

Carla Maria Hertizel de Noronha



“Modelação Estatística e Simulação: aplicação no
uso de catalisadores na produção de
antibióticos”

Lisboa

2014

Carla Maria Hertizel de Noronha

Modelação Estatística e Simulação: aplicação no uso de catalisadores na produção de antibióticos

Dissertação apresentada na Universidade Aberta de Lisboa para
Obtenção do grau de Mestre em Bioestatística e Biometria

Orientadora: Professora Doutora Teresa Paula Costa Azinheira Oliveira

Coorientador: Professor Doutor Ruy Araújo Costa

Lisboa

2014

Ao Pedro, à Bia e ao Gonçalo

Agradecimentos

Eis que esta longa caminhada aqui termina. É um ciclo que se encerra e novos horizontes se avizinham.

É protocolar numa dissertação agradecer a quem acreditamos ter tido influência no desenvolvimento do projeto.

É evidente que nunca se consegue fazê-lo de forma rigorosa, contemplando todos os que de uma forma ou de outra tiveram uma participação ativa, no entanto, podemos tentar, esperando não esquecer ninguém!

Num lugar de destaque, agradeço aos meus pais por me terem ensinado a ser perseverante e a lutar por aquilo em que acredito! Ensinaram-me o rigor e a seriedade e esses são valores preciosos e que nos moldam a personalidade para toda a vida!

Ao meu marido Pedro que sempre me ouviu e aconselhou, mesmo quando eu não gostava das suas críticas! Obrigada por teres estado sempre lá para mim!

Aos meus filhos, Beatriz e Gonçalo, aqueles que me motivam todos os dias e que não se importaram que eu levasse mais uma filha (Dissertação) lá para casa. Sei que não estive sempre disponível para vocês, mas tentei durante estes quase 2 anos ensinar-vos o que é o empenho e o trabalho. Sei que durante muito tempo se lembrarão do que é uma tese e o trabalho que dá fazê-la. Saberão com toda a certeza fazer a vossa quando chegar a altura certa.

Ao meu amigo Avelino, que esteve sempre presente, apoiando-me em todos os momentos deste caminho, com o seu entusiasmo e palavras de motivação!

À minha amiga Paula, sempre por perto, mesmo sendo tão ocupada e tendo ela própria uma dissertação para redigir. O convívio e a amizade fazem parte de qualquer projeto.

À minha amiga Joana, que entrou na minha vida há tão pouco tempo e já faz parte dela de forma tão ativa. Os seus sábios conselhos foram imprescindíveis.

À minha amiga Guidinha, que mesmo longe em Timor, me foi dizendo que eu era capaz e que me animou com as suas mensagens de incentivo.

Aos meus irmãos, pelo apoio, pelas palavras amigas, pelos conselhos, pela partilha.

Aos meus colegas do MBB, que comigo percorreram este caminho e que torcem por mim.

Uma palavra de agradecimento à Cipan e ao seu Diretor, o Engenheiro Manuel Fernandes, pela disponibilidade e simpatia com que tanto eu como os meus Professores fomos recebidos.

Um grande obrigado à Engenheira Nazaré, e à Doutora Dália pelos esclarecimentos, pela bibliografia, pelo enquadramento no ambiente fabril.

Ao Engenheiro Carlos Santos, pela paciência de responder a tantos e-mails, tantos telefonemas, tantas mensagens e a tantas, tantas dúvidas.

Ao Engenheiro Queiroga, um homem brilhante, com uma experiência inimaginável e com tanto para ensinar! Obrigada pela sua paciência e pela sua disponibilidade, pelos ensinamentos e por ter partilhado comigo o seu trabalho de uma vida! Espero não o deixar ficar mal!

À Professora Teresa Oliveira, uma pessoa chave na minha vida. Alguém que me ensinou a acreditar nas minhas capacidades e me mostrou muitas vezes qual o caminho a seguir. Obrigada por ter aceitado orientar este trabalho e ter-me dado a liberdade de poder escolher.

Professor Ruy Costa, quis o destino que os nossos caminhos se cruzassem! O Professor Ruy não é apenas um excelente Professor. É uma pessoa com qualidades humanas excecionais. Conseguiu extrair o melhor de mim e os seus ensinamentos ficarão para sempre comigo. Obrigou-me a pensar e levou-me a explorar novas competências. Obrigada por ter percorrido este caminho comigo.

A todos o meu infinito apreço

Carla Noronha

Abril 2014

Resumo

A área da Bioestatística constituiu o incentivo para abraçar este projeto e centrar este trabalho na investigação de um problema real associado a um complexo processo de síntese industrial de um antibiótico.

A minociclina é um antibiótico de largo espectro de ação, indicado no tratamento de infeções causadas por microrganismos sensíveis às tetraciclinas, bem como infeções causadas por algumas estirpes de estafilococos resistentes às tetraciclinas. Está particularmente indicada no tratamento do acne e da rosácea.

O maior produtor mundial de *minociclina* é um laboratório farmacêutico nacional que gentilmente nos cedeu os dados utilizados neste estudo.

A síntese da minociclina é um processo que envolve múltiplas etapas que são desenvolvidas sequencialmente neste laboratório farmacêutico. Numa dessas etapas intervém uma peça-chave - um catalisador metálico de carvão ativado que, desde o ano em que o processo inicialmente foi desenvolvido até à presente data tem revelado um comportamento pouco consistente e incoerente, razão pela qual este processo de síntese oscila grandemente nos seus níveis de rendimento.

Sendo o referido catalisador um componente extremamente dispendioso, a investigação centrou-se na tentativa de compreensão do processo e sua possível modelação, com vista à obtenção de maiores rendimentos com menores custos.

Atendendo ao elevado número de variáveis intervenientes neste processo industrial optou-se por centrar o trabalho no estudo das vidas e utilizações desta peça metálica de ródio.

O foco deste trabalho é a criação de um modelo de simulação recorrendo a técnicas de programação em VBA e que se espera que venha a constituir uma ferramenta auxiliar na política de gestão da utilização do catalisador no processo de síntese da minociclina.

Palavras – chave: ródio, catalisador, simulação, minociclina, antibiótico

Abstract

The area of Biostatistics was the incentive to embrace this project and focus this work on the investigation of a real problem associated with a complex process of industrial synthesis of an antibiotic.

Minocycline is a broad spectrum antibiotic action, indicated for the treatment of infections caused by microorganisms sensitive to tetracyclines, as well as infections caused by certain strains of staphylococci resistant to tetracycline. It is particularly indicated for the treatment of acne and rosacea.

The largest producer of minocycline is a national pharmaceutical company who kindly provided the data used in this study.

The synthesis of minocycline is a process that involves multiple steps that are carried out sequentially on this pharmaceutical company. These stages involved a key issue - a metal catalyzer charcoal activated, which, since the year in which the process was initially developed to the present time have revealed some inconsistent and incoherent behavior leading to a synthesis process with great fluctuations in the income levels.

As the catalyzer is extremely expensive, this research has focused on trying to understand the process reaching to a possible model, in order to obtain higher yields with lower costs.

Given the large number of variables involved in this process industrial a choice was made to focus this work on the study of the lives and uses of this rhodium metal piece.

The focus of this work is to create a simulation model using techniques of programming in VBA and it is expected that this tool will be an aid in the use of the catalyst management policy in the synthesis of minocycline process.

Keywords: rhodium, catalyzer, simulation, minocycline, antibiotic

Glossário

7HT – 7 – N,N-dicarbobenziloxihidrazina-6-desmetil-deoxitetraclina

ADC – água descalcificada

ADM – água desmineralizada

An-DMT- anidro-6-desmetil- deoxitetraclina

API's – Active Pharmaceutical Ingredient

Catalisador 2/C – catalisador de ródio em carvão a 6%

DMC – desmetilclorotetraclina

DMF – dimetilformamida

DMT- desmetiltetraclina

DOT – desmetil-desoxitetraclina

DOT.B. – sal de desmetil-desoxitetraclina

DOT.T – p-toluenosulfonato de desmetil-desoxitetraclina

Epi - epímero

FDA – Food and Drug Administration

MBruta - minociclina bruta

Mino-HCl - cloridrato de minociclina

MPura – minociclina pura

MSA - ácido metanossulfónico a 70%

MSAL – diclorobenzenosulfonato de 6 – desmetil-6-desoxi-7-dimetil-aminotetraclina

PGM – Platinum Group Metals

PTSA – ácido p-toluenossulfónico

TEA - trietilamina

Índice

Agradecimentos.....	iv
Resumo	vi
Glossário	viii
Índice	ix
Capítulo 1 - Introdução.....	1
1.1. O Problema em Análise	1
1.1.1. Descrição do problema e motivação	1
1.1.2. Relevância da investigação.....	2
1.1.3. Os dados fornecidos pela Cipan	3
1.1.4. <i>Software</i> utilizado.....	3
1.1.5. Trabalhos científicos realizados na mesma área	4
1.2. Enquadramento do Processo Fabril	6
1.2.1. Atral Cipan – o grupo farmacêutico.....	6
1.2.2. O cloridrato de minociclina.....	7
1.2.3. Catálise.....	8
1.2.4. O Ródio	9
1.2.5. O Catalisador de Ródio – catalisador 2/C	10
1.2.6. O Processo de síntese de minociclina.....	14
1.2.7. Perguntas de investigação, objetivos e expetativas.....	17
1.3. Estrutura da Dissertação	17
Capítulo 2 – Técnicas de simulação e análise estatística.....	20
2.1. Modelos.....	20
2.2. O que é um sistema?.....	20
2.3. Introdução à Simulação.....	22
2.3.1. Vantagens e desvantagens da Simulação	23
2.3.2. Áreas de Aplicação.....	24
2.3.3. Um pouco de História	25
2.3.4. Etapas da conceção de um Modelo de Simulação	25
2.4. Métodos para gerar números (pseudo) aleatórios (NPA).....	26
1 – O método da Inversão	27
A – Amostra aleatória com distribuição teórica conhecida.....	27
B – Amostra aleatória com distribuição empírica	28
2 – Método da Rejeição.....	29
2.5. Ajustamento de distribuições teóricas	29

Capítulo 3 – Metodologia de Investigação	31
3.1. Testes Não paramétricos.....	31
3.1.1. Teste de Kolmogorov-Smirnov duas amostras	32
3.1.2. Teste de Kolmogorov-Smirnov da qualidade do ajustamento	33
3.1.3. Teste de Qui Quadrado duas amostras independentes	34
3.1.4. Teste de ajustamento do Qui Quadrado	34
3.1.5. Diferenças entre os testes K-S e χ^2	35
3.2. Procedimentos conduzidos para tentativa de resposta às questões de investigação. 35	
P1.Será que os catalisadores apresentam o mesmo número de utilizações e de vidas? ...	40
P2.Será que o comportamento do catalisador 2/C se alterou com a mudança de solvente introduzida em 2009?	41
P3.Será que a produção de DOT.T difere significativamente entre as partes A e B do catalisador 2/C?.....	45
P4.Será que a produção de DOT.T difere significativamente com o decorrer das vidas? ..	50
Capítulo 4 – O modelo de simulação	54
4.1. Área de atuação do modelo	54
4.2. Ajustamento de distribuições teóricas a cada uma das amostras	55
4.3. Seleção dos parâmetros do modelo.....	64
4.4. O funcionamento do simulador	68
4.5. Validação do Modelo.....	77
Capítulo 5 – Considerações finais	81
5.1. Sinopse do trabalho desenvolvido	81
5.2. Principais resultados.....	82
5.3. As aprendizagens e competências adquiridas	85
5.4. Limitações do modelo	86
5.5. Potencialidades da abordagem seguida e trabalhos futuros.....	87
Referências Bibliográficas	88
ANEXO 1- Rendimentos vs. Vidas e Utilizações	93
ANEXO 2 - Nº de Utilizações vs. Vida.....	97
ANEXO 3 - Número de Vidas dos catalisadores	102
ANEXO 4 - Ajuste de distribuições teóricas vidas/utilizações.....	106
ANEXO 5 - Quantidade de DOT.T vs. Vidas, Partes A e B desde 2007 até 2012	113
ANEXO 6 – Utilizações com o decorrer das vidas	116
ANEXO 7 – Código VBA	119
ANEXO 8 – Testes K-S ajustamento	130
ANEXO 9 – Simulador EXCEL.....	CD

Índice de Figuras

Figura 1.1 - os dados fornecidos pela Cipan	3
Figura 1.2 - Operações do Grupo Atral Cipan no Mundo.....	6
Figura 1.3 - A molécula de cloridrato de minociclina.....	7
Figura 1.4 - As etapas do processo de síntese de minociclina	8
Figura 1.5 - Preparação do catalisador de ródio	10
Figura 1.6 - Reativação do catalisador de ródio.....	11
Figura 1.7 - O ciclo de utilização do catalisador de Ródio.....	12
Figura 2.1 - Modelos de otimização (adaptado de DCA FEEC Unicamp)	20
Figura 2.2 - Formas de estudar um Sistema (Kelton e Law,2000).....	21
Figura 2.3 - Modelos contínuos vs. Modelos discretos (FONTE: Duarte,2003)	26
Figura 3.1 - Valores críticos K-S uma amostra (extraído de PortalAction)	33
Figura 3.2 - Informação de um catalisador	36
Figura 3.3 - Folha de EXCEL com dados reorganizados.....	36
Figura 3.4 - O conjunto de catalisadores da amostra inicial	37
Figura 4.1 - Comparação entre estatística clássica e teoria dos valores extremos	59
Figura 4.2 - Distribuição de probabilidades da distribuição de valores extremos.....	60
Figura 4.3 - O simulador de cenários de utilização do catalisador 2/C.....	73
Figura 4.4 - Utilização das estatísticas descritivas do cenário 3	74
Figura 4.5 - Histograma do cenário 3	74
Figura 4.6 - Output do cenário 5	75
Figura 4.7 - comparação de cenários 3 e 5.....	75
Figura 4.8 - Output das medidas descritivas dos cenários 3 e 5	76
Figura 4.9 - Histograma projetado do cenário 3	76
Figura 4.10 - Histograma projetado do cenário 5	76
Figura 5.1 - Estatísticas descritivas dos cenários equacionados	83
Figura 5.2 - Histogramas comparativos dos 6 cenários equacionados	84
Figura A7.1 - Código VBA geração de distribuições	119
Figura A7.2 - código VBA geração do cenário 1	120
Figura A7.3 - Código VBA geração cenário 2	121
Figura A7.4 - Código VBA geração cenário 3	122
Figura A7.5 - código VBA geração cenário 4	123
Figura A7.6 - código VBA geração cenário 5	124
Figura A7.7 - código VBA geração cenário 6	125
Figura A7.8 - código VBA construção histograma	126
Figura A7.9 - código VBA ordenação dos valores dos histogramas	127
Figura A7.10 - código VBA construção de um histograma.....	128
Figura A7.11 - continuação do código de construção de um histograma.....	129
Figura A8.1 - output do R teste K-S V1U1	130
Figura A8.2 - Output do R teste K-S V1U2.....	130
Figura A8.3 - Output do R teste K-S V1U3.....	131
Figura A8.4 - Output do R teste K-S V2U1.....	131
Figura A8.5 - Output do R teste K-S V2U2.....	131
Figura A8.6 - Output do R teste K-S V2U3.....	132
Figura A8.7 - Output do R teste K-S V3U1.....	132

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Rendimento vs. Vida e utilizações do catalisador 50	38
Gráfico 2: Rendimento vs. Nº utilizações dos 1 ^{os} 8 catalisadores da amostra (ano 2007-2008)	39
Gráfico 3: Rendimento vs. Nº utilizações dos 2 ^{os} 8 catalisadores da amostra (ano 2008-2009)	39
Gráfico 4: Nº utilizações da vida 1 dos 1 ^{os} 10 catalisadores, partes A e B	40
Gráfico 5: Nº utilizações da vida 2 dos 1 ^{os} 10 catalisadores, partes A e B	41
Gráfico 6: 1 ^a utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	42
Gráfico 7: 1 ^a utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	42
Gráfico 8: 2 ^a utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	43
Gráfico 9: 2 ^a utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	43
Gráfico 10: 3 ^a utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	44
Gráfico 11: 3 ^a utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009.....	44
Gráfico 12: Frequência relativa das partes A e B da 1 ^a vida dos catalisadores	45
Gráfico 13: Frequência relativa das partes A e B da 2 ^a vida dos catalisadores	46
Gráfico 14: Frequência relativa das partes A e B da 3 ^a vida dos catalisadores	46
Gráfico 15: Frequência relativa das partes A e B da 1 ^a utilização dos catalisadores.....	47
Gráfico 16: Frequência relativa das partes A e B da 2 ^a utilização dos catalisadores.....	47
Gráfico 17: Frequência relativa das partes A e B da 3 ^a utilização dos catalisadores.....	48
Gráfico 18: Frequência absoluta de catalisadores na 1 ^a utilização da vida 1	51
Gráfico 19: Frequência absoluta de catalisadores na 2 ^a utilização da vida 1	51
Gráfico 20: Frequência absoluta de catalisadores na 3 ^a utilização da vida 1	52
Gráfico 21: Nº de vidas e utilizações e respetivas frequências de catalisadores.....	55
Gráfico 22: Histograma e ajustamento de uma Distribuição de Weibull, 1 ^a vida, 1 ^a utilização.....	56
Gráfico 23: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 51 (2007).....	93
Gráfico 24: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 53 (2007-2008)	94
Gráfico 25: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 5 (2008).....	94
Gráfico 26: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 54 (2008-2009)	95
Gráfico 27: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 003 (2009).....	96
Gráfico 28: : Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 010 (2010).....	96
Gráfico 29: Nº utilizações 1 ^a vida catalisadores 17-24	97
Gráfico 30: Nº utilizações 1 ^a vida catalisadores 25-32	97
Gráfico 31: Nº utilizações 1 ^a vida catalisadores 33-40	98
Gráfico 32: Nº utilizações 2 ^a vida catalisadores 1-8	98
Gráfico 33: Nº utilizações 2 ^a vida catalisadores 9-16	99
Gráfico 34: Nº utilizações 2 ^a vida catalisadores 17-24	99
Gráfico 35: Nº utilizações 3 ^a vida catalisadores 1-8	100
Gráfico 36: Nº utilizações 3 ^a vida catalisadores 9-16	100
Gráfico 37: Nº utilizações 3 ^a vida catalisadores 33-40	101
Gráfico 38: nº utilizações vida 3 catalisadores 1-10, partes A e B	102
Gráfico 39: nº utilizações vida 4 catalisadores 1-10, partes A e B	102
Gráfico 40: nº utilizações vida 5 catalisadores 1-10, partes A e B	103
Gráfico 41 : nº utilizações vida1 catalisadores 11-20, partes A e B	103
Gráfico 42: nº utilizações vida 2 catalisadores 11-20, partes A e B	104
Gráfico 43: nº utilizações vida 3 catalisadores 11-20, partes A e B	104
Gráfico 44: nº utilizações vida 4 catalisadores 11-20, partes A e B	105

Gráfico 45: nº utilizações vida 5 catalisadores 11-20, partes A e B	105
Gráfico 46: Histograma e ajustamento Distribuição Weibull, 1ª vida, 2ª utilização.....	107
Gráfico 47: Histograma e ajustamento Distribuição de Weibull, 1ª vida, 3ª utilização.....	108
Gráfico 48: Histograma e curva de ajustamento distribuição GEV, 2ª vida, 1ª utilização	109
Gráfico 49: Histograma e curva de ajustamento distribuição de Weibull 2ª vida, 2ª utilização ...	110
Gráfico 50: Histograma e curva de ajustamento Distribuição Logística 2ª vida , 3ª utilização	111
Gráfico 51: Histograma e curva de ajustamento Distribuição de Weibull 3ª vida , 1ª utilização ..	112
Gráfico 52: Produtividade em kg de DOT.T 1ª vida, partes A e B	113
Gráfico 53:Produtividade em kg de DOT.T 2ª vida, partes A e B	113
Gráfico 54: Produtividade em kg de DOT.T 3ª vida, partes A e B	114
Gráfico 55: Produtividade em kg de DOT.T 4ª vida, partes A e B	114
Gráfico 56: Produtividade em kg de DOT.T 5ª vida, partes A e B	115
Gráfico 57: Produtividade em kg de DOT.T 6ª vida, partes A e B	115
Gráfico 58: Frequência absoluta de catalisadores na 1ª utilização da vida 2	116
Gráfico 59: Frequência absoluta de catalisadores na 2ª utilização da vida 2	117
Gráfico 60: Frequência absoluta de catalisadores na 3ª utilização da vida 2	117
Gráfico 61: Frequência absoluta de catalisadores na 1ª utilização da vida 3	118
Gráfico 62: Frequência absoluta de catalisadores na 2ª utilização da vida 3	118

Índice de Tabelas

Tabela : Valores do coeficiente c	32
Tabela 2: Valores de D observado teste de K-S vidas	49
Tabela 3: Valores de D observado e crítico teste K-S utilizações.....	53
Tabela 4: Cenários do 2º modelo de simulação	69
Tabela 5: Produtividades de DOT.T do ano de 2013.....	79
Tabela 6: valores-p teste KS amostras 2013	79
Tabela 7: Estatísticas descritivas da 1ª utilização da 1ª vida	106
Tabela 8: Estatísticas descritivas vida 1, utilização 2	106
Tabela 9: Estatísticas descritivas dos rendimentos da vida 1, 3ª utilização.....	107
Tabela 10: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT.T da vida 2, 1ª utilização.....	108
Tabela 11: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT. 2ª vida 2, 2ª utilização	109
Tabela 12: Estatísticas descritivas dos rendimentos da 2ª vida, 3ª utilização	110
Tabela 13: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT.T da 3ª vida, 1ª utilização	111

1

Introdução

1.1. O Problema em Análise

1.1.1. Descrição do problema e motivação

Procurou-se desenvolver um trabalho que se debruçasse sobre um problema real, neste caso, um tema relacionado com a Engenharia Química, em ambiente industrial.

O trabalho de investigação que se desenvolveu, incidiu sobre um complexo processo de síntese de um antibiótico – a *minociclina* - produzido num laboratório farmacêutico português – a Cipan.

