estudos referentes aos processos cognitivos, na terapia familiar, no desenvolvimento de sistemas de informação, de tomada de decisão, de gestão, de governo, nas redes complexas de comunicação, entre outras (WEB DICTIONARY OF CYBERNETICS AND SYSTEMS, 2016).

O alemão *Niklas Luhmann* (1927 – 1998) foi um cientista social que se dedicou a estudar a “teoria da sociedade”, elaborando alguns postulados sobre o comportamento sistêmico da estrutura social. Em sua opinião, o elemento mais importante do sistema social é a “comunicação (informação)”. O sistema social só existe se houver a comunicação: “ela transforma e é transformada pelo supercomplexo sistema (tecido ou rede) social constituído por indivíduos que reagem de forma cognitiva aos seus estímulos”. *Luhmann* considerava que um sistema poderia ser definido por uma fronteira entre si e o ambiente. O interior do sistema seria uma zona de reduzida complexidade. A comunicação intrínseca do sistema fluiria considerando apenas uma quantidade limitada de todas as informações disponíveis no seu exterior. O sistema agiria filtrando e processando as informações do ambiente. O autor considerava que este processo de filtragem atuava como uma redução de complexidade (LUHMANN, 2012).

O austríaco *Karl Ludwig von Bertalanffy* (1901 – 1972), biólogo e cientista social, foi o idealizador da teoria geral dos sistemas (*General Systems Theory* - GST) e autor do livro *General System Theory* (1968). Ele é um dos autores frequentemente citado nos textos relativos à sistemas. Segundo ALBERT *et al.*, (2002), citado por BAIANU (2011), em 1945, *Bertalanffy* propôs os moldes, os princípios e as leis gerais, sobre sistemas e suas subclasses. O autor chama a atenção para a independência comportamental dos sistemas, independentemente da sua especificidade, da natureza de seus elementos e da relação de forças entre estes.

Segundo BAIANU (2011), “sistema” pode ser definido como um conjunto de entidades interdependentes, reais ou abstratas, que interagem formando um todo integrado. O termo sistema também pode se referir a um conjunto de regras que governam o comportamento de um sistema.

Ainda segundo BAIANU (2011), as pesquisas científicas que se destinam ao estudo das propriedades gerais dos sistemas atuam nos campos da teoria de sistemas, ciência de sistemas, engenharia de sistemas e sistemas. Entretanto, independentemente do campo de atuação, a maioria dos sistemas compartilham características comuns, como por exemplo:

- sistemas são abstrações da realidade;
- sistemas têm uma estrutura composta por partes;

- sistemas têm um comportamento que envolve a entrada, o processamento e a saída de material (ou informação ou energia);
- sistemas possuem interconexões e relações funcionais e estruturais entre várias de suas partes.

BERTALANFFY (1968) definiu sistemas como sendo “um conjunto de elementos inter-relacionados com objetivo comum”. Segundo o autor, a revolução das novas experiências na qual a sociedade estava vivenciando no campo da engenharia, da química, da mecânica, da comunicação, devido aos avanços tecnológicos do pós-guerra, estava exigindo que as pessoas desenvolvessem novas formas de se relacionar com as máquinas, com as finanças, com a economia, com a sociedade e com a política, o que propiciava uma série de novos problemas, complexos e interconectados.

Ainda segundo BERTALANFFY (1968), essa nova visão de mundo fazia com que a abordagem *System Thinking* se tornasse o tema dominante dos debates científicos e corporativos da época.

A TGS propõe que, ao se analisar um problema, deve-se considerar todas as variáveis envolvidas nele e, principalmente, suas inter-relações. O autor chama a atenção para o fato de que se as inter-relações forem negligenciadas, os administradores podem ser levados a tomar decisões equivocadas (BERTALANFFY, 1968).

BERTALANFFY (1968) menciona, ainda, que tal complexidade torna a *system approach* necessária, e que ela requer um especialista (ou time de especialistas) em sistemas que seja capaz de examinar a complexa rede de informações que o compõe e encontrar o ponto ótimo (de menor custo e/ou de maior eficiência) em que o sistema possa operar.