Neste processo de síntese, que se desenrola em 7 etapas (denominadas passos), intervém um catalisador de ródio (um metal precioso bastante dispendioso), que após a sua preparação é dividido em duas metades (partes A e B) e que tem apresentado oscilações na sua rentabilidade, o que constitui um problema real com o qual a Cipan se debruça há vários anos.

Apesar da extensão do processo de síntese e do número de etapas que se sucedem, os técnicos da Cipan atribuem esta descida de rendimento ao desenrolar do 2º passo do fabrico por duas diferentes razões: por um lado, porque no total do processo, é a etapa em que os rendimentos diminuem mais significativamente, por outro, porque é a etapa que apresenta maior número de fatores de variabilidade que poderão condicionar o rendimento global do processo.

Em 2009, houve necessidade de mudar o solvente utilizado no processo de síntese de minociclina por razões ambientais. Nessa altura ocorreram quebras evidentes nos rendimentos reacionais. Decorrida a fase de readaptação, o processo retomou o seu curso natural, no entanto, os rendimentos do mesmo continuaram irregulares.

Sendo a minociclina a substância mais representativa da Cipan, principalmente em termos internacionais, e porque a sua síntese constitui um processo extremamente complexo e demorado, e que envolve tantas infraestruturas, mão-de-obra qualificada e recursos, naturalmente constitui um enorme desafio compreender as suas etapas.

Na impossibilidade de se investigar todos os registros do processo, ao nível de uma dissertação de Mestrado, rapidamente se tornou imprescindível definir uma área de atuação concreta.

Com o objetivo determinado de alargar o leque de ferramentas utilizadas nesta dissertação, foi determinado que se deveria direcionar o esforço no estudo das **vidas e utilizações** do catalisador de ródio, recorrendo à Simulação para desenvolver um instrumento que permitisse, de algum modo, quantificar o empirismo que é atualmente empregue quando os engenheiros da Cipan têm que tomar decisões sobre quando inutilizar um catalisador e dar-lhe uma nova vida, ou simplesmente quantas utilizações devem fazer com uma peça de ródio em carvão.

Procurou-se, não só aplicar algumas das metodologias apreendidas no decorrer da parte curricular do Mestrado em Bioestatística e Biometria, como também adquirir novas competências e explorar outras áreas que nunca haviam sido trabalhadas como é exemplo a Simulação e a Programação em VBA.

1.1.2. Relevância da investigação

O fabrico de antibióticos em ambiente industrial é um complexo processo que envolve diversas etapas, profissionais de diferentes áreas de competência e, sobretudo, bastantes recursos. Ser o maior produtor mundial de uma substância que é exportada para todo o mundo, é acima de tudo, uma enorme responsabilidade. As competências tecnológicas envolvidas na produção de princípios ativos farmacêuticos e os recursos humanos multidisciplinares envolvidos, traduzem-se pelo constante grau de exigência das entidades reguladoras que certificam a farmacêutica.

Das inúmeras reuniões levadas a cabo com a Cipan por forma a encontrar um conjunto de dados que proporcionasse um trabalho de investigação ao nível de uma dissertação, resultou um problema real, com o qual o laboratório se debate há muitos anos.

É sabido que a complexidade do processo justifica trabalhos futuros, e que o esforço empregue não representa o fim do caminho, mas apresenta-se aqui com grande satisfação o desenvolvimento de um instrumento interessante que poderá auxiliar a Cipan na política de gestão do catalisador de ródio, deixando a porta aberta a modificações e melhoramentos no modelo de simulação concebido por forma a personalizá-lo de acordo com as necessidades do departamento de síntese.

1.1.3. Os dados fornecidos pela Cipan

A figura 1.1 procura ilustrar alguma da informação fornecida pela Cipan nos vários ficheiros a que se teve acesso. Muito embora a Cipan se tenha mostrado disponível para fornecer todos os dados considerados relevantes para o objeto deste estudo, tentou-se evitar a dispersão naquele mar de informação e reduzir a quantidade de material ao essencial.

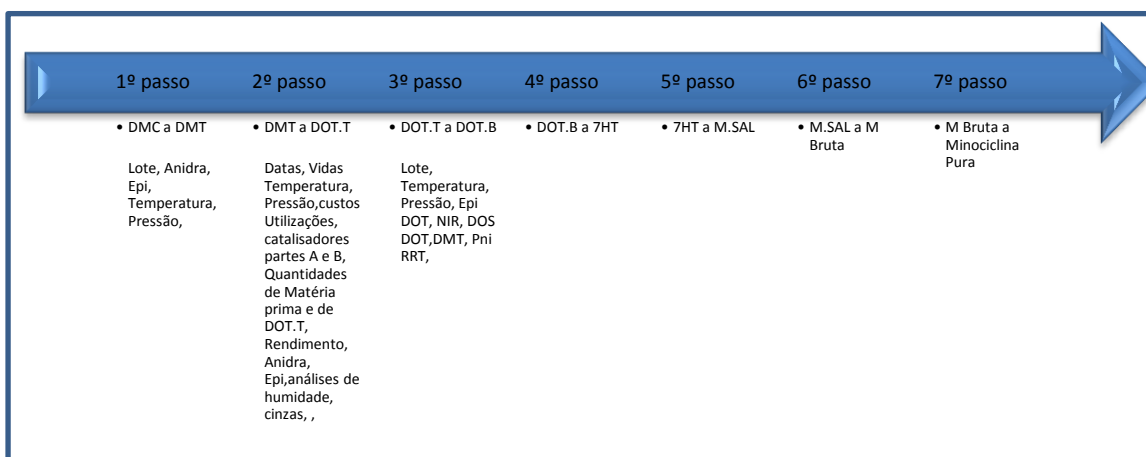


Figura 1.1 - os dados fornecidos pela Cipan

Recordar que os responsáveis por estes ficheiros são engenheiros químicos que registam a informação da forma que lhes parece mais adequada aos seus interesses, razão que justifica toda a reorganização de dados que houve necessidade de levar a cabo para se poder dar início a este trabalho.

Entre as diferentes informações que foram disponibilizadas, encontravam-se ficheiros de dados que continham detalhes sobre cada um dos 78 catalisadores utilizados desde 2007 até 2012, com as suas duas partes A e B. As informações eram também referentes às quantidades de matérias-primas e de produtos obtidos no final do 2º passo.

1.1.4. Software utilizado

Este estudo foi efetuado com o auxílio de diferentes ferramentas informáticas, nomeadamente o Excel, o VBA, o R e o EasyFit.

Embora o R fosse uma ferramenta amplamente usada no decorrer da parte curricular do Mestrado e o Excel constitua um instrumento que, de um modo geral, todos sabem usar, com maior ou menor detalhe, a exploração da programação em VBA mostrou ser um

verdadeiro desafio, uma vez que nunca tinha sido empregue no decorrer do percurso académico anterior.

A ferramenta EasyFit é um software que apresenta uma versão gratuita por 30 dias e que permite efetuar o ajustamento de distribuições teóricas a um conjunto de dados.

1.1.5. Trabalhos científicos realizados na mesma área

A pesquisa de trabalhos científicos relacionados com a utilização do ródio como catalisador e a síntese de minociclina tomou 2 direções distintas:

- A área da Engenharia Química
- A área da Medicina

A Cipan apresenta um histórico de dissertações de Mestrado e de Doutoramento bastante extenso. O ambiente industrial aliado à biotecnologia normalmente produzem trabalhos de investigação muito interessantes.

(Turras,2009) realizou na Cipan a sua dissertação propondo a otimização do processo industrial de síntese da minociclina, através do uso da metodologia *Lean Six Sigma* no 1º e 2º passo do processo da síntese de minociclina. O *Six Sigma* é uma metodologia utilizada em gestão de processos e que tem por objetivo principal a identificação e remoção de causas de ruído em processos. Nas suas conclusões existem propostas de melhoramento que envolvem nomeadamente, os horários em que ocorrem as sínteses e os registos da produção.

(Costa,2011) realizou a sua dissertação de Mestrado também na Cipan, estudando as condições químicas de reativação e pré-redução do catalisador de ródio. O seu trabalho incidiu sobre a reativação do catalisador de ródio na mudança de vida do catalisador. Este estudo envolveu vários ensaios experimentais no processo de reativação do catalisador de ródio, com variações nas dosagens de DMF e de ácido sulfúrico utilizadas nesta etapa.

(Troeira,2011) também abordou o processo de síntese da minociclina na Cipan, fazendo incidir o seu trabalho na medição das impurezas que o processo produz. O estudo da percentagem de Epi-DOT que resulta como impureza neste 2º passo foi realizado sob uma abordagem química. A autora defende também nas suas conclusões que a minimização deste percentual contribui para a maximização da produtividade de DOT que resulta neste passo.

Os 3 trabalhos citados anteriormente mostram que de facto, o processo de síntese da minociclina na Cipan tem sido estudado na área de competências da Engenharia química.

Nos trabalhos mencionados, há sempre referência à incoerência do comportamento do catalisador de ródio, mas, nenhum dos trabalhos está diretamente relacionado com as vidas e utilizações do catalisador de ródio e as suas propostas de trabalhos futuros não conduzem nessa direção.

Mas a minociclina, por ser um antibiótico, necessariamente terá que surgir associada à vertente médica e farmacológica. A minociclina tem vindo a ser experimentada em ensaios clínicos em diferentes áreas. A esquizofrenia é uma das doenças mentais mais graves e incapacitantes do mundo. Traz consequências não só ao doente como a todo o conjunto de pessoas que com ele convivem. Consiste numa alteração profunda da personalidade e do pensamento de uma pessoa que chega a confundir a fantasia com a realidade. Em Portugal, existem cerca de 100 mil doentes esquizofrénicos, o que representa 1% da população mundial afetada (Janssen,2014).

Embora a aplicação clínica principal da minociclina seja na patologia de doenças do foro cutâneo, a verdade é que, tal como muitas outras substâncias ativas, o uso da minociclina em outros tipos de patologia tem sido amplamente estudado. Existem estudos aprovados para publicação já em 2014 acerca de ensaios clínicos conduzidos para estudar a utilização da minociclina no tratamento da esquizofrenia (Ardakani et al,2014) conjuntamente com a risperidona, droga habitual no tratamento desta doença. Este estudo realizado no Razi Psychiatric Hospital, Welfare Sciences University, Tehran, no Irão, reporta a um ensaio duplamente cego que foi efetuado em 40 doentes com esquizofrenia crónica que estavam a ser tratados com risperidona. Dos 40 pacientes, 38 terminaram o estudo e as primeiras conclusões apontam no sentido da minociclina parecer ser um complemento eficaz à risperidona para tratamento da sintomatologia geral da esquizofrenia.

Ao fim de 25 anos de investigação estabeleceu-se que a infeção pelo vírus VIH causa disfuncionalidade das células T com consequente imunodeficiência, (Singh, 2014). Tem-se procurado terapias que permitam devolver a funcionalidade destas células e consequente diminuição da imunodeficiência. Neste ensaio conduzido em ratinhos NSG humanizados¹, foi administrada minociclina que se mostrou eficaz na redução significativa da expressão de marcadores de ativação de imunidade celular e de plasma, na inibição da replicação do VIH e melhorou a contagem de células T nos ratinhos testados. Este estudo demonstra que a minociclina que apresenta baixo custo, parece ser eficaz para regular a ativação imunitária crónica e a replicação do VIH.

Num artigo muito interessante, (Boechat,2013) revela que a minociclina apresenta uma ação bactericida eficaz contra o *M. Leprae*, bacilo causador da Hanseníase (vulgo Lepra).

¹ São ratinhos de laboratório que transportam material humano (células, tecidos, órgãos) e neste caso não possuem linfócitos T ou B

Esta doença tropical, começou por ser tratada nos anos 40 com dapsona, rifampicina e clofazimina. De entre o grupo das tetraciclinas, a minociclina aparenta ser o único fármaco que consegue inibir a síntese proteica do bacilo por ligação ribossomática.

1.2. Enquadramento do Processo Fabril

1.2.1. Atral Cipan – o grupo farmacêutico

Atral Cipan é um grupo farmacêutico português situado no Carregado, Castanheira do Ribatejo. O grupo desenvolve diferentes áreas de competência tecnológica e teve o seu início de atividade em 1947 com uma pequena farmácia localizada num bairro da cidade de Lisboa. A sua atividade desenvolve-se desde há 60 anos em várias áreas do fabrico e, principalmente, conceção de novas substâncias químico-farmacêuticas.

A Cipan é a unidade de fabrico de matéria-prima do grupo farmacêutico Atral Cipan. Possui uma capacidade de fermentação superior a 800 m³ e uma capacidade reacional global de 1000 m³. Enquanto o Atral produz os medicamentos acabados, a Cipan dedica-se à pesquisa, desenvolvimentos e síntese de princípios ativos para a indústria farmacêutica.

O grupo farmacêutico possui uma área de atuação mundial que se traduz por exportação de matérias-primas (API's), produtos acabados, tecnologia e *know-how* conforme podemos observar na figura 1.2.



Figura 1.2 - Operações do Grupo Atral Cipan no Mundo

A maior parte dos clientes do grupo são outros laboratórios estrangeiros que adquirem as matérias-primas fabricadas pela Cipan e produzem a partir delas os seus próprios antibióticos que comercializam.

figura 1.4. é possível observar a sequenciação do processo, e verificar os nomes dos produtos intermediários em cada um dos passos desta síntese.

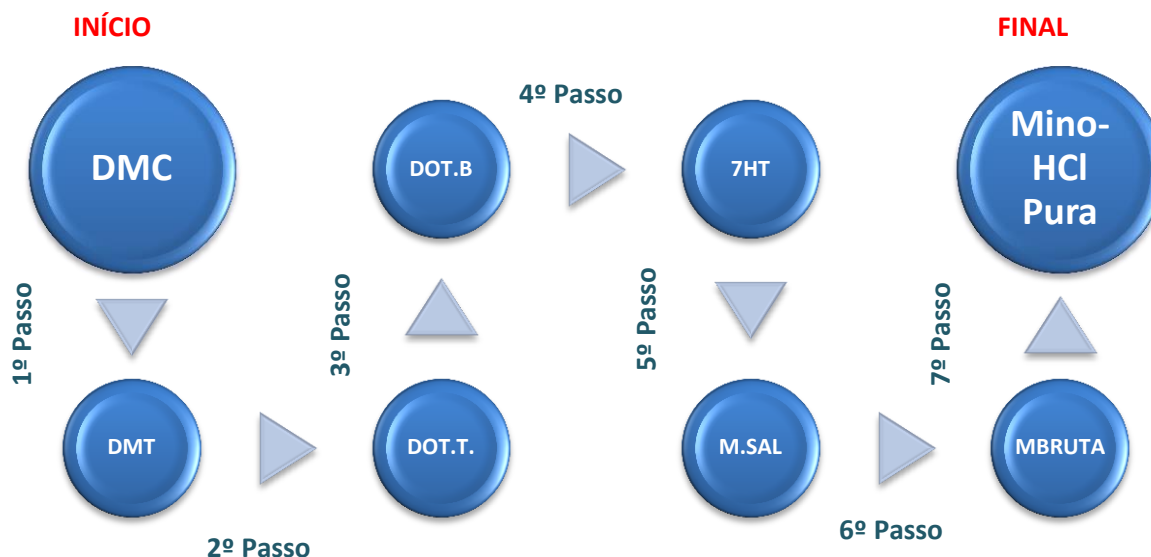


Figura 1.4 - As etapas do processo de síntese de minociclina

1.2.3. Catálise

A catálise química é a chave das transformações que ocorrem nas reações químicas. Atualmente, quase todas sínteses industriais e reações biológicas requerem a presença de catalisadores.

Quando se procura uma definição adequada de **catalisador** todas estão direcionadas para o mesmo conceito: “Um catalisador é uma substância que acelera uma reação química sem afetar a posição de equilíbrio” (Maia, 2010, citando Ostwald,1895). Fica-se então com a ideia que estas substâncias podem acelerar processos químicos sem se alterarem em termos estruturais, alterando apenas a cinética da reação.

Pode-se dizer que a catálise é um processo cíclico em que o catalisador intervém, combinando-se com os reagentes por forma a gerar novos produtos intermediários em processos químicos. No final do desempenho da sua função, o catalisador é então resgatado ficando apto para iniciar um novo ciclo produtivo.

Claro que, consequência deste conceito, poder-se-ia pensar que a duração de um catalisador é infindável, mas, na prática, tal não acontece pois, consequência da sua participação nos processos químicos em que está envolvido, o catalisador sofre alterações

conformacionais que o afetam de tal forma que, ao fim de várias utilizações, acaba por ter que ser recuperado ou até mesmo substituído.

A utilização do processo de catálise na indústria tem uma importante vantagem que é a viabilização de processos onde o fim da reação não ocorre em tempo útil (i.e., economicamente aceitável). Outra vantagem, é a diminuição da energia de ativação dos processos a realizar o que permite menores gastos energéticos em ambiente de produção. Não menos importante é o facto de que, trabalhando com catalisadores, reduz-se a probabilidade de formação de produtos secundários o que permite focar o processo de fabrico apenas nos produtos desejados.

Nem todos os processos químico-industriais são mediados pelo mesmo tipo de catalisadores e, muitas vezes, o critério de escolha dos mesmos prende-se com a maior facilidade da sua recuperação após os processos reacionais. No caso dos catalisadores de metais dispendiosos, o fator 'facilidade de recuperação' é determinante.

1.2.4. O Ródio

O ródio é um metal de transição que transporta consigo a distinção de ser o metal precioso mais caro do mundo. Tem o número atómico 45 e é de tal forma robusto que a única forma de o dissolver é através do ácido sulfúrico.

Foi descoberto em 1803 por William Hyde Wollaston, que conseguiu separá-lo da platina, logo após a descoberta do Paládio.

O ródio apresenta uma densidade elevada (12,41 g / cm³) e pontos de ebulição e fusão extremamente elevados também: 1964 ° C e 3695 ° C, respetivamente. Este elemento químico pertence ao grupo dos PGM (Platinum Group Metals) e, como tal, é absolutamente resistente à corrosão e partilha as propriedades catalíticas deste grupo. O metal tem uma elevada refletância², é duro e resistente à torção, e tem tanto uma boa condutividade elétrica, bem como uma resistência de contato baixa e estável.

O preço do ródio é cerca de seis vezes mais elevado do que o preço do ouro. A sua extração é maioritariamente proveniente da África do Sul. Este país comporta cerca de 80% da produção de ródio do mundo, havendo outras proveniências, nomeadamente a bacia de Sudbury, no Canadá e o complexo Norilsk na Rússia.

² Refletância é a proporção entre o fluxo de radiação eletromagnética incidente e o fluxo que é refletido

1.2.5. O Catalisador de Ródio – catalisador 2/C

Em todo o processo de fabrico da *minociclina* existe a intervenção de 2 catalisadores (1/C no 1º passo e 2/C no 2º passo). Os custos com o catalisador 2/C (catalisador de ródio em carvão 2S) constituem uma parte significativa do valor global do processo, sendo que não derivam apenas do seu uso direto no processo de fabrico, mas também a gestão do seu ciclo de vida que acarreta despesas de reativação e regeneração.

O catalisador 2/C é um catalisador de ródio que é preparado na Cipan seguindo um protocolo rigoroso e que envolve vários procedimentos. A figura 1.5 evidencia as fases de preparação deste catalisador novo. Quando se trata do processo de reativação, o processo é semelhante, no entanto, já não é necessário o carvão pois o catalisador exausto já se encontra envolvido no mesmo, e utiliza-se uma solução de ácido sulfúrico para limpar as impurezas do catalisador 2/C (figura 1.6).

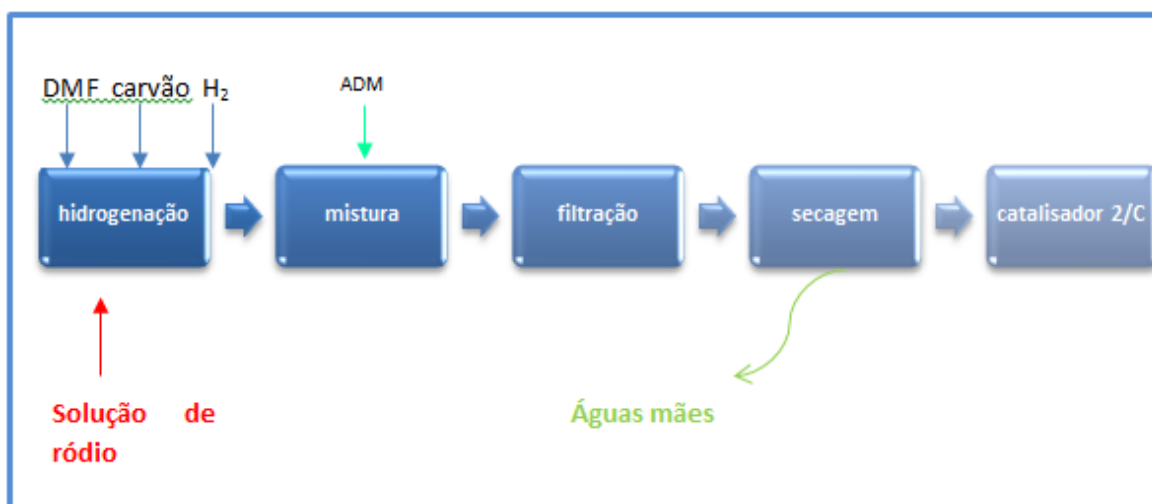


Figura 1.5 - Preparação do catalisador de ródio

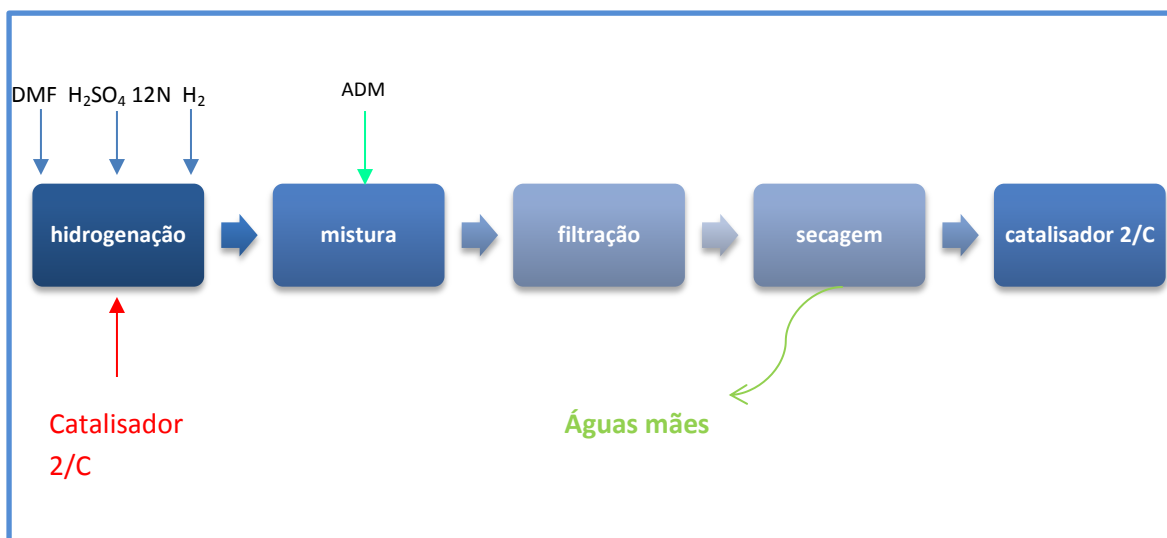


Figura 1.6 - Reativação do catalisador de ródio

No contexto fabril da Cipan, surgem duas terminologias fundamentais para o nosso trabalho – **vida** e **utilização**. Na figura 1.7, é possível observar o significado destes dois conceitos.