MEADOWS (2008) faz as seguintes considerações sobre sistemas:

- sistemas são um conjunto de coisas ou pessoas ou células ou moléculas, entre outras, que estão interconectadas de tal forma que produzem um padrão particular de comportamento ao longo do tempo. Quando estimulado por forças externas, o sistema responde a elas de acordo com suas características internas;
- pode-se dizer que, no mundo real, quando os sistemas representam indivíduos, empresas, cidades, economias, em geral, as respostas

sistêmicas aos estímulos externos, são complexas. Os cenários listados a seguir são exemplos da complexidade que a visão sistêmica impõe:

- os líderes políticos não causam recessão ou instabilidade econômica. Esses comportamentos são inerentes à estrutura do mercado econômico;
- a concorrência raramente é a causa de perda de *Market Share* pelas companhias. As companhias são, em geral, as criadoras de suas próprias perdas que estão, em parte, associadas às suas políticas de negócios;
- os países exportadores de petróleo não são os únicos responsáveis pela subida de preço destas *comodities*. As ações isoladas desses países exportadores não poderiam desencadear a subida dos preços globais e o caos econômico se o consumo de óleo, o preço e a política de investimento, das nações importadoras tivessem construído suas economias vulneráveis à interrupção daquele fornecimento;
- o vírus da gripe não ataca você; você é quem cria as condições para que ele se desenvolva dentro de você;
- a dependência das drogas não é falha de um indivíduo; ninguém pode curar um viciado por mais duro ou amoroso que seja, nem mesmo o próprio viciado. É somente por meio do entendimento do vício, como parte de um sistema de influências e questões sociais, que se poderá começar a resolver/mapear o problema;
- um sistema é mais do que a soma de suas partes. Ele pode exibir comportamentos adaptativos, dinâmicos, de autopreservação, evolutivos, entre outros;
- muitas das interconexões dos sistemas operam por meio de “fluxos de informações”. As informações mantêm o sistema conectado e desempenham um papel importante na determinação de sua operação;

- o funcionamento e propósito do sistema são suas partes menos óbvias, porém, são as mais cruciais para se determinar seu comportamento.

REINALDE (2005) menciona que os sistemas podem ser classificados como estáticos ou dinâmicos. No sistema estático, a saída do sistema, em um determinado instante, depende somente da entrada naquele instante. A saída não muda com o tempo se a entrada for mantida constante (invariante com o tempo). No sistema dinâmico, a saída do sistema, em um determinado instante, depende da entrada naquele instante e em instantes anteriores. A saída muda com o tempo, mesmo se a entrada se mantiver constante (variante com o tempo).

Modelagem de Sistemas Dinâmicos é uma abordagem (auxiliada por computador) utilizada para analisar e projetar políticas. Ela se aplica à captura e mapeamento de problemas dinâmicos decorrentes dos sistemas complexos encontrados na sociedade, na engenharia, na economia, na administração na ecologia, entre outros. Em suma, ela se aplica a todo sistema dinâmico caracterizado por interdependências, interações mútuas e *loops* realimentados de informação (SHEPHERD, 2014).

Um sistema complexo é caracterizado como dinâmico quando: (1) há uma forte interação entre os vários atores do sistema; (2) há uma forte dependência do tempo; (3) há uma estrutura causal complexa devida aos *feedbacks*; e (4) há atrasos (comportamentais ou reacionais) contra intuitivos e difíceis de serem previstos (STERMAN, 2000).

Um sistema é uma coleção de partes organizadas que trocam informações para alcançar um objetivo (propósito). Sistema dinâmico é a investigação das características dos *loops*, realimentados de informação, existentes naqueles sistemas (STERMAN, 2000).

Segundo REINALDE (2005), a MDS utiliza conceitos de simulação computacional e uma linguagem orientada a objetos, que possibilita a modelagem dos sistemas, a verificação das interações entre suas variáveis e entre eles e outros sistemas. Fenômenos sistêmicos, com não linearidades, com atrasos ou ainda mascarados por modelos mentais míopes, também podem ser mais bem visualizados com o auxílio da MDS.

Na análise de DS, estoques são a memória que contém o histórico das mudanças dos fluxos ocorridas dentro dos sistemas. Estoques podem ser aumentados, diminuindo-se seu fluxo de saída ou aumentando-se seu fluxo de entrada. Estoques geralmente mudam lentamente, mesmo quando os fluxos de entrada ou saída mudam rapidamente. Assim, estoques agem como um atrasador ou *buffer* ou amortecedor no sistema (REINALDE et al., 2005).