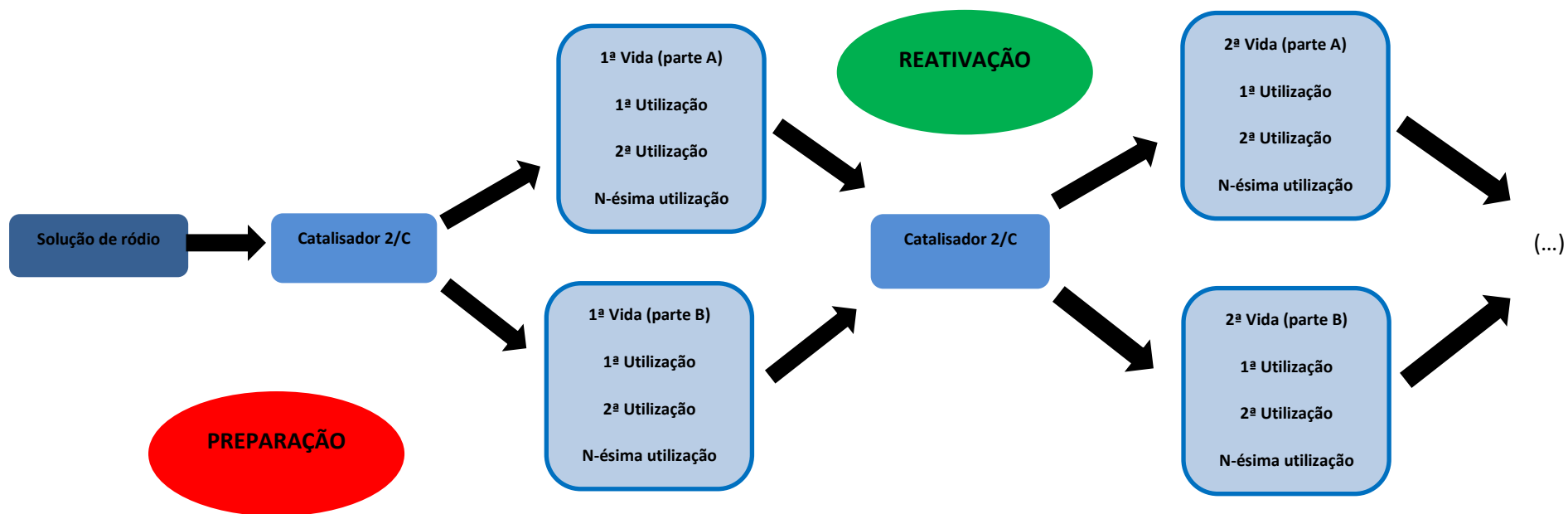


Figura 1.7- Ciclo de vida do catalisador 2/C

O catalisador chega ao laboratório em solução. Quando é preparado pela primeira vez, dizemos que inicia a sua primeira **vida**. Uma vez pronto, já envolto em carvão ativado, inicia a sua primeira **utilização**, neste caso, da sua primeira vida. Após cumprir a sua tarefa de catálise no 2º passo da síntese de minociclina, ele é retirado, fica a oxidar ao ar e posteriormente armazenado, ficando a aguardar a sua próxima utilização, ainda na sua primeira vida.

Este processo repete-se tantas vezes quanto as utilizações que os engenheiros da Cipan queiram. Quando se decide que o catalisador se encontra exausto (ou porque os rendimentos do 2º passo diminuem consideravelmente ou porque a quantidade de impurezas geradas como subprodutos da síntese de minociclina aumenta), o catalisador é inativado com água e fica a aguardar a sua reativação, processo que irá permitir-lhe iniciar a sua segunda vida, nas suas várias utilizações.

O processo repete-se novamente e assim sucessivamente até que se decida que o catalisador está esgotado e que a reativação (imersão em ácido sulfúrico) já não será eficaz. Nessa altura, o catalisador é retirado de vez e aguardará que outros catalisadores igualmente esgotados se juntem a si para viajarem até Inglaterra, para serem regenerados. O processo de regeneração consiste na separação do carvão e a recuperação do metal que revestia as paredes porosas do carvão ativado.

A recuperação do metal e respetiva pesagem demora cerca de 13 semanas, e, por essa razão, as análises definitivas ao desgaste do catalisador ao longo das suas utilizações e vidas chegam sempre muito mais tarde do que seria desejado para efeitos de tomada de decisão sobre a performance do mesmo.

O número máximo de vidas que o catalisador 2/C pode atingir depende da sua performance no processo de síntese da minociclina. Atualmente o ródio tem atingido 3 vidas, pois, ao fim de 2 reativações, tem-se verificado que o catalisador já se encontra tão exausto que não compensa reativá-lo uma vez mais.

A tomada de decisão assenta na experiência dos engenheiros da Cipan e não obedece a critérios protocolares. Tal como o número de vidas, também o número de utilizações em cada vida depende do rendimento das reações. Atualmente o usual é fazer 3 utilizações por vida, embora haja exceções.

1.2.6. O Processo de síntese de minociclina

Para que o leitor consiga ter uma visão global deste complexo processo industrial, apresenta-se em seguida um conjunto de diagramas que pretendem ilustrar uma panorâmica geral da síntese da *minociclina*. Na figura 1.8 surge um esquema que procura evidenciar a intervenção do catalisador de ródio no processo de síntese da minociclina. Neste esquema estão evidenciados os conceitos de **vida** e **utilização**, assim como **reativação** e **recuperação** (ou **regeneração**).

Sempre que o catalisador, após desempenhar a sua ação, for reutilizável, falamos em mais uma **utilização**. Se, pelo contrário, se verificar que não, ele é inativado com água, posteriormente juntam-se as duas metades, partes A e B, e é reativado com ácido sulfúrico. Sempre que o catalisador é reativado e recomeça a sua prestação, dizemos que ele inicia uma nova **vida**. Quando o catalisador está esgotado, 'mata-se' a peça com água e fica a aguardar o transporte para Inglaterra onde se tentará a **recuperação** do metal que está envolto em carvão, a fim de se preparar nova solução de ródio e iniciar-se novo processo de preparação.

Na figura 1.8. está especificada a ação do catalisador de ródio no 2º passo do processo de síntese. Pela observação desta figura, é possível ter a perceção das diferentes etapas do 2º passo que tem como matéria-prima a DMT e termina com a produção de DOT.T.

A figura 1.9. procura evidenciar o desenrolar do 2º passo deste processo de síntese que se inicia com DMT e termina com DOT.T.

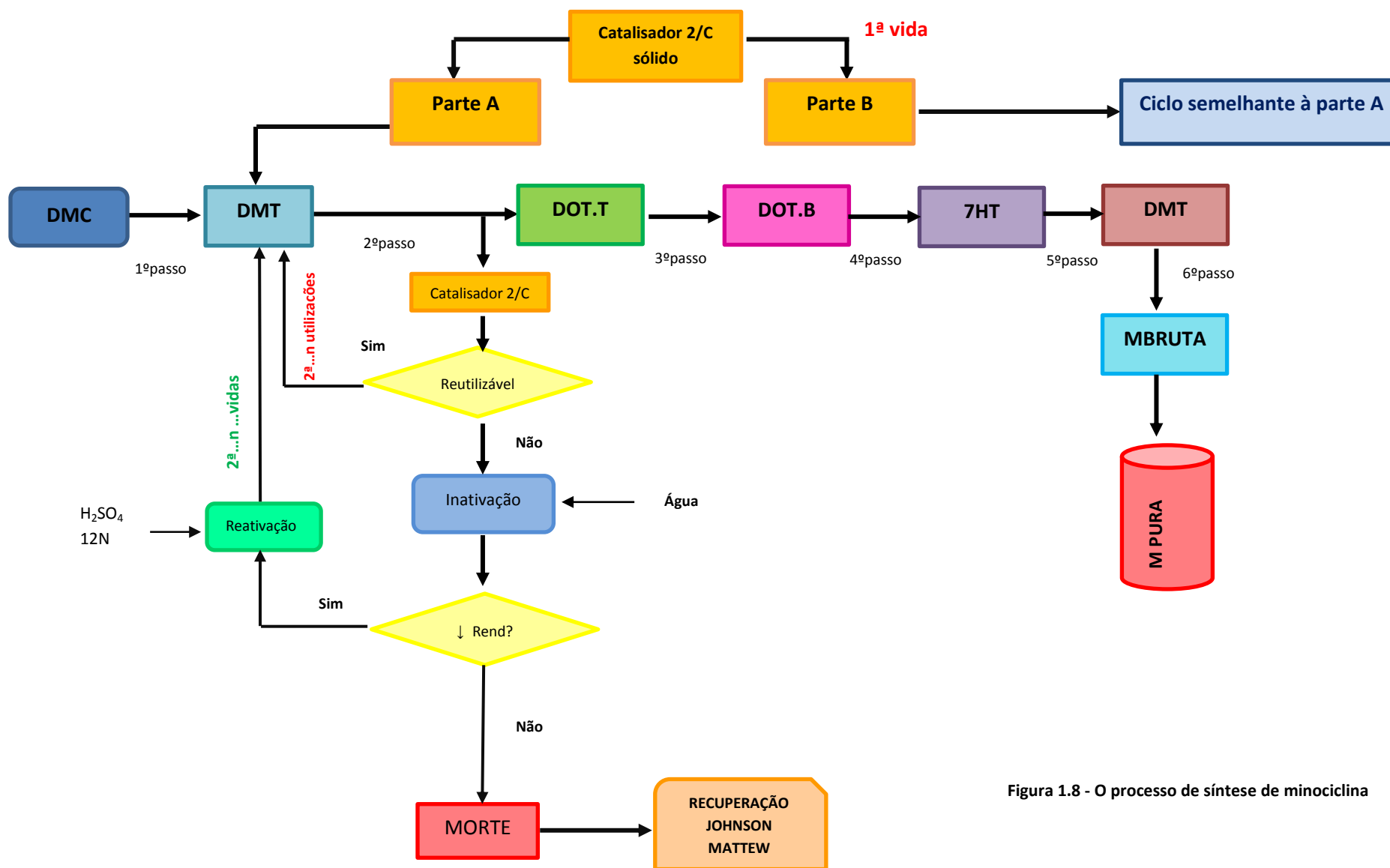


Figura 1.8 - O processo de síntese de minociclina

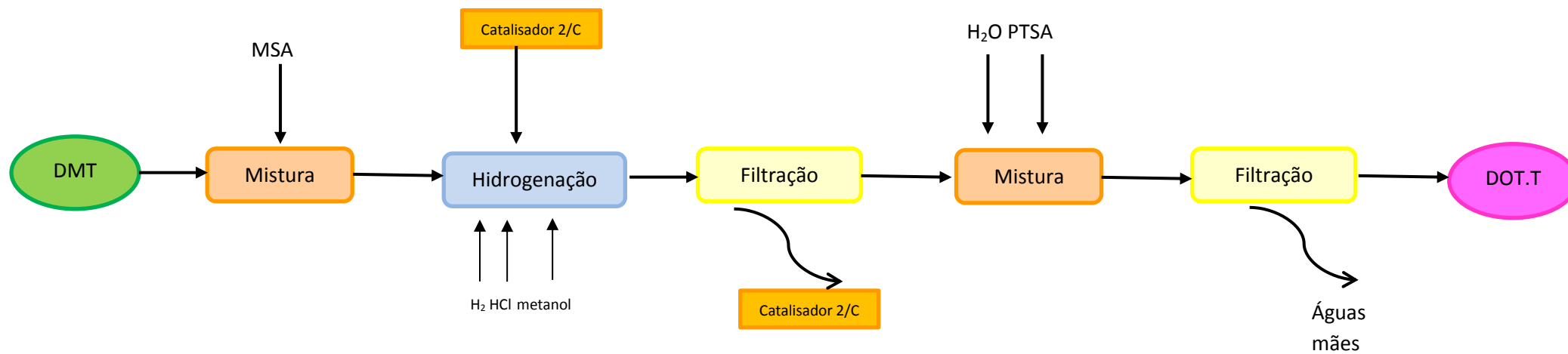


Figura 1.9 - 2º Passo da síntese de minociclina

1.2.7. Perguntas de investigação, objetivos e expetativas

Será possível modelar a intervenção do catalisador de ródio na síntese industrial da *minociclina*? Esta é a questão fundamental desta investigação, mas, com ela, surgem questões acessórias que são igualmente relevantes para o objetivo traçado.

1. Será que o comportamento do catalisador 2/C se alterou com a mudança de solvente introduzida em 2009?
2. Será que os catalisadores apresentam o mesmo número de utilizações e de vidas?
3. Será que a produção de DOT difere significativamente entre as partes A e B do catalisador?
4. Será que a produção de DOT difere significativamente com o decorrer das vidas e das utilizações?
5. Será possível otimizar a utilização do catalisador de ródio?

Naturalmente seria desejável conseguir responder a estas questões no decurso deste trabalho de investigação e conceber um modelo ótimo de política de utilização do catalisador de ródio 2/C. Desta forma, traçaram-se objetivos a alcançar com a realização deste estudo que aqui se referem de modo sucinto:

- Responder às questões de investigação, realizando os testes estatísticos necessários
- Encontrar um modelo que permita comparar diferentes políticas de utilização do catalisador de ródio
- Testar, analisar e comparar os diferentes cenários obtidos através do processo de modelação realizado
- Sugerir novas metas e objetivos para trabalhos futuros que possam representar uma continuidade deste estudo

1.3. Estrutura da Dissertação

O leitor irá encontrar neste trabalho uma estrutura organizada em 5 capítulos os quais se passam a enumerar.

O primeiro, a **Introdução**, que agora se encerra encontra-se dividido em três partes:

- Uma primeira, onde se descreve o problema em análise e os objetivos da investigação, esclarece-se quais foram as motivações, explica-se a relevância do trabalho, descreve-se as ferramentas informáticas utilizadas e termina-se referindo trabalhos científicos desenvolvidos na mesma área.
- Uma segunda parte onde se procede ao enquadramento do processo fabril no contexto industrial e se situa o laboratório farmacêutico em termos histórico-económicos; é também nesta secção que se descreve o metal ródio e o catalisador que a partir dele é formado. A segunda parte da Introdução termina com a descrição das perguntas de investigação que foram colocadas no início deste trabalho de investigação e com a referência aos objetivos e expectativas.
- Finalmente, a terceira parte, esta que agora termina, na qual é referida a estrutura que foi adotada para esta Dissertação. Nela se descreve de modo sucinto os conteúdos dos vários capítulos que aguardam o leitor.

O segundo, **Técnicas de Simulação e Análise Estatística**, um capítulo importante para enquadrar o leitor nos conceitos teóricos que se encontram por detrás de toda a metodologia que foi utilizada no decorrer do trabalho. Nele se referem 4 áreas distintas: modelos e sistemas, uma introdução à Simulação, métodos de geração de números pseudoaleatórios e ajustamento de distribuições teóricas a conjuntos de dados.

O terceiro capítulo, **Metodologia de Investigação**, o capítulo no qual se descrevem os procedimentos estatísticos que foram levados a cabo na procura das respostas às questões de investigação colocadas inicialmente, nomeadamente a descrição dos testes estatísticos utilizados. Neste capítulo é feita uma sinopse cronológica do percurso efetuado ao longo do trabalho, com a referência às perguntas de investigação e respetivas conclusões.

No quarto capítulo, **Descrição do modelo de simulação**, é apresentada a construção do modelo de simulação foco deste trabalho de investigação. Neste capítulo, não só se refere todos os procedimentos desenvolvidos, como também se exemplifica o funcionamento do modelo e sua validação.

Por fim, um último capítulo, **Considerações Finais**, que se encontra dividido em 5 partes essenciais:

- Sinopse do trabalho desenvolvido
- Principais resultados
- As aprendizagens e competências adquiridas
- Limitações
- Potencialidades do modelo desenvolvido e trabalhos futuros

Como é esperado, no final da Dissertação, são disponibilizadas as referências bibliográficas relevantes utilizadas.

Espera-se proporcionar ao leitor uma agradável incursão neste tema da área da Engenharia Química, realizado num contexto industrial, debatendo um assunto que se enquadra no âmbito da Bioestatística, e que foi abraçado com entusiasmo, produzindo um trabalho de investigação que se debruça sobre este assunto de forma diferente!

São ainda disponibilizados sob a forma de Anexo, o simulador das políticas de gestão do catalisador de ródio, assim como todos os gráficos, tabelas, códigos VBA e procedimentos que foram desenvolvidos ao longo deste trabalho e que, para não maçar o leitor na sua leitura, foram colocados nessa seção.

2

Técnicas de Simulação e Análise Estatística

2.1. Modelos

“All models are wrong. Some models are useful.” – Edward Deming

Um modelo pode ser definido como uma representação das relações dos componentes de um sistema, sendo considerada como uma abstração, no sentido em que tende a se aproximar do verdadeiro comportamento do sistema.

Na figura 2.1 encontra-se uma representação esquemática do processo de modelação e que pretende traduzir as relações que podem ligar o mundo real e o mundo virtual:

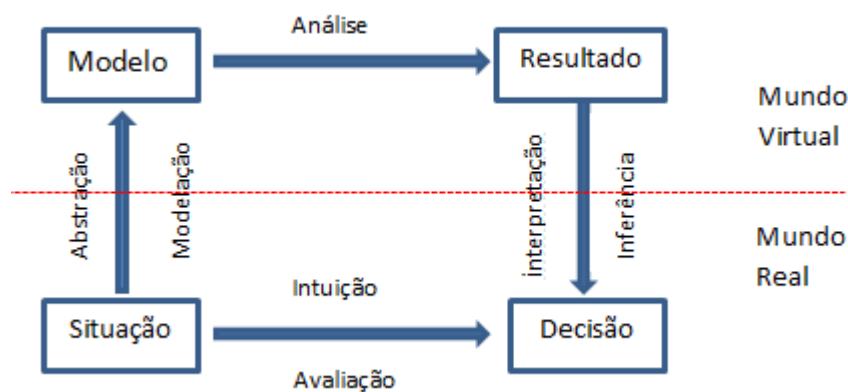


Figura 2.1 - Modelos de otimização (adaptado de DCA FEEC Unicamp)

Um modelo é uma representação do sistema real a que se refere e que tenta ser menos complexo permitindo ao investigador a sua compreensão e o poder de predição dos efeitos de quaisquer modificações que nele se efetuam (Shannon, 1998).

2.2. O que é um sistema?

Pode dizer-se que um sistema é um conjunto de entidades que se encontram interligadas entre si, com algum tipo de interdependência ou interação e que têm como propósito um determinado fim (Seila, 1995).

Contudo, Law e Kelton (1995), citando Schmidt e Taylor (1970), classificam os sistemas como sendo um conjunto de entidades, pessoas ou máquinas que agem e interagem junto para atingir um objetivo específico.

Quando surge a necessidade de se estudar um sistema para ter uma perspectiva mais exata da sua forma de funcionamento e a percepção das inter-relações existentes entre os seus diferentes constituintes ou até mesmo verificar como se comporta sob diferentes condições, existem diferentes formas possíveis de o fazer. Kelton e Law (1995) propõem uma dessas possibilidades, conforme o diagrama da figura 2.2:

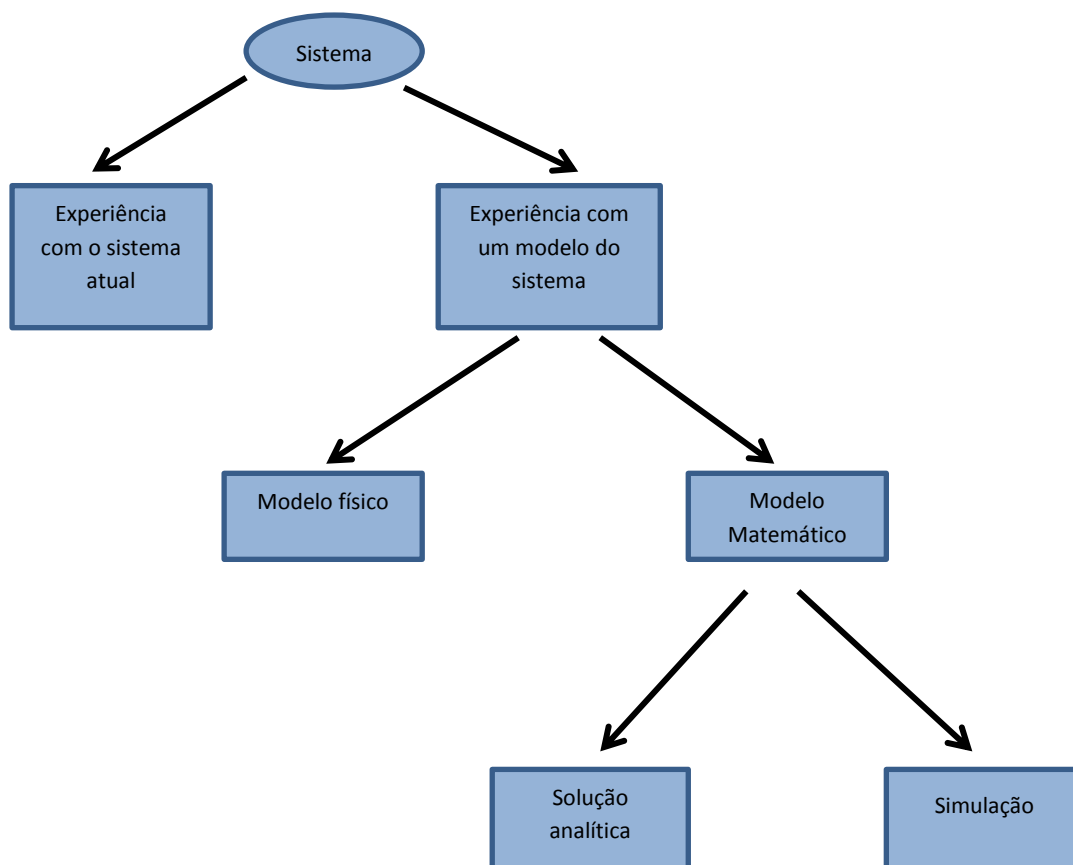


Figura 2.2 - Formas de estudar um Sistema (Kelton e Law,2000)

Por uma razão principalmente economicista, raramente é possível estudar o sistema real como seria desejável e por essa razão torna-se vantajoso a construção de um modelo do próprio sistema, como forma de o estudar. Ao fazê-lo, a sua validação constitui evidência do seu funcionamento de acordo com a realidade.

De acordo com esta representação, os modelos físicos ou icônicos constituem a forma mais aproximada da representação da realidade; contrariamente, os modelos matemáticos são representados por equações que estabelecem relações entre as grandezas em estudo.

De acordo com esta concepção, quando se constrói um modelo matemático, se for relativamente simples, a obtenção de respostas às questões colocadas faz-se de forma acessível através de cálculos realizados com base na (s) equação (ões) concebida (s), no entanto, se o modelo for mais elaborado, a sua utilização pode depender do uso de ferramentas computacionais. Se o grau de complexidade for muito elevado, então poderá ser vantajoso recorrer-se à simulação.

Dado que, neste trabalho de investigação se tentou desenvolver um modelo de simulação para as vidas e utilizações do catalisador de ródio 2/C, nestas considerações teóricas procurar-se-á apenas descrever com maior detalhe os modelos de simulação.

2.3. Introdução à Simulação

Ao longo de uma pesquisa mais alargada é possível encontrar diferentes definições do que é **Simulação**.

“Uma gama variada de métodos e aplicações que reproduzem comportamento de sistemas reais, geralmente utilizando-se ferramentas computacionais.” (Kelton et al, 1998).

(Banks,2000, citado por Georges, 2005,p.13) define Simulação da seguinte forma:

“...um modelo de simulação é uma imitação de uma operação de um processo do mundo real ou de um sistema ao longo do tempo. Seja feito à mão ou com o auxílio do computador, simulação envolve a geração de uma história artificial de um sistema, e da observação desta história artificial para esboçar inferências acerca das características da operação do sistema real”

Uma das definições mais interessantes encontrada foi a seguinte:

“Simulação é fazer como se fosse”, (Maziero,2004, citado por Georges,2005, p.13)

(Naylor et al,1966) definem a simulação do seguinte modo:

“A simulação é uma técnica numérica para a realização de experiências num computador digital e que envolve certos tipos de modelos matemáticos e lógicos durante um período prolongado de tempo real.”

Define-se portanto a simulação do sistema como a técnica de resolução de problemas pela observação do desempenho, ao longo do tempo, de um modelo dinâmico do sistema.

2.3.1. Vantagens e desvantagens da Simulação

Por que razão a Simulação pode ser útil?

Segundo (Naylor et al, 1966, citados por Singh, 2009, p. 23) eis algumas das razões que tornam a Simulação útil:

1. Torna possível estudar e experimentar com as interações internas complexas de um determinado sistema, seja ele uma empresa, uma indústria, uma economia, ou algum subsistema de um destes.
2. Possibilita o estudo do efeito de certas modificações informacionais, organizacionais e ambientais sobre a operação de um sistema, fazendo alterações no modelo do sistema e observando os efeitos destas alterações no comportamento do mesmo.
3. A observação detalhada do sistema a ser simulado pode conduzir a uma melhor compreensão do próprio sistema e a sugestão para a sua melhoria.
4. Pode ser usada como um dispositivo pedagógico para o ensino de estudantes e profissionais competências básicas em análise teórica, análise estatística e tomada de decisão.
5. A Simulação operacional do Jogo tornou-se um excelente meio para proporcionar a compreensão por parte dos participantes, e é particularmente útil na orientação de pessoas que são experientes no assunto do jogo.
6. Simulações de sistemas complexos podem render informações valiosas sobre quais as variáveis que são mais importantes do que outras no sistema e como é que essas variáveis interagem.
7. Pode ser usada para experimentar novas situações sobre as quais temos pouca ou nenhuma informação, de modo a podermos antecipar o que pode acontecer.
8. Pode servir como um "teste" para experimentar novas políticas e regras de decisão para operações em sistemas, antes de correr o risco de experimentar no sistema real.

9. Quando novos componentes são introduzidos num sistema, a simulação pode ser usada para ajudar a prever efeitos e problemas que possam surgir no funcionamento do sistema.

(Kelton e Law,2000) destacam ainda mais um conjunto de razões que constituem evidência das vantagens da Simulação:

1. O permitir acelerar ou retardar o fenómeno em estudo através da manipulação do fator tempo
2. O desenvolver de novos equipamentos, novos sistemas com gastos menores de recursos
3. Permitir a análise pela pergunta: “E se...?” (*what if...*)

Embora sejam muitas as vantagens, há também que considerar as desvantagens (Kelton e Law,2000):

1. São modelos de construção bastante difícil e específica, tecnicamente muito exigentes
2. A sua construção e análise tomam muito tempo
3. Os seus resultados não são exatos, podem não ser ótimos e até difíceis de interpretar

2.3.2. Áreas de Aplicação

A evolução exponencial da informática tornou os computadores preciosos aliados na simulação. A simulação assistida por computador é usada nas mais diversas áreas, das quais aqui se citam apenas alguns exemplos:

1. Previsões meteorológicas
2. Desenvolvimento de estratégias militares
3. Treino de pilotagem e estudos de aerodinamismo
4. Controle de tráfego
5. Modelos económicos
6. Sistemas de distribuição e de controlo de *stocks*
7. Modelos de simulação aplicados à gestão de barragens

A simulação só é possível porque se alimenta o computador com propriedades que os sistemas reais apresentam, e cria-se com elas um modelo virtual de funcionamento, que pode efetivamente ser usado para testar hipóteses e cenários.

2.3.3. Um pouco de História

A Simulação entendida como é atualmente, tem uma história relativamente recente, no entanto, os conceitos por detrás da mesma remontam aos anos 50 do século XX. Os contributos das Probabilidades e da Estatística com a estimação de parâmetros e a utilização das distribuições de probabilidades assim como a participação de uma Matemática que crescia constantemente com a formulação de modelos e métodos numéricos, não esquecendo a otimização trazida pela Investigação Operacional foram o gatilho necessário para potenciar o desenvolvimento da Simulação que conheceu nos anos 90 um grande incremento em virtude do rápido desenvolvimento das ferramentas informáticas.

2.3.4. Etapas da conceção de um Modelo de Simulação

Segundo Anu (1997) num artigo apresentado na Winter Simulation Conference, os passos envolvidos no desenvolvimento de um projeto de simulação são os seguintes:

1. Em primeiro lugar, a **identificação** do problema, peça chave em qualquer projeto. Deve ficar bem claro qual o problema que se pretende resolver.
2. Não menos importante, a **formulação** do problema. A definição do objetivo do estudo e dos critérios usados nas configurações de interesse.
3. A **recolha e processamento** dos dados do sistema real. A identificação das variáveis de *input* e das fontes de variabilidade assim como o ajustamento da distribuição mais adequado e a estimação dos respetivos parâmetros.
4. **Formulação e desenvolvimento** do modelo. Construção de diagramas e esquemas que devem ser interpretados com o auxílio de *software*.
5. **Validação** do modelo. Deve ser conduzida uma tentativa de comparação entre a performance do modelo concebido e o funcionamento do sistema real, em certas condições.
6. **Documentação** do modelo, seus parâmetros e objetivos de forma detalhada.
7. A **seleção** do planeamento apropriado. Deve selecionar-se uma medida/parâmetro, algumas variáveis de *input* que poderão influenciá-la e os respetivos níveis.
8. Estabelecimento de condições de **experimentação**. Deve tentar-se obter-se informação o mais detalhada possível em cada experimentação e determinar se o sistema é estacionário ou não.
9. **Condução** de experimentações do modelo de simulação.

(Kelton e Law,1995) classificam os modelos de simulação sob 3 perspetivas distintas:

Modelos Estáticos vs. Modelos dinâmicos - um modelo estático é aquele no qual não se considera o fator tempo, como é o caso da Simulação de Monte Carlo. Um modelo diz-se dinâmico se, contrariamente ao caso anterior, trata variáveis em função do tempo. Estes podem ainda ser classificados em discretos (se se considerar apenas os eventos em que ocorre alteração do sistema) ou contínuos (se o sistema se alterar em cada fração do tempo). Podemos ainda considerar modelos de mudança combinada, se variáveis dependentes puderem variar discretamente, continuamente ou continuamente com saltos discretos sobrepostos.

Modelos Estocásticos vs. Modelos Determinísticos – um modelo diz-se estocástico quando pelo menos uma das características em estudo é dada por uma função de probabilidade e determinístico se não contem nenhuma variável aleatória. Este tipo de modelos é menos exigente em termos computacionais.

Modelos Contínuos vs. Modelos Discretos – modelos contínuos são aqueles que utilizam variáveis que mudam continuamente de valor e discretos se as mudanças ocorrem de forma descontínua, i.e. sofrem mudanças bruscas.

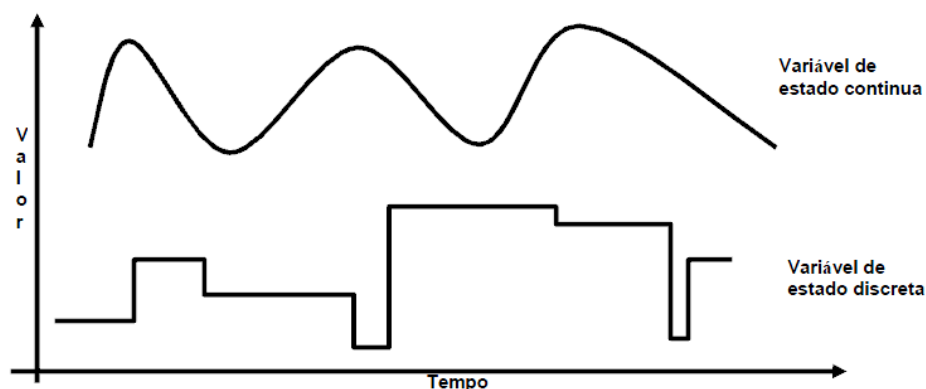


Figura 2.3 - Modelos contínuos vs. Modelos discretos (FONTE: Duarte,2003)

2.4. Métodos para gerar números (pseudo) aleatórios (NPA)

Porquê números pseudoaleatórios? Porque se pretende obter uma coleção de números com um comportamento estatístico desejável, mas também se pretende que essa sequência de números apresente independência entre números consecutivos e idealmente que o processo de geração seja um algoritmo facilmente implementável. Este processo é iniciado a partir de um primeiro número (ao qual podemos chamar *semente*).

Se quisermos gerar NPA pertencentes a um intervalo de domínio de modo que a sua frequência de ocorrência obedeça a uma função densidade de probabilidade $f(x)$ é possível fazê-lo através de diferentes métodos. Aqui se destacam o Método da Inversão e o Método da Rejeição, embora existam outros. Existem no entanto, processos específicos para determinadas variáveis/distribuições, como é o caso da distribuição Normal à qual se fará referência mais adiante nesta seção.

1 – O método da Inversão

O método da Inversão só pode ser usado se uma expressão analítica puder ser obtida para a função de distribuição acumulada $F(x)$ e ela possa ser resolvida explicitamente em ordem a x .

A função distribuição acumulada $F(x)$ de uma variável aleatória X é uma função monótona crescente, contínua à direita e que toma valores apenas no intervalo $[0,1]$.

O método da inversão recorre ao paralelismo existente pelo facto de que tanto a função distribuição acumulada como a distribuição Uniforme podem tomar valores entre 0 e 1.

A – Amostra aleatória com distribuição teórica conhecida

Partindo do princípio que se tem uma distribuição de probabilidades bem modelada por $f(x)$ e com função distribuição igual a $F(x)$ e que se quer gerar uma variável aleatória que siga esta distribuição probabilística.

Os geradores mais simples geram números aleatórios situados entre 0 e 1, tal como a distribuição Uniforme U . Como tal, bastará resolver a inversa de $F(x)$ analiticamente. Observe-se a figura em seguida:

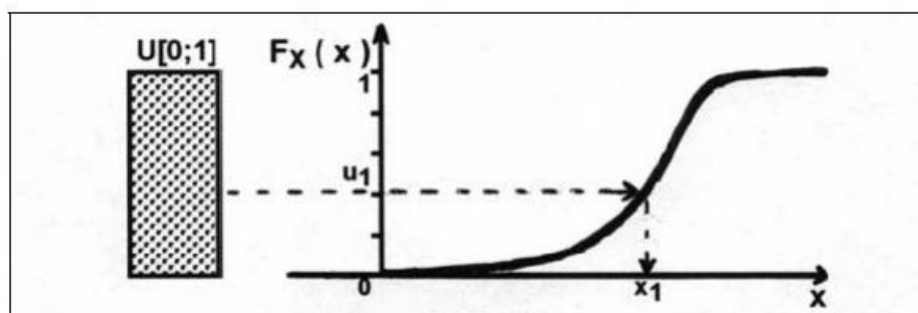


Figura 2.3 - O método da Inversão (extraído de Costa,2002)

Pela observação da figura é perceptível que o primeiro NPA gerado através da Uniforme $U[0,1]$ corresponderá o primeiro NPA X , x_1 . Como é evidente, através da repetição do processo, obter-se-á a coleção de NPA da distribuição X desejada.

$$\text{Se } U = y_0 = F(x_0) \Rightarrow x_0 = F^{-1}(y_0) \leftrightarrow x_0 = F^{-1}(U)$$

Numa distribuição Uniforme entre $[a, b]$ temos que:

$$f(x) = \frac{1}{b-a} \Rightarrow F(x) = \int_a^x f(x)dx = \int_a^x \frac{1}{b-a} dx = \frac{x-a}{b-a}$$

$$\text{Então, se } y = F(x) = \frac{x-a}{b-a} \text{ e } U = y \Rightarrow x = a + (b-a)y$$

Este tipo de procedimento pode ser adotado sempre que a função distribuição seja invertível. Quando tal não acontece, é necessário recorrer a um dos outros métodos.

B – Amostra aleatória com distribuição empírica

Nem sempre se consegue ajustar uma distribuição teórica a uma amostra. Quando tal não acontece, é possível tratar o conjunto de dados recorrendo ao método de interpolação linear e semelhança de triângulos. Observe-se a figura seguinte:

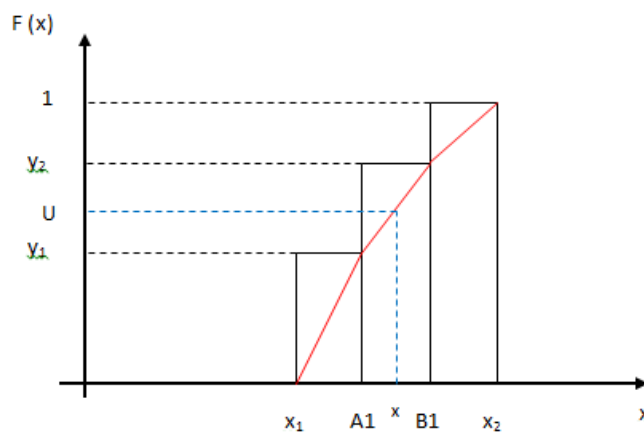


Figura 2.4 – Interpolação em distribuição empírica

Através da interpolação linear e semelhança de triângulos tem-se:

$$\frac{x-A1}{B1-A1} = \frac{U-y_1}{y_2-y_1} \rightarrow x = A1 + \frac{U-y_1}{y_2-y_1}(B1 - A1)$$

A partir desta expressão é então possível determinar o valor de x e gerar uma distribuição empírica, mesmo quando não é possível ajustar uma distribuição teórica ao conjunto de dados.

2 – Método da Rejeição

Se não existir uma expressão analítica invertível para a função de distribuição podemos utilizar como alternativa o método da Rejeição.

(Costa,2002) descreve os procedimentos a efetuar para a aplicação deste método:

Seja X uma v.a. Admita-se que o domínio de X é limitado ao intervalo $[a, b]$ e que é conhecida a expressão analítica $f_x(x)$ da sua função densidade de probabilidade.

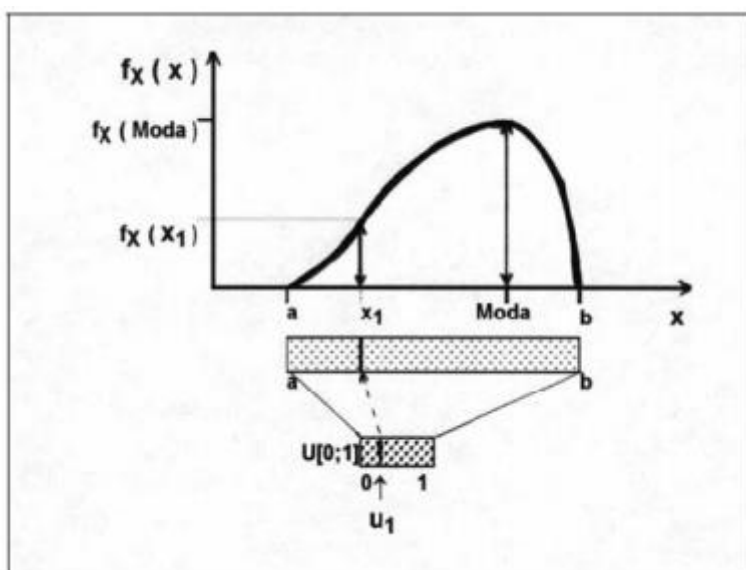


Figura 2.5 - O Método da Rejeição (extraído de Costa,2002)

Segundo (Costa,2002) o Método da Rejeição que consiste em 5 etapas:

- A. Geração de um NPA $U [0,1]$, u_1
- B. Cálculo de $X_1 = a + (b-a) \cdot u_1$
- C. Cálculo de $P_a = \frac{f_x(X)}{f_x(Moda)}$
- D. Geração de um NPA $U [0,1]$, u_2
- E. Tomada da decisão: se $P_a < u_2$ retorna-se a A. , caso contrário assume-se X_1 como um NPA X

2.5. Ajustamento de distribuições teóricas

O ajustamento de distribuições a um conjunto de dados é um procedimento utilizado que nos permite lidar com a incerteza. Ao conseguirmos ajustar uma distribuição aproximada ao nosso conjunto de dados, os cálculos, simulações e decisões que

possamos vir a tomar têm maior probabilidade de serem assertivas. Por outro lado, o ajustamento de distribuições aos dados é uma ferramenta valiosa para modelar processos .

Não podemos ‘adivinhar’ qual a distribuição que melhor se ajusta aos nossos dados, mas existem alguns procedimentos que podemos executar para nos aproximarmos do melhor ajustamento, nomeadamente:

- Determinação das estatísticas básicas do conjunto de dados (média, desvio padrão, coeficientes de simetria e curtose)
- Fazer uma análise gráfica

Não é uma tarefa simples proceder a um ajustamento de uma distribuição a um conjunto de dados, porque, mesmo olhando aos detalhes obtidos quando calculamos as medidas descritivas do conjunto de dados, estas, na maior parte das vezes, não são o suficiente para efetuar o ajustamento mais adequado. Com este tipo de cálculos, conseguimos excluir algumas distribuições (atendendo, por exemplo, à simetria e à curtose), mas tal não significa que a nossa tarefa tenha chegado ao fim com êxito.

Para além disso, uma vez efetuado um ajustamento que consideremos apropriado, como ter a certeza que é o ajustamento ‘certo’? Claro que podemos (e devemos) proceder a testes da bondade do ajustamento, mas, ainda assim, como sabemos se esta era a distribuição mais adequada àquele conjunto de dados?

A resposta pode ser dada por uma metáfora interessante: se vamos comprar um vestido que nos serve e nos fica bem, porquê experimentar outro?

Não é possível ter a certeza da qualidade de um ajustamento em detrimento de outro, afinal, estamos a falar de *probabilidades*. No mundo das probabilidades não há certezas.

No entanto, existem muitos softwares (ExpertFit, BestFit, EasyFit, Minitab, Input Analyzer (Arena)) que permitem fazer o ajustamento de distribuições a um conjunto de dados de forma bastante rápida e que, combinando com a realização de testes de ajustamento produzem resultados bastante satisfatórios.

3

Metodologia de Investigação

3.1. Testes Não paramétricos

A Estatística não paramétrica pode ser utilizada sempre que os pressupostos subjacentes à aplicação dos testes paramétricos não se verificam ou são de difícil aplicação.

Siegel e Castellan (1988) apresentam um conjunto de vantagens da sua aplicação:

- i. A amostra pode ser de reduzida dimensão
- ii. A sua aplicação necessita cumprir menos pressupostos
- iii. Permitem analisar dados que se apresentam ordenados
- iv. Podem tratar dados categóricos
- v. São de mais fácil aplicação e na maior parte das vezes, de mais fácil interpretação

Contudo, os testes não paramétricos também apresentam desvantagens quando comparados com os paramétricos:

- i. São menos potentes pois não utilizam da amostra a mesma quantidade de informação que os testes paramétricos
- ii. São menos flexíveis permitindo menos hipóteses de prova

Existem vários tipos de testes não paramétricos, mas, nesta pequena síntese irão apenas destacar-se os testes não paramétricos que se utilizaram para testar as hipóteses subjacentes às questões de investigação que inicialmente foram colocadas. Trata-se de testes que permitem comparar duas amostras e também testes de ajustamento.