Outras definições

Sistemas naturais e sistemas artificiais (projetados)

Segundo BAIANU (2011), sistemas naturais podem não ter um objetivo aparente; porém, suas saídas podem ser interpretadas como finalidade (ou propósito). Por outro lado, sistemas artificiais (projetados) são feitos para se atingir um determinado objetivo, que será disponibilizado em sua saída. Suas partes estão relacionadas e a união delas pode dar origem a subsistemas distintos; entretanto, um sistema é projetado para trabalhar como um organismo coerente (lógico).

Sistema aberto e sistema fechado

Um sistema aberto, usualmente, interage com algumas entidades no seu ambiente. Um sistema fechado está isolado do seu ambiente.

“Controlar sistemas realimentados de informação é fundamental para a vida e para toda atividade humana. Isto inclui desde a lenta evolução biológica até os mais recentes lançamentos espaciais de satélites. Tudo que fazemos como indivíduos, como indústria ou como sociedade é feito no contexto de um sistema realimentado de informação” (MEADOWS, 2008, p. 25).

Complexidade de um sistema

A perspectiva ou a forma escolhida para se abordar um sistema ou uma situação problemática pode diferir quanto à área de estudo, à dimensão do sistema, à complexidade do sistema, ao número de interconexões, à quantidade ou fluxo de informações, ao nível de agregação, entre outros. Conforme explicado por SEYMOUR e LUMAN (2011), em qualquer disciplina madura existe uma variedade de processos que se destinam a organizar e aumentar a eficácia dos mapeamentos, conferindo-lhes padrão e profissionalismo.

Sistemas complexos

Conforme definido por BAIANU (2011), sistemas complexos são sistemas altamente estruturados, com múltiplos números e regimes de interações entre seus componentes. Suas atividades de agregação ocorrem de forma linear, têm a capacidade de se auto organizar quando são submetidos a pressões (estímulos) externos. São exemplos de sistemas complexos as colônias de formigas, as estruturas sociais humanas, a economia, o sistema climático, o sistema nervoso, a infraestrutura do sistema de distribuição e geração de energia e de telecomunicação, entre outros.

O estudo científico sobre sistemas complexos é uma atividade relativamente nova, quando comparada com outras áreas da ciência, como física e química. Sua história segue várias vertentes diferentes. Na Figura 135, é mostrado como o estudo da complexidade dos sistemas tem evoluído ao longo do tempo.

ANEXO 12 – Parecer consubstanciado do CEP

<p style="text-align: center;">CENTRO DE ESPECIALIZAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA CLÍNICA - CEFAC</p>
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de um modelo para mensuração e prospecção de mercado na utilização de radiofármacos produzidos no Brasil.

Pesquisador: RITA DE CASSIA MUTARELLI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65639617.8.0000.5538

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.989.536

Apresentação do Projeto:

O Projeto " Desenvolvimento de um modelo para mensuração e prospecção de mercado na utilização de radiofármacos produzidos no Brasil" foi aprovado pelo CEP do CEFAC.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa deverá produzir um modelo de mensuração e prospecção de utilização de radiofármacos no Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto não oferece riscos .

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto Aprovado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Projeto apresenta as documentações necessárias.

Recomendações:

Projeto Aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Projeto " Desenvolvimento de um modelo para mensuração e prospecção de mercado na

Endereço: Rua Cayowaá, 664	CEP: 75.000-000
Bairro: Perdizes	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3868-0818	E-mail: cefac@cefac.br

**CENTRO DE ESPECIALIZAÇÃO
EM FONOAUDIOLOGIA
CLÍNICA - CEFAC**

Continuação do Parecer: 1.989.536

utilização de radiofármacos produzidos no Brasil" foi aprovado pelo CEP do CEFAC.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_879220.pdf	10/03/2017 07:50:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERITA.pdf	10/03/2017 07:48:57	RITA DE CASSIA MUTARELLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETORITA.pdf	10/03/2017 07:48:38	RITA DE CASSIA MUTARELLI	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	10/03/2017 07:47:49	RITA DE CASSIA MUTARELLI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Março de 2017

Assinado por:

Adriana Rahal Rebouças de Carvalho
(Coordenador)

Endereço: Rua Cayowaá, 664

Bairro: Perdizes

CEP: 75.000-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3868-0818

E-mail: cefac@cefac.br

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

**O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada
à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela
Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do
Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.**