3.1.1. Teste de Kolmogorov-Smirnov duas amostras

O teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) deve a sua designação ao contributo de dois matemáticos russos que viveram no século XX: Andrei Kolmogorov e Nicolai Smirnov.

O teste de Kolmogorov-Smirnov para duas amostras averigua se elas foram extraídas da mesma população (ou de populações com a mesma distribuição). A prova bilateral é sensível a qualquer diferença nas distribuições das quais se extraíram as amostras (posição central, dispersão ou assimetria).

O teste utiliza as distribuições acumuladas. A prova de uma amostra verifica a concordância entre a distribuição de um conjunto de valores amostrais e uma distribuição teórica. A prova de duas amostras visa a concordância entre dois conjuntos de valores amostrais.

Para a aplicação do teste de Kolmogorov Smirnov para duas amostras determinam-se as frequências acumuladas de cada amostra usando o mesmo intervalo para ambas as distribuições. Logo de seguida, para cada intervalo calcula-se o módulo das suas diferenças. O teste irá focar-se na análise do máximo dos desvios obtidos.

As hipóteses formuladas são as seguintes:

H_0 : As amostras são provenientes de duas populações contínuas idênticas

H_1 : As amostras não são provenientes de duas populações contínuas idênticas

Considere-se que $S_A(x)$ é a distribuição de frequências acumuladas dos dados provenientes da amostra A e $S_B(x)$ a distribuição de frequências acumuladas proveniente da amostra B.

A estatística do teste K-S (2 amostras) é

$$D_{A,B} = \max |S_A(x) - S_B(x)|$$

O valor do teste é comparado com o valor crítico tabelado:

$$D_\alpha = c(\alpha) \sqrt{\frac{n_A + n_B}{n_A \cdot n_B}}$$

α	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001
$c(\alpha)$	1.22	1.36	1.48	1.63	1.73	1.95

Tabela 1 - Valores do coeficiente c

A tomada de decisão consiste na rejeição da hipótese nula se $D_{A,B} > D_\alpha$ ao nível de significância α .

3.1.2. Teste de Kolmogorov-Smirnov da qualidade do ajustamento

O princípio por detrás deste teste assenta na proximidade/ajustamento entre a função distribuição teórica que se pretende testar e a função distribuição da amostra em teste.

Tal como no teste para duas amostras, é calculada a função distribuição $S(x)$ da amostra que é comparada com a função distribuição $F_0(x)$ teórica.

As hipóteses que são inicialmente colocadas são formuladas da seguinte forma:

$$H_0: F(x) = F_0(x) \quad \text{vs.} \quad H_1: F(x) \neq F_0(x)$$

Sendo $F(x)$ a função distribuição referente à amostra e $F_0(x)$ a função distribuição teórica

A estatística de teste é dada pela expressão

$$D_{obs} = \max |S(x) - F_0(x)|$$

O valor de D_{obs} é comparado com o respetivo valor crítico que depende do nível de significância previamente estabelecido.

n	Nível de Significância α			
	0,2	0,1	0,05	0,01
5	0,45	0,51	0,56	0,67
10	0,32	0,37	0,41	0,49
15	0,27	0,30	0,34	0,40
20	0,23	0,26	0,29	0,36
25	0,21	0,24	0,27	0,32
30	0,19	0,22	0,24	0,29
35	0,18	0,20	0,23	0,27
40	0,17	0,19	0,21	0,25
45	0,16	0,18	0,20	0,24
50	0,15	0,17	0,19	0,23
Valores maiores	$\frac{1,07}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,22}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,36}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,63}{\sqrt{n}}$

Figura 3.1 - Valores críticos K-S uma amostra (extraído de PortalAction)

Se $D_{obs} > D_{\alpha}$ deve rejeitar-se a hipótese nula

3.1.3. Teste de Qui Quadrado duas amostras independentes

O teste do Qui Quadrado permite analisar a independência entre variáveis através de um conjunto de procedimentos que compara frequências observadas com frequências esperadas.

A sua aplicação depende da verificação de um conjunto de pressupostos:

- i. Independência das observações
- ii. As observações são frequências ou contagens
- iii. As frequências esperadas não podem ser inferiores a 1
- iv. Não pode ser aplicado se mais de 20% das observações ou dos valores esperados for inferior a 5
- v. Cada observação só pode pertencer a uma categoria

As hipóteses formuladas para o teste do χ^2 (2 amostras) são:

H_0 : as amostras A e B são idênticas

H_1 : as amostras A e B não são idênticas

A estatística do teste do Qui Quadrado é :

$$\chi_{obs}^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_{iB} - n_{eiB})^2}{n_{eiB}} + \sum_{i=1}^k \frac{(n_{iA} - n_{eiA})^2}{n_{eiA}}$$

Sendo n_i Frequência observada e n_{ie} Frequência esperada

A tomada de decisão obedece à seguinte regra:

Rejeitar a hipótese nula se $\chi_{obs}^2 > \chi_{tab}^2(\alpha)$

3.1.4. Teste de ajustamento do Qui Quadrado

Também denominado teste de aderência permite avaliar a qualidade do ajustamento entre uma distribuição de frequências associada a uma amostra e uma distribuição teórica.

Segue os mesmos princípios dos testes anteriores, i.e., a formulação das hipóteses nula e alternativa:

H_0 : a população segue uma determinada distribuição teórica

H_1 : a população não segue tal distribuição teórica

Para se realizar o teste, as observações devem ser agrupadas em k classes, com $k \geq 2$. Neste tipo de teste, os dados provenientes das observações terão necessariamente que ser quantitativos. Calculam-se as frequências esperadas, i.e., os valores que se esperariam encontrar caso a hipótese nula fosse verdadeira ($n_{ei} = np_i$, em que p_i representa a probabilidade da variável tomar valores pertencentes à classe i).

A estatística de teste é construída com base numa relação entre as frequências observadas da amostra e as frequências esperadas de acordo com a expressão:

$$\chi_{obs}^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - n_{ei})^2}{n_{ei}}$$

A tomada de decisão é feita com base na comparação entre χ_{obs}^2 e $\chi_{k-1-p}^2(\alpha)$ em que k representa o número de classes e p o número de parâmetros estimados a partir da amostra.

Na realização deste teste a dimensão da amostra não deve ser inferior a 30 e a frequência esperada de cada classe deve ser superior a 5. Caso este segundo pressuposto não se verifique, é possível proceder a um reagrupamento das frequências das classes por forma a ultrapassar esta limitação.

3.1.5. Diferenças entre os testes K-S e χ^2 para uma amostra

Existem algumas diferenças entre estes dois tipos de teste:

1. O teste do Qui Quadrado é maioritariamente aplicável para distribuições discretas. No caso de distribuições contínuas também é possível a sua utilização desde que se definam classes de valores que contenham as observações
2. O teste do Qui Quadrado apresenta entraves no que respeita às frequências das classes
3. O teste de Kolmogorov Smirnov não apresenta restrições no que diz respeito ao tamanho da amostra

3.2. Procedimentos conduzidos para responder às questões de investigação

Quando foram rececionados os ficheiros de dados da Cipan começou-se pela organização dos dados criando uma folha de Excel em que se dispôs em cada coluna as quantidades de DMC utilizadas em cada vida/utilização bem como as quantidades de DOT.T obtidas nas mesmas.

Para o fazer, partiu-se de cerca de 30 ficheiros Excel, nos quais a informação se encontrava organizada do seguinte modo:

				1ª util.	2ª util.	3ª util.	4ª util.	5ª util.
009	1ª vida	parte A	5	107.72	100.88	107.34	100.16	100.68
		parte B	5	105.72	103.48	100.88	102.72	91.02
023	2ª vida	parte A	4	108.72	96.16	98.42	99.56	
		parte B	4	102.86	110.20	90.98	90.88	
027	3ª vida	parte A	3	99.66	100.00	93.32		
		parte B	3	104.44	78.64	72.98		
030	4ª vida	parte A	2	101.80	88.50			
		parte B	2	96.90	90.80			
033	5ª vida	parte A	2	92.74	87.62			
		parte B	2	96.60	87.42			
036	6ª vida	parte A	2	85.24	80.22			
		parte B	2	70.16	72.94			
			36					

Figura 3.2 - Informação de um catalisador

Na figura 3.2, é possível observar a informação relativa a 1 catalisador (que muda de designação quando muda de vida) – a 1ª coluna indica os seus códigos de identificação – nas suas várias vidas (neste caso, 6 vidas) e a produção de DOT.T obtida em cada uma das utilizações, pelas partes A e B.

Foi concebida desta forma uma folha com 6 vidas, cada vida com 6 utilizações, para as partes A e B dos 78 catalisadores que constituíam a amostra, desde 2007 até 2012. Um excerto dessa folha é mostrado na figura 3.3.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	IDENT	ANO	DMC.V1U	DOTT.V1U1A		DMC.V1U	DOTT.V1U	
2	1(50)	2007	180	106.94	0.594111	180	104.68	0.581556
3	2(51)	2007	180	111.8	0.621111	180	107.5	0.597222
4	3(52)	2007	180	113.86	0.632556	180	106.86	0.593667
5	4(53)	2007-2008	180	98.06	0.544778	180	114.14	0.634111
6	5(006)	2008	180	117.12	0.650667	180	110.72	0.615111
7	6(007)	2008	180	116.48	0.647111	180	105.32	0.585111
8	7(009)	2008	180	109.72	0.609556	180	100.88	0.560444
9	8(021)	2008	180	102.62	0.570111	180	101.74	0.565222

Figura 3.3 - Folha de EXCEL com dados reorganizados

Nesta figura é possível observar a identificação do catalisador, o ano em que foi utilizado, a quantidade de DMC (matéria-prima da 2ª passo) utilizada, a quantidade de DOT.T (produto final do 2ª passo) obtida, e o rendimento da reação. No cabeçalho, encontra-se a notação adotada para a referência às vidas e utilizações. Assim, V1U1A diz respeito à parte A do catalisador usado na 1ª utilização da 1ª vida.

Na figura 3.4 encontra-se um diagrama onde estão assinalados todos os catalisadores que fizeram parte da amostra inicial fornecida pela Cipan.

2007			2008			2009			2010			2011			2012											
1			2			3			4			5			6			7			8			9		
R207			R210			R213			R216			R219			R222			R225			R228			R231		
050	051	052	053	006	007	009	021	022	024	039	040	047	052	054	003	005	010	026	027	029	040	042	046	059	063	064
054	055	056	008	010	011	023	025	026	041	042	043	059	060	061	011	012	013	028	030	032	047	048	049	065	066	067
057	058	059	012	013	014	027	028	029	044	045	046	062	063	064	014	015	016	031	033	034	050	051	052	068	069	070
060	061	062	015	016	017	030	031	032	048	049	050	065	066	001	017	018	019	038	036	037	053	054	055	071	072	073
063	001	002	018	019	020	033	034	035	051	053	055	002	004	006	020	021	022	043	039	041	056	057	058	074	075	077
003	004	005				036	037	038	056	057	058	007	008	009	023	024	025		044	045	060	061	062			
10			11			12			13			14			15			16			17			18		
R234			R237			R240			R243			R246			R249			R252			R255			R258		
076	078	079	092	094	098	003	008	010	022	023	024	037	038	040	049	050	051	058	059	060	067	069	070	077	079	080
080	081	082	097	099	101	011	012	013	025	026	027	039	041	043	051	053	055	061	062	063	071	072	073	081	082	083
083	084	085	100	102	103	014	015	016	028	029	030	042	044	045	054	056	057	064	065	066	074	075	076	084	085	086
086	087	088	001	002	004	017	018	019	031	032	033	046	047	048										087	090	091
089	090	091	005	006	007	020	021		034																	
093	095	096	009																							
19			20			21			22			23			24			25			26					
R261			R264			R267			R270			R273			R276			R279			R282					
088	089	002	007	012	013	021	022	020	030	031	032	005	006	008	018	017	019	027	029	030	037	038	039			
001	003	005	014	015	016	024	025	023	033	034	035	007	009	011	021	020	022	031	032	033	040	041	042			
004	006	008	017	018	019	027	028	026	036	037	001	010	012	013	024	023	025	034	035	036	043	044	045			
009	010	011						029	002	003	004	014	015	016		026	028									

Figura 3.4 - O conjunto de catalisadores da amostra inicial

A leitura desta tabela é feita na vertical da seguinte forma: cada coluna representa um catalisador que muda de designação quando muda de vida. Os códigos R do cabeçalho referem-se a lotes (conjuntos de 3 catalisadores ‘irmãos’, pois ao nível da gestão do laboratório, quando as peças de ródio exaustas são enviadas para Inglaterra para regeneração, vão em conjuntos de 3).

É possível observar nesta imagem que os primeiros catalisadores (2007) realizavam 6 vidas cada e os últimos (2012) realizaram apenas 3.

O 2º passo da síntese da minociclina começa usando DMC como matéria-prima e termina com a produção de DOT.T.

Com os dados assim organizados calcularam-se os rendimentos de cada vida/utilização recorrendo à expressão:

$$\eta = \frac{\text{quantidade de DOT.T obtida (kg)}}{\text{quantidade de DMC utilizada (Kg)}}$$

A atenção inicial foi dirigida para a análise gráfica do comportamento dos rendimentos em função do número de vidas e utilizações, procurando uma linha de tendência. No gráfico 1 está refletida essa análise para o 1º catalisador da amostra (catalisador nº 50).

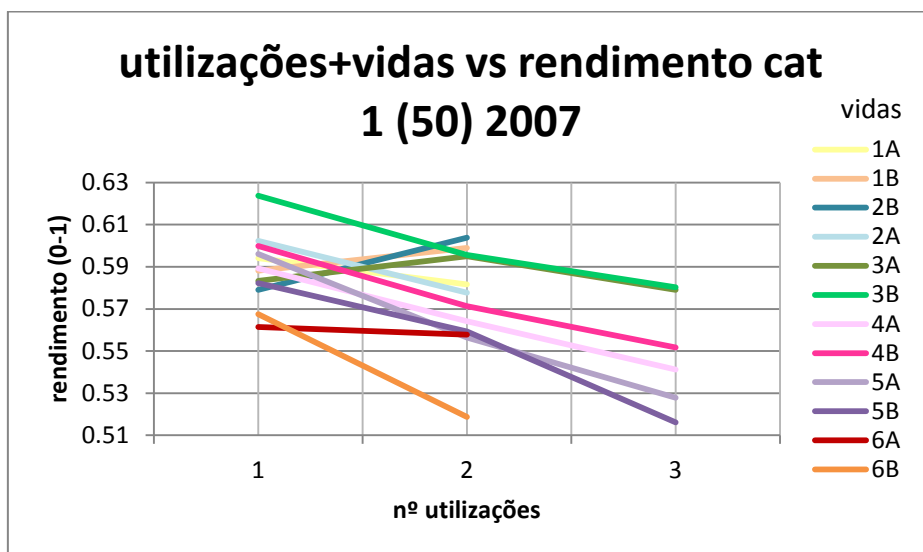


Gráfico 1: Rendimento vs. Vida e utilizações do catalisador 50

Ao observarmos este gráfico, é perceptível que este catalisador realizou 6 vidas (parte A e B), algumas com 3 utilizações, outras com 2 utilizações. A 2ª vida da parte B e a 3ª vida da parte A são as únicas que apresentam aumento de rendimento, todas as outras vidas e utilizações mostram tendência decrescente. Como a amostra era constituída por 78 catalisadores, partes A e B, gráficos idênticos foram traçados para um número significativo de catalisadores. Os restantes gráficos que foram esboçados são apresentados no **anexo 1**.

Da observação dos gráficos obtidos, foi possível retirar algumas ilações, nomeadamente que os rendimentos do 2º passo apresentam na sua generalidade, uma tendência decrescente e que os catalisadores não apresentam todos o mesmo número de vidas ou de utilizações.

Por forma a complementar esta análise gráfica, decidiu-se esboçar um conjunto de gráficos que relacionam o rendimento de DOT.T. com o nº de utilizações em cada vida.

Os gráficos 2 e 3 são 2 exemplos escolhidos para aqui apresentar. São gráficos das 1^{as} vidas, relativos às partes A dos primeiros catalisadores da amostra.

Estes gráficos referentes aos primeiros 16 catalisadores complementam a informação obtida no gráfico anterior. O número de vidas e de utilizações não é constante e os rendimentos de DOT.T são tendencialmente decrescentes.

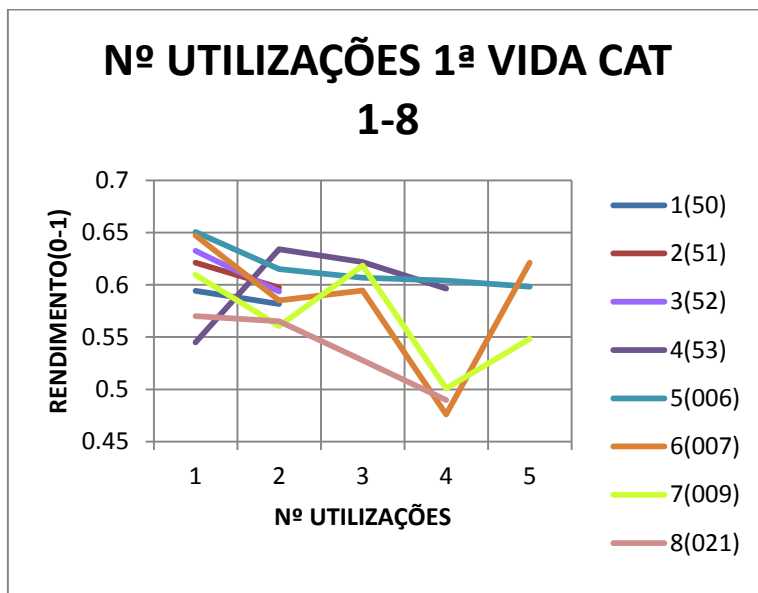


Gráfico 2: Rendimento vs. Nº utilizações dos 1^{as} 8 catalisadores da amostra (ano 2007-2008)

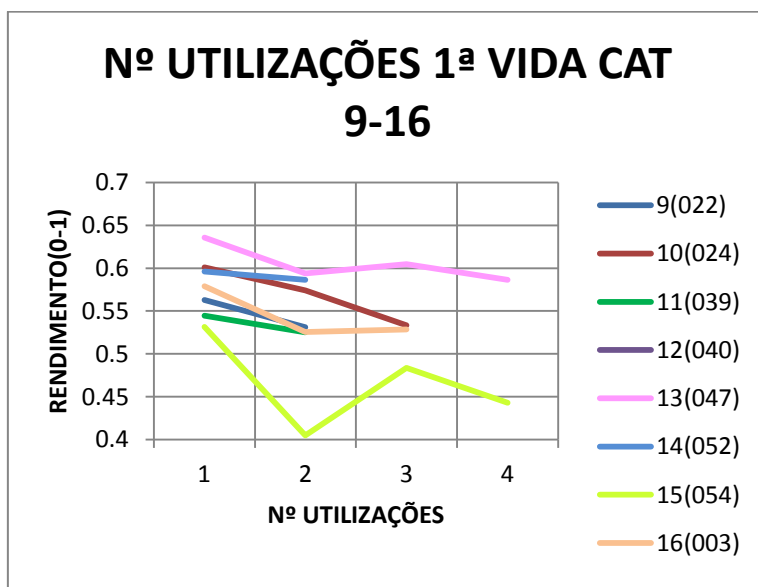


Gráfico 3: Rendimento vs. Nº utilizações dos 2^{as} 8 catalisadores da amostra (ano 2008-2009)

Este tipo de análise foi realizado para a maior parte dos catalisadores da amostra. Atendendo à sua extensão apresenta-se no **anexo 2** apenas alguns dos gráficos obtidos.

Esta análise gráfica que conduzimos permite responder à primeira questão de investigação:

P1.Será que os catalisadores apresentam o mesmo número de utilizações e de vidas?

Da amostra de 78 catalisadores de que se dispunha, o número de vidas e também de utilizações de cada um apresentava oscilações que se estendiam entre 1 e 6 vidas, entre 1 e 6 utilizações. Nos gráficos 4 e 5, encontram-se organizadas estas informações no que diz respeito à vida 1 e 2 dos primeiros 10 catalisadores da amostra.

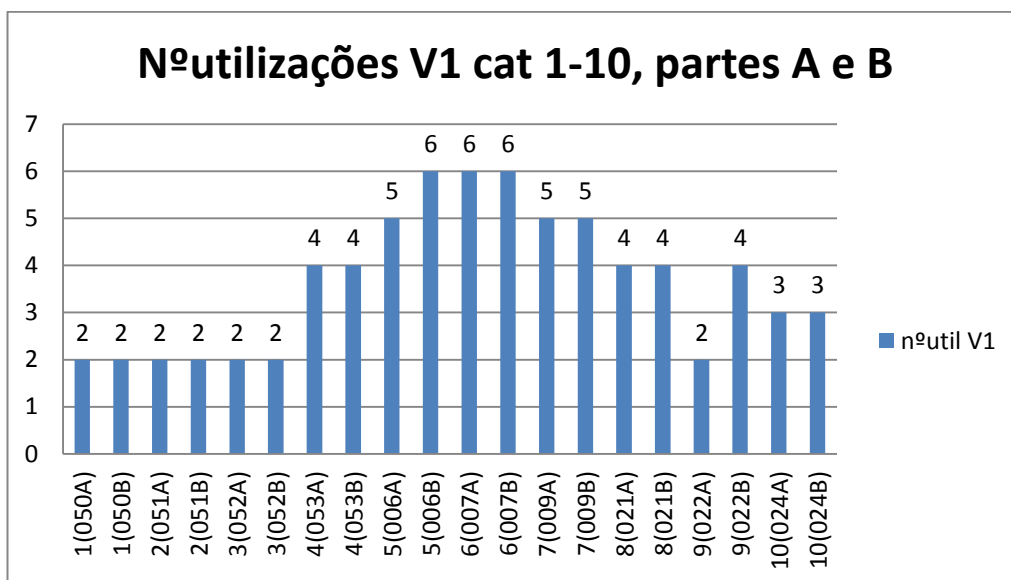


Gráfico 4: Nº utilizações da vida 1 dos 1ºs 10 catalisadores, partes A e B

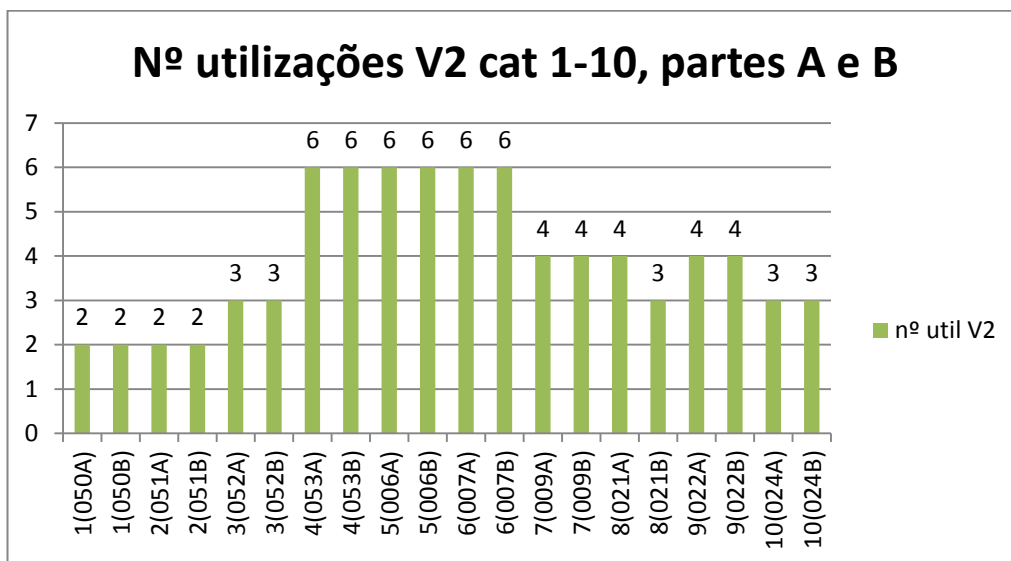


Gráfico 5: Nº utilizações da vida 2 dos 1ºs 10 catalisadores, partes A e B

Atendendo ao elevado número elementos amostrais, os gráficos correspondentes a estudos idênticos que foram conduzidos encontram-se no **anexo 3**.

A observação dos gráficos constantes dos anexos 1,2 e 3 corrobora a interpretação feita anteriormente. É possível observar com clareza a oscilação no número de utilizações e de vidas dos catalisadores.

P2.Será que o comportamento do catalisador 2/C se alterou com a mudança de solvente introduzida em 2009?

Um dos fatores apontados para justificar as oscilações registadas na produtividade de DOT.T neste 2º passo da síntese de *minociclina* é a mudança do solvente que teve que ocorrer em 2009 por razões ambientais. Anteriormente a 2009 utilizava-se Me-Oxitol e depois disso passou-se a utilizar Metanol.

Para se testar se existem evidências estatísticas desta desconfiança, principiou-se pela organização dos dados efetuando uma tabela de frequências para os rendimentos das utilizações do 2º passo. Após esta organização, decidiu-se traçar os histogramas das várias utilizações dos catalisadores, partes A e B, antes e depois da mudança do solvente.

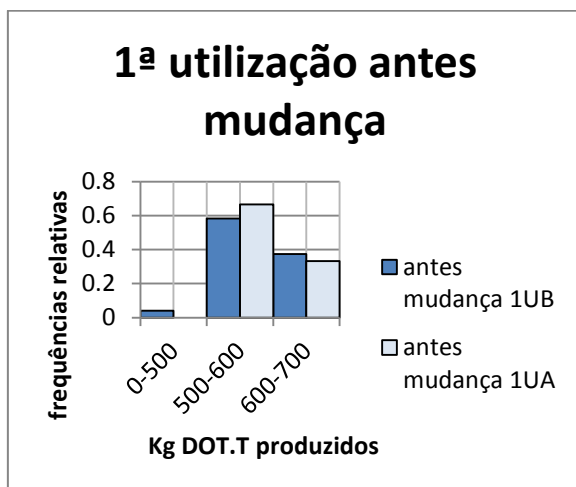


Gráfico 7: 1ª utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009

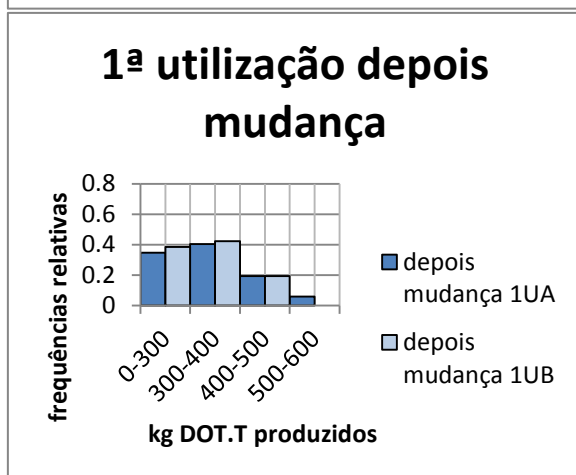


Gráfico 6: 1ª utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009

A observação dos gráficos 6 e 7 mostra evidências da quebra dos níveis de produtividade de DOT.T nas primeiras utilizações após a mudança do solvente ocorrida em 2009. Na 1ª utilização do catalisador antes de 2009 as frequências de produção acima dos 500-600 kg eram mais elevadas do que as registadas após 2009, onde se observam frequências inferiores e níveis de produtividade mais baixos também.

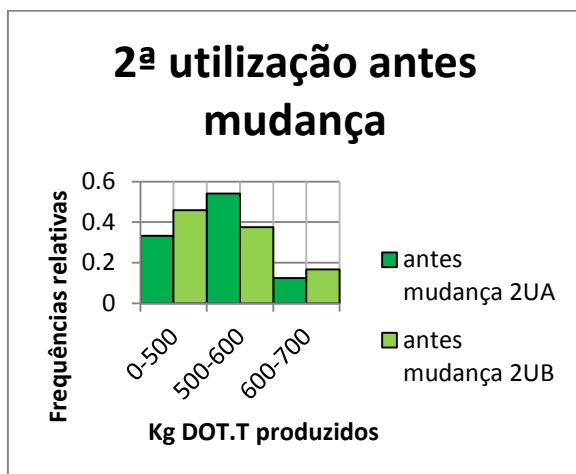


Gráfico 8: 2ª utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009

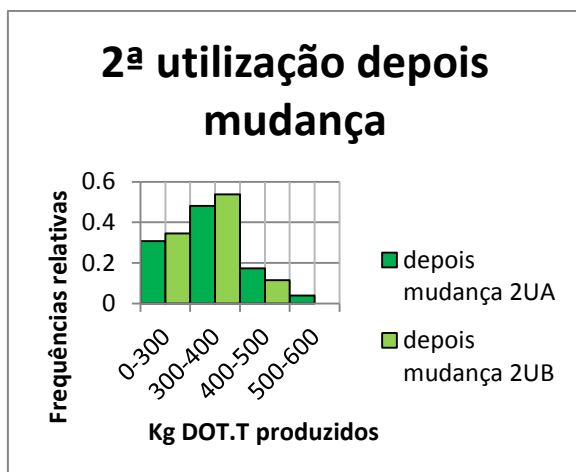


Gráfico 9: 2ª utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009

A observação dos gráficos 8 e 9 permite comparar o rendimento das 2ªs utilizações do catalisador, partes A e B, antes e depois da mudança do solvente em 2009. Como é possível reparar, antes de 2009, a produtividade de DOT.T apresentava frequências mais elevadas na classe dos 500-600 kg. Após a mudança para o metanol, essa produtividade diminuiu situando-se na ordem dos 300-400 Kg.

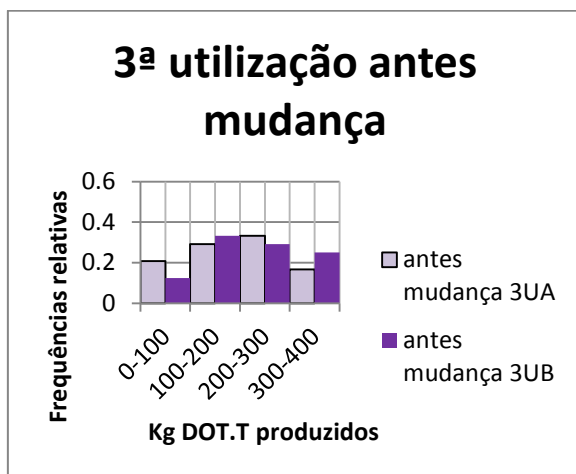


Gráfico 10: 3ª utilização das partes A e B antes da mudança do solvente ocorrida em 2009

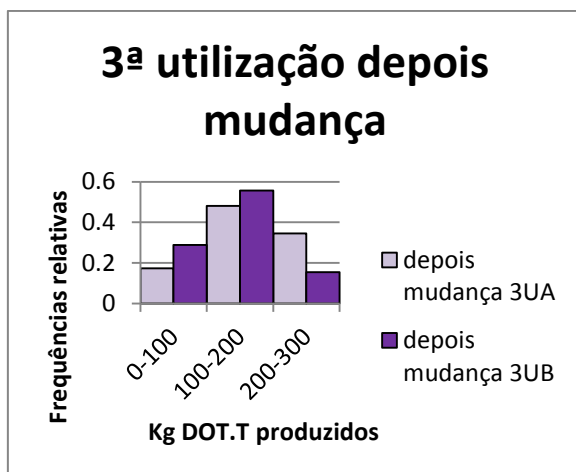


Gráfico 11: 3ª utilização das partes A e B depois da mudança do solvente ocorrida em 2009

A observação dos gráfico 10 e 11 permite-nos perceber que a produtividade da 3ª utilização de cada vida após 2009 regista quebras, nunca ultrapassando os 300 kg, enquanto que antes dessa data, os níveis de produtividade atingiam 400 Kg de DOT.T.

Estudo idêntico para a 4ª utilização não se justificou porque a amostra se revelou de dimensão insuficiente.

A análise gráfica realizada através dos histogramas referentes às quantidades de DOT.T produzidas com a utilização das partes A e B dos catalisadores, antes e depois de 2009, ano em que ocorreu a mudança de solvente, constitui evidência suficiente que, de facto, as suspeitas dos engenheiros da Cipan quanto às quebras ocorridas após a mudança do solvente confirmaram-se.

Atendendo a esta diferença, doravante reduziu-se a dimensão da amostra inicial e passou a utilizar-se nos cálculos apenas os catalisadores utilizados após a mudança do solvente, o que reduz a amostra de 78 catalisadores para 54, com as suas partes A e B.

P3.Será que a produção de DOT.T difere significativamente entre as partes A e B do catalisador 2/C?

Quando os dados da Cipan foram disponibilizados, foi também explicado que após a preparação do catalisador de ródio envolto em carvão vegetal, este era dividido em duas partes que se supunha serem iguais. Atendendo ao facto de que o corte é feito geometricamente, não é certo que a quantidade de metal envolto em carvão em ambas as partes seja idêntica, razão pela qual se colocou a questão se assim seria.

Para se tentar averiguar se, de facto, as partes A e B do catalisador de ródio apresentam diferenças, agruparam-se os dados da amostra em classes construídas com base na quantidade (em kg) de DOT.T produzido com a utilização dos 54 catalisadores, partes A e B.

Com os dados assim organizados, construiu-se os respetivos histogramas de frequências relativas para **3 vidas** das peças e também para **3 utilizações** das mesmas. Não foram traçados gráficos para vidas e utilizações posteriores porque a dimensão da amostra era insuficiente, no entanto, encontram-se no **anexo 5** os histogramas referentes às 6 vidas e 3 utilizações da amostra inicial de 78 catalisadores, para que o leitor possa ter a perceção da redução considerável no número de vidas ocorrida após a mudança do solvente.

A – Análise gráfica das vidas

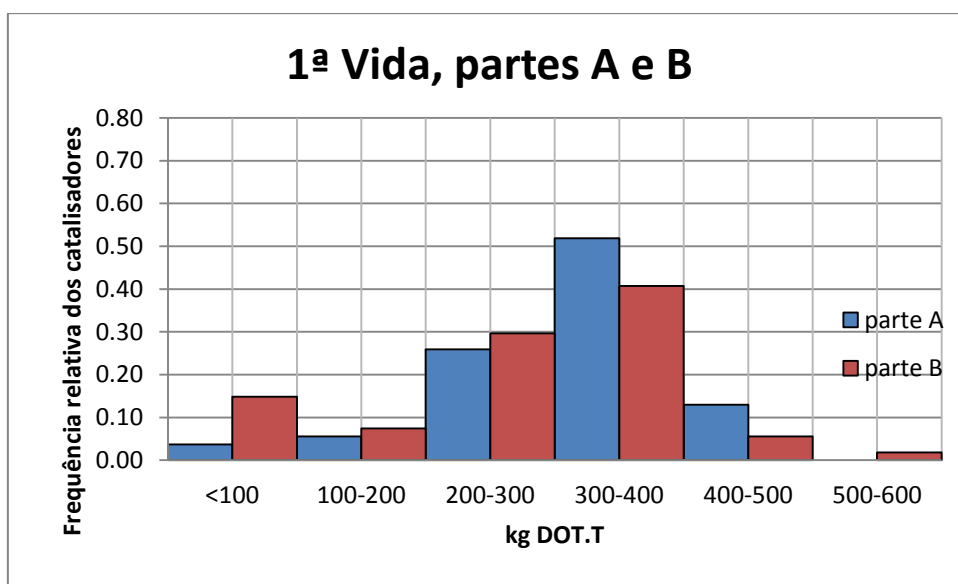


Gráfico 12: Frequência relativa das partes A e B da 1ª vida dos catalisadores

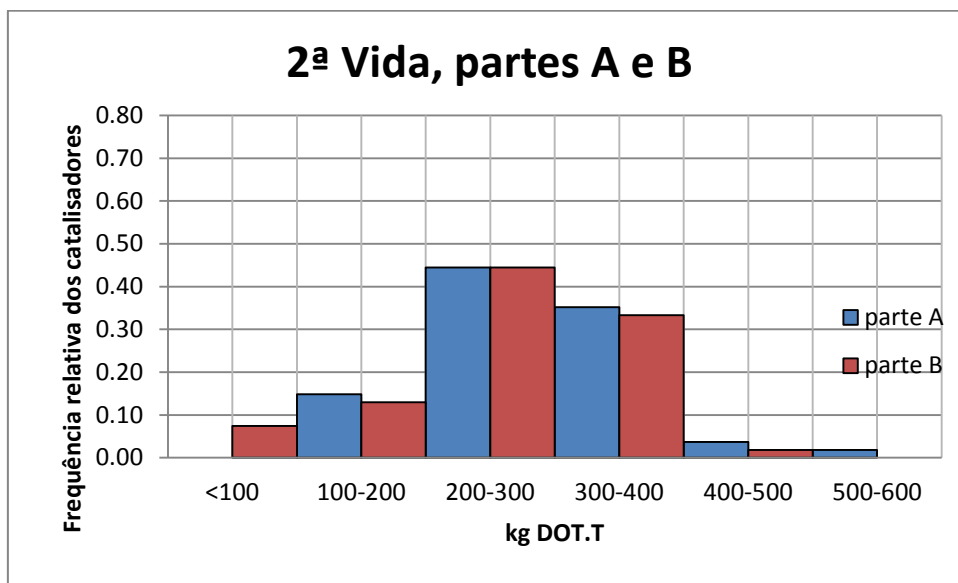


Gráfico 13: Frequência relativa das partes A e B da 2ª vida dos catalisadores

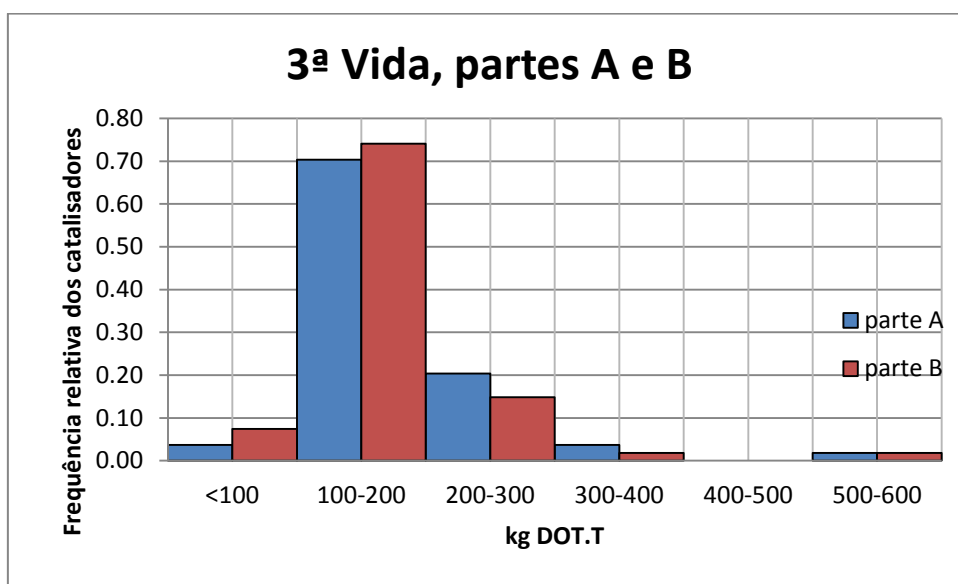


Gráfico 14: Frequência relativa das partes A e B da 3ª vida dos catalisadores

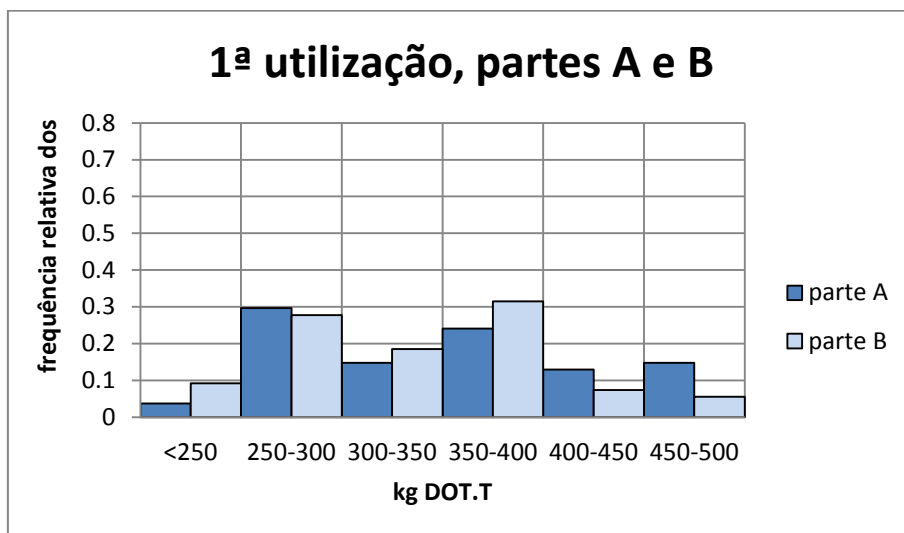
B – Análise Gráfica das Utilizações

Gráfico 15: Frequência relativa das partes A e B da 1ª utilização dos catalisadores

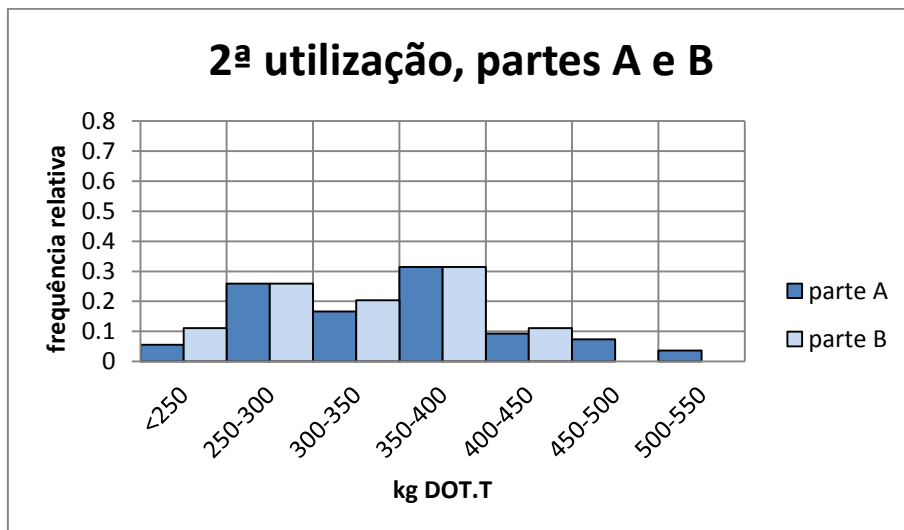


Gráfico 16: Frequência relativa das partes A e B da 2ª utilização dos catalisadores

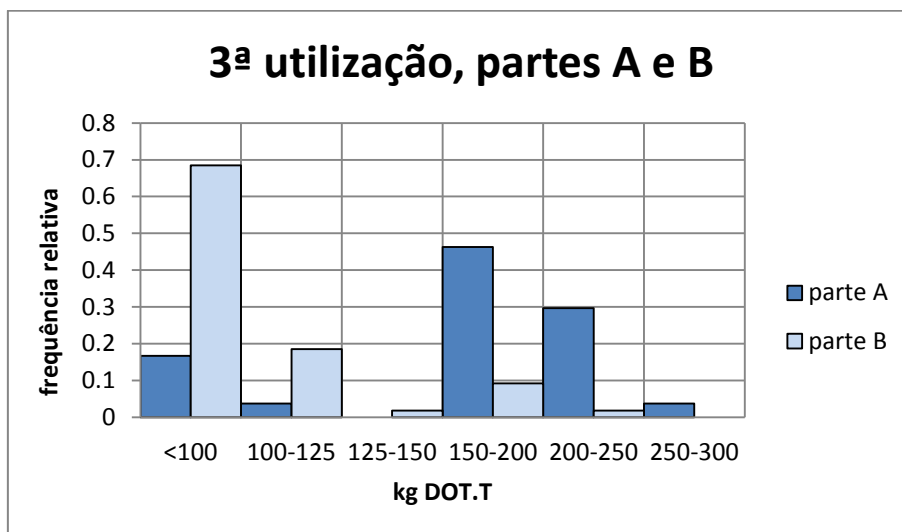


Gráfico 17: Frequência relativa das partes A e B da 3ª utilização dos catalisadores

A análise gráfica dos histogramas traçados não é perfeitamente explícita no que diz respeito às diferenças entre a produção de DOT.T obtida com as utilizações/vidas das partes A e B do catalisador 2/C. Embora a análise dos gráficos relativos às vidas pareçam mostrar que não existem diferenças significativas entre as partes A e B do catalisador, quando observamos os gráficos das utilizações tal já não é tão evidente. Como forma de complementar esta análise, optou-se por conduzir 2 testes estatísticos não paramétricos.

- Teste de Kolmogorov Smirnov para 2 amostras independentes
- Teste de Qui Quadrado para 2 amostras independentes

A – Aplicação do Teste de Kolmogorov-Smirnov para as partes A e B das várias vidas

Principiou-se pelo agrupamento em classes de amplitude 50 kg a quantidade em kg de DOT.T produzida e determinou-se as frequências das respetivas classes.

Para cada uma das 3 vidas dos catalisadores formularam-se as seguintes hipóteses:

H_0 : As amostras são provenientes de duas populações contínuas idênticas

H_1 : As amostras não são provenientes de duas populações contínuas idênticas

Calculou-se a estatística de teste $D_{obs} = \max |S_A(x) - S_B(x)|$ sendo $S_A(x)$ e $S_B(x)$ as funções de distribuição das amostras das partes A e B dos catalisadores 2/C.

Foi estabelecido o nível de significância de 0.05 e determinou-se

$$D_{\alpha} = 1.36 \sqrt{\frac{n_A+n_B}{n_A \cdot n_B}} = 0.26$$

Para as várias vidas, eis os valores de D_{obs} obtidos:

vida	D_{obs}
1	0.1667
2	0.0741
3	0.0741

Tabela 2: Valores de D observado teste de K-S vidas

Deste modo, ao nível de significância de 0.05 não se rejeitou H_0 . Parece *aceitável* considerar que as amostras A e B são provenientes de duas populações contínuas idênticas.

B – Aplicação do teste do χ^2 para as partes A e B dos catalisadores para a 1ª e 2ª utilizações

Para a aplicação do Teste do Qui Quadrado às partes A e B do catalisador usado na produtividade de DOT.T agruparam-se os dados provenientes das amostras de cada utilização em classes de igual amplitude 50 kg. No entanto, alguns dos pressupostos para a utilização deste teste não eram cumpridos: existiam classes com frequências nulas e também classes com frequências esperadas inferiores a 5. Ultrapassaram-se estas irregularidades procedendo ao reagrupamento de classes adjacentes.

Para cada uma das utilizações dos catalisadores da amostra, foram formuladas então as seguintes hipóteses:

H_0 : a parte A e a parte B do catalisador são idênticas

H_1 : a parte A e a parte B do catalisador não são idênticas

A estatística do teste do Qui Quadrado é

- **Para a 1ª utilização**

Para 5 classes, com significância 0.05, 2 amostras (A e B), o valor de $\chi_{tab}^2=9.488$ e $\chi_{obs}^2=7.024$

- **Para a 2ª utilização**

Para 5 classes, com significância 0.05, 2 amostras (A e B), o valor de $\chi_{tab}^2=9.488$ e $\chi_{obs}^2=6.764$

Como os valores de χ_{obs}^2 eram inferiores a χ_{tab}^2 , ao nível de significância de 0.05 não se rejeitaram as hipóteses nulas, H_0 . Parece *aceitável* considerar que as amostras A e B são idênticas.

- **Para a 3ª utilização**

A amplitude da produtividade de DOT.T amostral era muito reduzida, o que dificultou a criação de classes que verificassem os pressupostos necessários para a aplicação do teste do Qui Quadrado. Deste modo, optou-se por efetuar para a 3ª utilização o teste de Kolmogorov-Smirnov para 2 amostras independentes. Foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : As amostras são provenientes de duas populações contínuas idênticas

H_1 : As amostras não são provenientes de duas populações contínuas idênticas

O D_{Obs} devolveu o valor 0.657 que é superior ao $D_\alpha=0.28$ ($D_\alpha = 1.36 \sqrt{\frac{52+43}{52*43}} = 0.28$), o que leva à rejeição da hipótese nula ao nível de significância de 0.05.

Após a condução deste conjunto de testes para as vidas e utilizações, parece *aceitável* considerar a um nível de significância de 0.05 que as partes A e B dos catalisadores da amostra (após a mudança do solvente em 2009) são idênticas, com exceção das 3ªs utilizações, que já registavam uma discrepância na dimensão amostral. Desta forma, não se encontrou nenhuma razão que fosse impeditiva de considerar as partes A e B independentes e considerar a partir desta fase do trabalho, amostras de dimensão $n_A + n_B$ para cada vida/utilização.

P4.Será que a produção de DOT.T difere significativamente com o decorrer das vidas?

Para se tentar averiguar se existem diferenças de produtividade com o decorrer das vidas, começou-se pela análise gráfica dos histogramas das frequências da produtividade de DOT.T das 1ªs utilizações ao longo das várias vidas dos catalisadores.

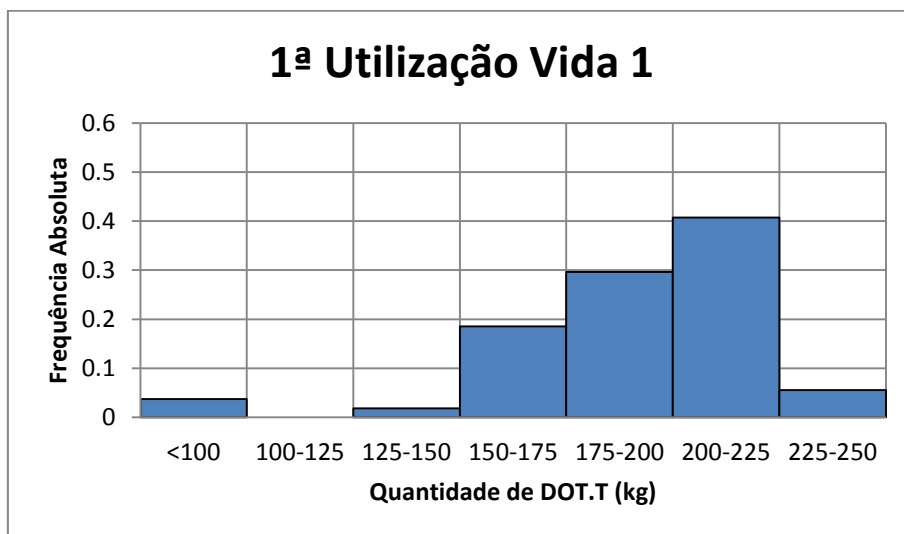


Gráfico 18: Frequência absoluta de catalisadores na 1ª utilização da vida 1

A frequência é bastante reduzida nas classes com menores quantidades de DOT.T produzidas atingindo a frequência mais alta (cerca de 40%) na classe 200-225 Kg, que representa os rendimentos mais elevados. Esta distribuição é consistente com o cenário esperado, i.e., esperam-se maiores rendimentos na 1ª vida.

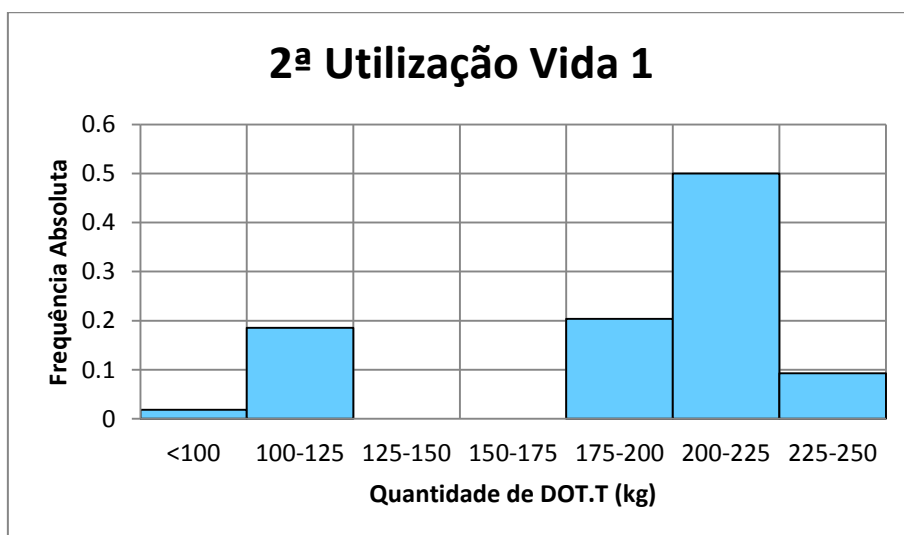


Gráfico 19: Frequência absoluta de catalisadores na 2ª utilização da vida 1

O traçado do histograma referente à 2ª utilização da 1ª vida, apresenta também a frequência mais elevada na classe dos 200-225 kg, com cerca de 50% dos catalisadores a atingirem tal rendimento. Aproximadamente 10% dos catalisadores são responsáveis por uma produtividade mais elevada (225-250 kg).

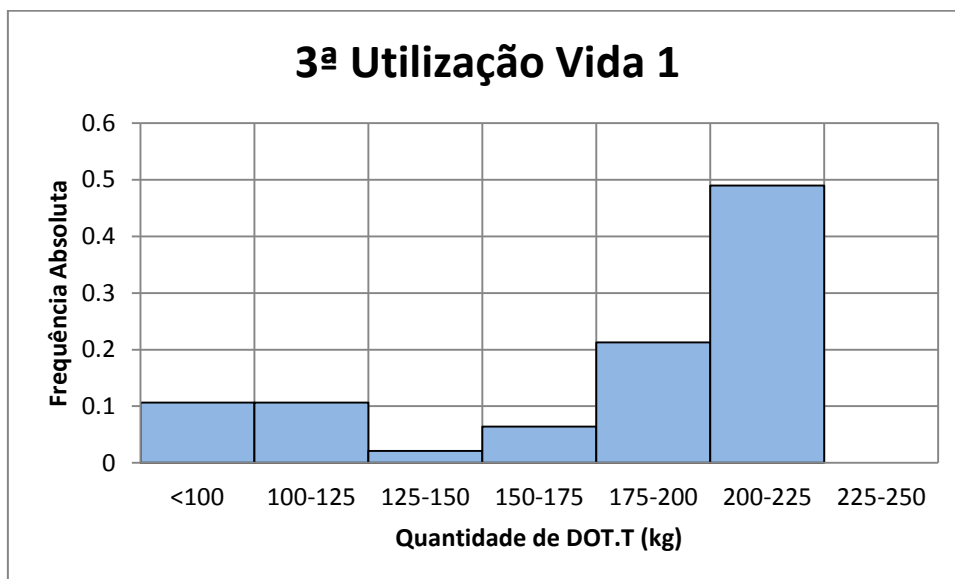


Gráfico 20: Frequência absoluta de catalisadores na 3ª utilização da vida 1

Pela observação deste histograma, é possível perceber que a sua distribuição apresenta a frequência mais alta também na classe 200-225 Kg e já não há registo de produtividades superiores a 225 Kg.

Por observação dos 3 gráficos anteriores parece ser possível concluir que com o decorrer das utilizações do catalisador a produção de DOT.T na 1ª vida mostra sinais de decréscimo, sendo que, nas primeiras duas, existem registos de produtividades mais elevadas (na ordem dos 225-250 kg), enquanto na 3ª tal já não se verifica.

Para testar a veracidade desta suposição foi efetuado um teste K-S para comparar as produtividades das 3 utilizações da primeira vida

Foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_{01} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 1ª utilização e da 2ª utilização da 1ª vida são idênticas

H_{11} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 1ª utilização e da 2ª utilização da 1ª vida não são idênticas

H_{02} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 1ª utilização e da 3ª utilização da 1ª vida são idênticas

H_{12} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 1ª utilização e da 3ª utilização da 1ª vida não são idênticas

H_{03} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 2ª utilização e da 3ª utilização da 1ª vida são idênticas

H_{13} : as produtividades (em kg) de DOT.T da 2ª utilização e da 3ª utilização da 1ª vida não são idênticas

$$D_{\alpha} = 1.36 \sqrt{\frac{n_A + n_B}{n_A \cdot n_B}}$$

Os valores de D_{obs} obtidos foram os seguintes:

Utilização	D_{obs}	D_{α}
U1-U2	0.1667	0.26
U1-U3	0.9074	0.27
U2-U3	0.1032	0.27

Tabela 3: Valores de D observado e crítico teste K-S utilizações

Ao nível de significância de 0.05 parece ser *aceitável* considerar que a 1ª e a 2ª utilização, assim como a 2ª e a 3ª utilização da 1ª vida não apresentam diferenças significativas, no entanto, tal parece acontecer entre a 1ª e a 3ª utilização.

Uma análise gráfica semelhante foi realizada para comparação das utilizações da 2ª e 3ª vida. No caso da 2ª vida, as conclusões são idênticas às anteriores e no caso da 3ª vida, apenas a 1ª e 2ª utilização apresentavam uma amostra de dimensão aceitável para podermos aferir algumas conclusões.

Os gráficos representativos desta análise podem ser consultados no **anexo 6**.

4

O Modelo de Simulação

O foco deste trabalho de investigação foi a criação de um modelo de simulação que permitisse comparar diferentes políticas de utilização do catalisador de ródio, i.e., que possibilitasse aos engenheiros da Cipan optar por um determinado número de vidas/utilizações do catalisador estando na posse de alguma ferramenta de auxílio nessa decisão.

O modelo conceptualizado utiliza os dados dos rendimentos do 2º passo da síntese da *minociclina*, obtidos nas várias vidas/utilizações, assim como os custos com matérias-primas, preparação do catalisador novo, reativação entre vidas, transporte para Inglaterra e regeneração da peça metálica, e valores de venda do antibiótico, tentando proporcionar ao utilizador a comparação de diferentes cenários, quer em termos de análise estatística (através do cálculo das medidas descritivas), quer em termos gráficos (através da projeção de histogramas).

4.1. Área de atuação do modelo

O passo inicial da construção do modelo foi decidir sobre o número de vidas e de utilizações que deveriam ser contemplados na comparação de cenários, uma vez que os dados que constituíam a amostra incluíam as produtividades de DOT.T desde a 1ª até à 6ª vida e desde a 1ª até à 6ª utilização, com todas as possíveis combinações que daí advinham. Era necessário restringir o modelo apenas a uma zona ótima de trabalho, com base nas observações da amostra.

No gráfico 21 é possível perceber que são as primeiras vidas e primeiras utilizações que registam uma frequência mais elevada de catalisadores. De facto, nem todos os catalisadores atingem mais do que 3 vidas ou utilizações.

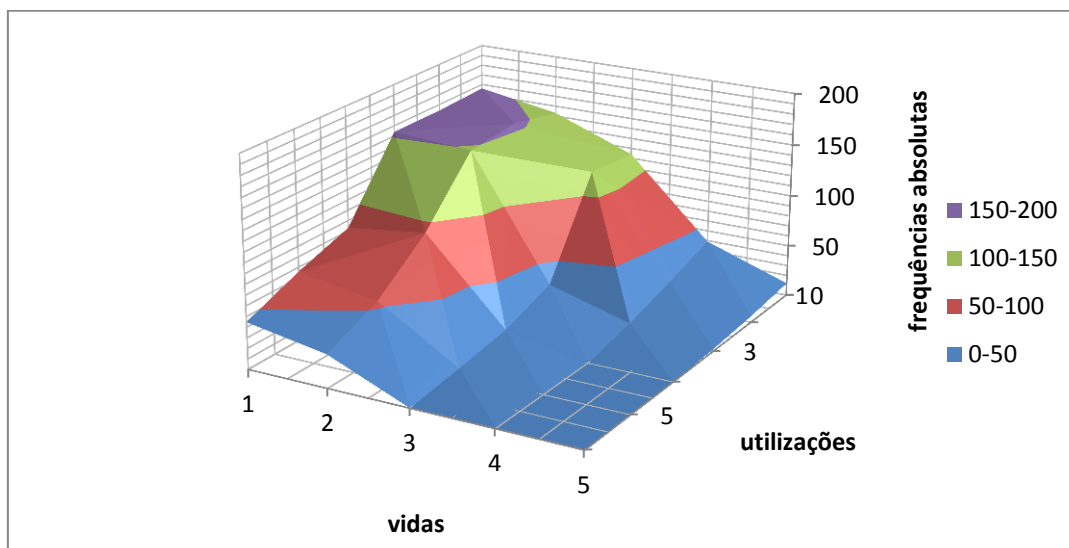


Gráfico 21: N.º de vidas e utilizações e respetivas frequências de catalisadores

Atendendo às dimensões das amostras de catalisadores, optou-se por utilizar os valores das primeiras 2 vidas e respetivas 3 utilizações e da 3ª vida com uma única utilização. A amostra de catalisadores que apresentava registo de uma 4ª vida era bastante reduzida, razão pela qual não foi utilizada. As amostras respeitantes às 2ª e 3ª utilizações da 3ª vida também eram insuficientes.

A partir dos dados que foram transmitidos pela Cipan, foi possível calcular o rendimento do 2º passo da síntese da *minociclina* através do quociente entre os kg de DOT.T obtidos e os kg matéria-prima utilizados (DMC). Estes rendimentos foram organizados por vidas e utilizações e foi determinada a respetiva distribuição de frequências de cada combinação vida/utilização.

4.2. Ajustamento de distribuições teóricas a cada uma das amostras

Para a elaboração de um modelo, utilizamos na maioria das vezes, NPA que possibilitarão a simulação de diferentes cenários.

Para se prosseguir com a geração de NPA respeitantes aos rendimentos do 2º passo, houve necessidade de ajustar uma distribuição teórica (ou empírica) a cada uma das amostras. Este procedimento estendeu-se desde a 1ª vida, 1ª utilização até à 3ª vida, 1ª utilização, pois eram as amostras com dimensão significativa.

Os ajustamentos das distribuições foram realizados com uma ferramenta estatística de grande utilidade – o EasyFit. Embora não seja software livre, possui uma versão

gratuita por 30 dias, o que permite explorar todas as suas capacidades de ajustamento de distribuições. Permite automática ou manualmente ajustar um grande número de distribuições aos nossos dados e selecionar o melhor modelo rapidamente.

Os ajustamentos foram realizados automaticamente assim como os respetivos testes da bondade do ajustamento.

Vida 1 utilização 1

Para a amostra de dados proveniente dos rendimentos da 1ª vida, 1ª utilização, obteve-se o seguinte ajustamento:

Distribuição de Weibull com parâmetros $\alpha=10.067$ e $\beta=0.57909$

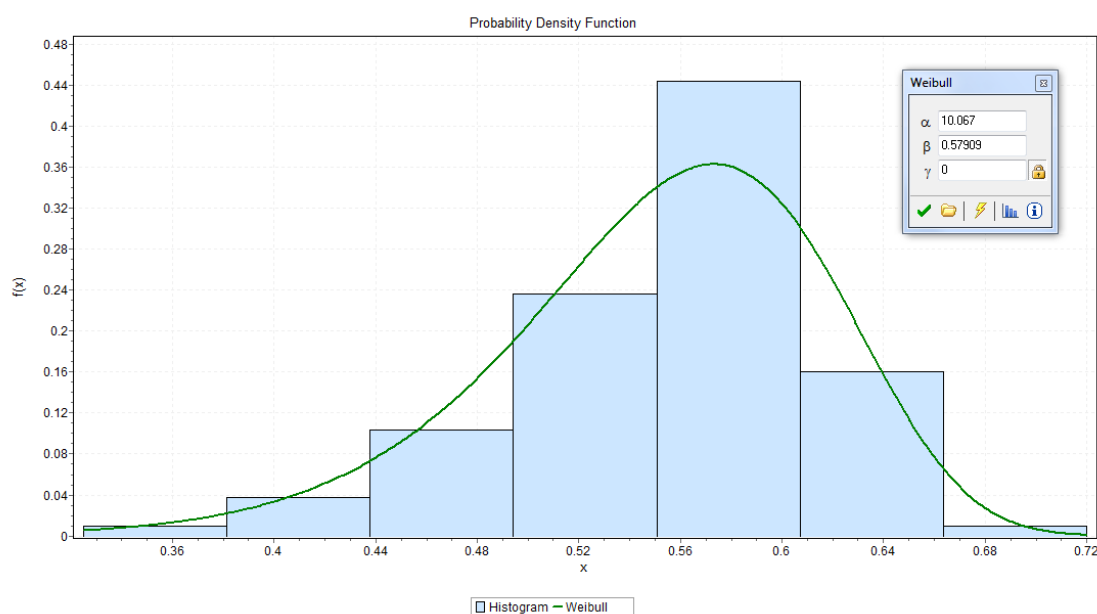


Gráfico 22: Histograma e ajustamento de uma Distribuição de Weibull, 1ª vida, 1ª utilização

Efetuada testes de ajustamento de Kolmogorov Smirnov e Qui Quadrado com significância $\alpha=0.05$, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : A população segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=10.067$ e $\beta=0.57909$

H_1 : A população não segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=10.067$ e $\beta=0.57909$

Foram obtidos os valores críticos 0.1319 (K-S) e 12.592 (χ^2), o que, ao nível de significância de 0.05 permite não rejeitar a hipótese nula em ambos os casos. O ajustamento é deste modo adequado.

O ajustamento que foi efetuado da mesma forma para as restantes amostras encontra-se no **anexo 4**.

Para a construção do modelo de simulação computacional eis os ajustamentos das distribuições de probabilidade que foram ajustadas e respetivos parâmetros referentes aos rendimentos de DOT.T :

1. **Vida 1, utilização 1** – ajustamento de uma distribuição de Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com parâmetros $\alpha=10.067$ e $\beta=0.57909$
2. **Vida 1, utilização 2** – ajustamento de uma distribuição Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com parâmetros $\alpha=16.855$ e $\beta=0.60243$
3. **Vida 1, utilização 3** - ajustamento de uma distribuição Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com parâmetros $\alpha=14.92$ e $\beta=0.59354$
4. **Vida 2, utilização 1** - ajustamento de uma distribuição de Valor Extremo Generalizada tipo I - Gumbel com parâmetros $\sigma=0.05145$ e $\mu=0.54778$
5. **Vida 2, utilização 2** – ajustamento de uma distribuição de Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com parâmetros $\alpha=15.041$ e $\beta=0.57493$
6. **Vida 2, utilização 3** - ajustamento de uma distribuição Logística de parâmetros $\sigma=0.02053$ e $\mu=0.5291$
7. **Vida 3, utilização 1** – ajustamento de uma distribuição de Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com parâmetros $\alpha=17.458$ e $\beta=0.5441$

Foi também com recurso ao EasyFit que se geraram 1000 repetições de NPA para cada uma das amostras, com os parâmetros determinados anteriormente. Após este procedimento, efetuaram-se testes de Qui Quadrado e também de Kolmogorov Smirnov (2 amostras independentes) para testar se as amostras geradas e as amostras iniciais eram provenientes da mesma distribuição. Em todos os casos testados, não se rejeitou a hipótese nula ao nível de significância de 0.05, isto é, as amostras comparadas eram provenientes da mesma distribuição.

O facto de ter sido necessário proceder ao ajustamento de 3 distribuições contínuas diferentes ao conjunto de dados que constituíam as amostras de rendimentos desde a vida 1, 1ª utilização até à vida 3, 1ª utilização, suporta a necessidade de aqui se explicar com algum detalhe qual o método de geração de NPA utilizado para cada uma das distribuições ajustada assim como algumas características das referidas distribuições.

4.2.1. Distribuição Logística

A distribuição logística é preferencialmente usada para modelos de crescimento, e é também num tipo de regressão conhecida como regressão logística. É uma distribuição com aplicações também em modelação. A forma da curva da distribuição Logística e da Normal são muito semelhantes.

- Função densidade de probabilidade:

$$f(x) = \frac{e^z}{\sigma(1+e^z)^2} \quad \text{com } z = \frac{x-\mu}{\sigma} \quad x \in]-\infty, +\infty[$$

Em que

μ = Parâmetro de localização

σ = Parâmetro de escala

A sua função distribuição é dada pela expressão

$$F(x) = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad \text{em que } z = \frac{x-\mu}{\sigma}$$

Para se poder efetuar um ajustamento de uma distribuição que pode tomar valores negativos a um conjunto de dados que não os pode tomar, será necessário truncar a distribuição sem cometer grande incorreção. Desta forma calculou-se a probabilidade desta distribuição tomar valores negativos e verificou-se que o seu valor é muito próximo de zero:

$$p(X < 0) = F(0) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{0-0.5291}{0.02053}}} = 6.4 \times 10^{-12}$$

Foi possível desta forma proceder ao ajustamento de uma distribuição logística à amostra proveniente dos rendimentos da vida 2, 3ª utilização.

A distribuição Logística pode ser gerada à custa da distribuição uniforme contínua [0,1] do seguinte modo:

Se $X \sim Unif(0,1)$ então $\mu + \beta(\log X - \log(1 - X)) \sim Logist(\mu, \beta)$

Assim, temos

$$Logist = \mu + \beta \log\left(\frac{X}{1-X}\right) \leftrightarrow Logist = \mu + \beta \log\left(\frac{1-X}{X}\right)^{-1}$$

$$\text{Logist} = \mu - \beta \log\left(\frac{1}{X} - 1\right) \leftrightarrow \text{Logist} = \mu - \beta \log(U^{-1} - 1)$$

4.2.2. Distribuição de Valor Extremo Generalizada

A Teoria dos Valores Extremos é amplamente utilizada em fenómenos da área da hidrologia e também da meteorologia, entre outros, e centra-se, na ocorrência de eventos raros, contrariamente à Estatística clássica.

A Teoria dos Valores Extremos (TVE) permite estudar o comportamento nas caudas das distribuições. A TVE permite usar observações extremas para medir a densidade da cauda.

De acordo com o teorema de limite central, com o aumento do tamanho da amostra, a distribuição das médias tende para uma distribuição Normal. É possível estabelecer um conceito paralelo quando se discute o comportamento da amostra nas caudas.

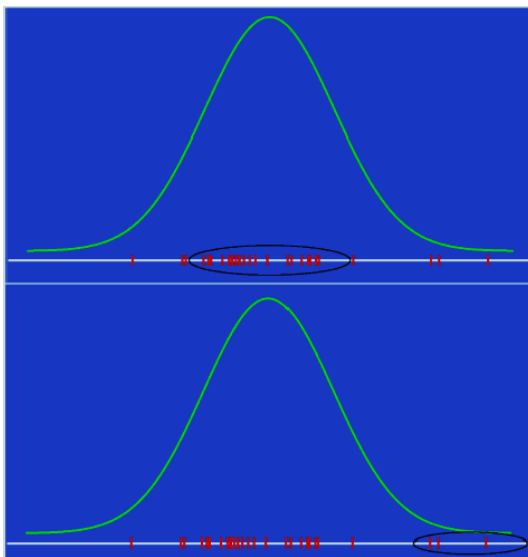


Figura 4.1 - Comparação entre estatística clássica e teoria dos valores extremos

O teorema de Fisher- Tippett é análogo ao TLC e utiliza as informações medidas nas caudas para unificar as possíveis caracterizações da função densidade de uma distribuição de valor extremo. Basicamente, estas funções representam três possibilidades de decaimento caudal.

Fisher e Tippet (1928) propuseram três tipos possíveis para distribuições de valores extremos – tipos I, II e III.

(Raynal, 1977, citado por Bautista, 2002) refere que os três tipos de distribuição apresentam uma função distribuição acumulada dada por

$$F(x) = \exp \left\{ - \left[1 + \xi \left(\frac{x - \mu}{\sigma} \right) \right]^{-\frac{1}{\xi}} \right\}$$

Definida da seguinte forma:

- $-\infty < x < +\infty$ para $\xi \rightarrow 0$ (Distribuição de Gumbel) - Tipo I
- $\mu - \frac{\sigma}{\xi} < x < +\infty$ para $\xi > 0$ (Distribuição de Fréchet) – Tipo II
- $-\infty < x < \mu - \frac{\sigma}{\xi}$ para $\xi < 0$ (Distribuição de Weibull) – Tipo III

Sendo

μ - Parâmetro de localização

σ - Parâmetro de escala

ξ - Parâmetro de forma

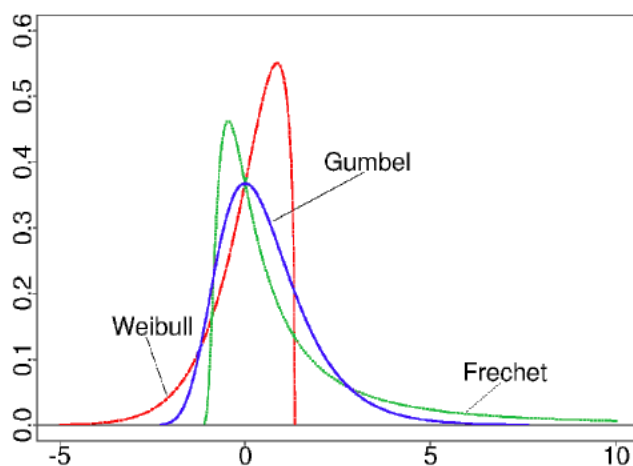


Figura 4.2 - Distribuição de probabilidades da distribuição de valores extremos

4.2.2.1. Distribuição de Gumbel

A distribuição de valores extremos generalizada tipo I (ou de Gumbel) é uma distribuição de extremos positivos (i.e., apresenta uma cauda à direita). A sua função densidade de probabilidade é dada por

$$f(x) = \frac{1}{\sigma} \exp \left[- \left(\frac{x - \mu}{\sigma} \right) \right] \exp \left\{ - \exp \left[\left(- \frac{x - \mu}{\sigma} \right) \right] \right\}$$

E a sua função distribuição

$$F(x) = \exp \left\{ - \exp \left[\left(- \frac{x - \mu}{\sigma} \right) \right] \right\} \text{ ou seja } F(x) = e^{-e^{-z}}$$

Como se tem que $z = \frac{x - \mu}{\sigma}$ então $x = \mu + \sigma z$

Se $U = F(x)$ então $U = e^{-e^{-z}} \leftrightarrow z = -\log(-\log U)$

Logo $Gumbel = \mu + \sigma(-\log(-\log U))$

Também neste ajustamento houve necessidade de truncar a distribuição pela impossibilidade de tomar valores negativos no contexto do problema. Calculou-se da mesma forma a probabilidade da distribuição tomar valores menores que zero:

$$p(X < 0) = F(0) = e^{-e^{-\frac{0-0.54778}{0.05145}}} = 0$$

4.2.2.2. Distribuição de Weibull

A distribuição Weibull foi proposta em 1954 por Wallodi Weibull em trabalhos relacionados com o tempo de falha em fadiga de metais. É uma das distribuições mais utilizadas na área da Engenharia e também em Análise de Sobrevivência.

É uma distribuição muito versátil que consegue adaptar-se com facilidade a outras distribuições devido ao parâmetro da forma, β .

A distribuição de Weibull apresenta 3 modelos distintos, um com 3 parâmetros, outro com 2 parâmetros e um com apenas um parâmetro.

A - A distribuição com 3 parâmetros:

- Função densidade de probabilidade:

$$f(x) = \frac{\beta}{\eta} \left(\frac{x - \alpha}{\eta} \right) e^{-\left(\frac{x - \alpha}{\eta}\right)^\beta}, x \geq 0$$

Em que

η = Parâmetro de escala

β = Parâmetro de forma

α = Parâmetro de localização

- *Função Distribuição*

$$F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x - \gamma}{\eta}\right)^\beta}$$

B - A distribuição com 2 parâmetros (quando $\gamma = 0$)

- *Função densidade de probabilidade:*

$$f(x) = \frac{\beta}{\eta} \left(\frac{x}{\eta} \right) e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta}$$

- *Função Distribuição*

$$F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta}$$

C – A distribuição com 1 parâmetro (quando $\gamma = 0$ e $\beta =$ constante)

- *Função densidade de probabilidade:*

$$f(x) = \frac{C}{\eta} \left(\frac{x}{\eta} \right) e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^C}$$

- *Função Distribuição*

$$F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^C}$$

Os ajustamentos de Distribuições de Weibull que foram realizados incidiram sobre o modelo de 2 parâmetros. Aqui se mostra, de forma detalhada os procedimentos utilizados para gerar uma amostra de números pseudoaleatórios bem modelados por uma distribuição de Weibull.

- Método da Inversão (modelo de 2 parâmetros)

Se $F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta}$ então

$$U = F(x) \leftrightarrow U = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta} \leftrightarrow x = F^{-1}(U) \leftrightarrow x = \eta(-\ln(1 - U))^{1/\beta}$$

4.2.3. Distribuição Normal

Muitos fenômenos aleatórios são bem modelados pela Distribuição Normal, razão que por si só justifica a sua abordagem neste capítulo de conceitos relacionados com modelação.

Não é possível gerar NPA com Distribuição Normal recorrendo ao método da Inversão e, se quisermos ser rigorosos, também não será correto tentar fazê-lo pelo método da rejeição pois corremos o risco de conseguir gerar apenas parte dela, uma vez que há necessidade de, a priori, estabelecer limites, o que irá truncar o esboço da curva da Normal, retirando as suas caudas. Coloca-se então a questão: como poderá ser feito?

O Teorema do Limite Central (TLC) é 'pai' de muitos outros teoremas e pode ser enunciado de diferentes modos consoante a aplicação que dele queiramos retirar. Neste contexto, o TLC permite o seguinte enunciado:

Seja (X_1, X_2, \dots, X_n) com $E[X_i] = \mu$ finito e $Var[X_i] = \sigma^2 > 0$ finito uma sequência de variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas. Então

$$Z_n = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$$

Converge em distribuição para a Distribuição Normal Padrão $N(0,1)$.

Com base no TLC sabemos então que a soma de n variáveis aleatórias uniformemente distribuídas em $[0,1]$ seguirá uma distribuição Normal $N\left(\mu = \frac{N}{2}, \sigma = \sqrt{\frac{N}{12}}\right)$ já que numa distribuição Uniforme contínua $[0,1]$ temos $E[X] = \frac{1}{2}$ e $Var[X] = \frac{1}{12}$

Desta forma podemos escrever

$$Z = \frac{\sum_{i=1}^N U_i - \frac{N}{2}}{\sqrt{\frac{N}{12}}}$$

Por uma questão de facilidade de cálculos, se considerarmos $n=12$ já obtemos uma aproximação suficientemente apropriada à Normal e temos

$$Z = \sum_{i=1}^{12} U_i - 6$$

Se desejarmos então gerar NPA modelados por uma $X \sim N(\mu, \sigma)$ podemos determinar X da seguinte forma:

$$\text{Se } Z = \frac{x-\mu}{\sigma} \text{ então } X = \mu + \sigma Z$$

Este não é o único método que pode ser utilizado para gerar NPA com Distribuição Normal. Podemos também consegui-lo através do uso de uma das seguintes expressões:

$$Z = \sqrt{-2\ln U_1} \operatorname{sen}(2\pi U_2)$$

$$Z = \sqrt{-2\ln U_1} \operatorname{cos}(2\pi U_2)$$

Embora se consiga através de apenas 2 valores de U_i , em termos de cálculo, torna-se mais complicado calcular logaritmos e raízes quadradas do que calcular somas. Em todo o caso, fica ao critério do leitor implementar um método ou o outro.

4.3. Seleção dos parâmetros do modelo

O modelo que foi idealizado para o simulador consiste numa comparação entre diferentes cenários de utilização do catalisador de ródio. Esta comparação, para ser útil, não pode ser feita apenas com o rendimento gerado.

Só que, a escolha do cenário mais favorável não pode ser feita apenas com base no rendimento expectável, porque cada cenário envolve custos. Fazer mais uma vida tem o custo da reativação. Não o fazer tem os custos de regeneração e de transporte do catalisador para a empresa inglesa que o faz, bem como os custos da preparação de um novo catalisador.

O modelo de simulação pode ser concebido de diferentes formas atendendo às variáveis de que se dispõe. E por essa razão, foram desenvolvidos, não um, mas sim dois modelos de simulação.

Após a construção do 1º modelo, este mostrou-se insuficiente para o propósito a que se destinava uma vez que desprezava a variável custos de regeneração e de transporte que representam uma parcela fundamental nesta equação. Por essa razão, foi decidido que se deveria reformular o 1º modelo e construir um outro que englobasse na totalidade todos os custos associados ao processo de síntese e de regeneração, o que permitiria uma comparação de diferentes cenários da utilização do catalisador 2/C.

Optou-se pela construção do simulador em VBA (Visual Basic for Applications), que não é mais do que uma implementação do Visual Basic da Microsoft numa folha de Microsoft Excel.

Os códigos VBA do modelo encontram-se no **anexo 7**.

Assim, foi criado um conjunto de botões numa folha de Excel onde o utilizador poderá comparar as medidas descritivas e os histogramas de diferentes cenários de utilização do catalisador 2/C.

4.3.1. Geração de NPA com as distribuições ajustadas em VBA

Foi visto anteriormente que se ajustaram distribuições de Weibull com 2 parâmetros a 5 das amostras de rendimentos de DOT.T., uma distribuição Logística e uma distribuição de Valor Extremo Generalizado.

Torna-se assim importante explicar como se criaram as expressões para geração de NPA para estas distribuições e como as mesmas foram desenvolvidas em código VBA.

1 - Distribuição de Valor Extremo Generalizada tipo III - Weibull com 2 parâmetros:

Sendo a função distribuição de Weibull com 2 parâmetros dadas pela expressão

$$F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta}$$

Então,

$$\text{Se } F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta} \Rightarrow$$

$$U = F(x) \Leftrightarrow U = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\eta}\right)^\beta} \Leftrightarrow x = F^{-1}(U) \Leftrightarrow x = \eta(-\ln(1 - U))^{1/\beta}$$

Em VBA a função que gera números aleatórios com uma distribuição Uniforme [0,1] é a função `rnd ()`. Deste modo, temos o seguinte código para gerar NPA modelados por uma distribuição de **Weibull** de parâmetros α e β :

```
W = beta* .Power (-Log (Rnd ( ) ), 1 / alfa)
```

2 - Distribuição Logística:

$$Logist = \mu + \beta \log \left(\frac{X}{1-X} \right) \leftrightarrow Logist = \mu + \beta \log \left(\frac{1-X}{X} \right)^{-1}$$

$$Logist = \mu - \beta \log \left(\frac{1}{X} - 1 \right) \leftrightarrow Logist = \mu - \beta \log(U^{-1} - 1)$$

Em VBA, o código utilizado para gerar NPA modelados por uma distribuição **Logística** de parâmetros σ e μ será:

```
L = mu - sigma* Log (Rnd ( ) ^ (-1) - 1)
```

3 - Distribuição Valor Extremo Generalizado tipo I - Gumbel

Como a expressão da função distribuição é dada por

$$F(x) = \exp \left\{ -\exp \left[\left(-\frac{x-\mu}{\sigma} \right) \right] \right\} \text{ ou seja } F(x) = e^{-e^{-z}}$$

E se tem que $z = \frac{x-\mu}{\sigma}$ então $x = \mu + \sigma z$

Se $U = F(x)$ então $U = e^{-e^{-z}} \leftrightarrow z = -\log(-\log U)$

Logo *Gumbel* = $\mu + \sigma(-\log(-\log U))$

Em VBA, o código utilizado para gerar NPA modelados por uma distribuição de **Valor Extremo Generalizado tipo I - Gumbel** de parâmetros σ e μ será:

```
Z = -Log (-Log (Rnd ( ) ))
```

```
GUMBEL= mu+ sigma* Z
```

Foram criados assim 7 códigos diferentes para gerar NPA modeladas por 7 distribuições diferentes, desde a 1ª vida, 1ª utilização até à 3ª vida, 1ª utilização.

Mas, este passo apenas permite gerar uma instância, isto é, um valor de rendimento de DOT.T para a uma determinada utilização de uma determinada vida. Para podermos proceder à comparação de diferentes cenários, tal não é suficiente. É necessário criar rotinas que amealhem os valores de rendimentos das várias utilizações/vidas que foram pré-estabelecidas para os nossos cenários.

4.3.2. Os custos envolvidos no processo

Para se poder desenvolver a formulação do modelo matemático que permite calcular o lucro médio por unidade de tempo é necessário ter presentes os custos envolvidos em cada cenário.

Por razões de óbvias de confidencialidade, optou-se por utilizar valores fictícios em todas as variáveis monetárias de ambos os modelos, tentando-se no entanto, que esses valores não se afastassem muito da ordem de grandeza real dos mesmos, para que se consiga fazer uma leitura minimamente realista do funcionamento dos modelos. Estipulou-se assim, que os custos envolvidos no processo seriam os seguintes:

Reativação – procedimento utilizado quando um catalisador foi retirado após ter realizado as suas funções e vai iniciar mais uma utilização (2500€/lote de 3 catalisadores)

Regeneração, transporte, tratamento, refinação e preparação – procedimento realizado em Inglaterra e que permite recuperar o ródio de uma peça de carvão (incluindo custos de transporte e tratamento, 150000€/lote de 3 catalisadores). Inclui-se nesta parcela os custos de preparação de um novo lote de catalisadores.

Matérias-primas – todas as usadas no 2º passo da síntese de minociclina (40000€ por utilização/por catalisador)

Os custos com pessoal, amortizações, energia e afins não foram tidos em linha de conta, porque são itens que também estão envolvidos em outros processos de síntese da Cipan.

4.3.3. Os valores de venda

Embora o valor de venda da minociclina não seja sempre o mesmo, pois depende do cliente e das quantidades compradas, nos modelos desenvolvidos, considerou-se que esta parcela será de 650€/kg.

4.3.4. Relação entre quantidade de DOT.T e Minociclina

É fundamental perceber como é que o rendimento do 2º passo da síntese de minociclina, no qual obtemos DOT.T se reflete no rendimento global do processo, pois, como é evidente, obter x% de rendimento de DOT.T não significa obter x% de rendimento de *minociclina* (o produto final). O rendimento desta reação é de cerca de 65%, isto é, cada 100 kg de DOT.T produzem 65 kg de minociclina pura. Em cada utilização utilizam-se 180 kg de DMC.

4.4. O funcionamento do simulador

Nesta seção explica-se a conceção do modelo de simulação objeto deste estudo e o seu modo de funcionamento global.

Na projeção deste modelo, considerou-se que a linha temporal ideal seria anual pois desta forma seria possível englobar todos os custos inerentes às diferentes políticas de utilização. Os cenários equacionados foram escolhidos com base nas frequências de ocorrência da amostra após 2009 (ano de mudança do solvente).

Concebeu-se assim um modelo que permite atingir o objetivo proposto, que possibilita a comparação de 6 cenários diferentes, que se estendem desde a 1ª vida, 1ª utilização, até à 3ª vida, 1ª utilização. Os rendimentos de DOT.T obtidos em cada vida/utilização através do ajustamento de distribuições teóricas serão representados com as seguintes notações:

- Vida 1, utilização 1 – v1u1
- Vida 1, utilização 2 – v1u2
- Vida 1, utilização 3 – v1u3
- Vida 2, utilização 1 – v2u1
- Vida 2, utilização 2 – v2u2
- Vida 2, utilização 3 – v2u3
- Vida 3, utilização 1 – v3u1

Os diferentes cenários incluídos no modelo de simulação encontram-se na tabela 6:

cenário	Nº Util vida1	Nº Util vida2	Nº Util vida3
1	2	0	0
2	3	0	0
3	3	3	0
4	3	2	0
5	2	2	1
6	3	2	1

Tabela 4 - Cenários do 2º modelo de simulação

O modelo que foi pensado consiste na comparação de cenários de lucro anual, em que os diferentes cenários concebidos se repetem n vezes ao longo do ano, incluindo dessa forma, todas as despesas inerentes às tomadas de decisão que cada cenário comporta.

Decidiu-se por uma comparação de 50 anos de síntese e, uma vez que os rendimentos são gerados através de NPA, i.e., cada cenário da tabela 6, foi gerado 50 vezes e produziu uma distribuição de frequências, a partir da qual se calculam as estatísticas básicas e se esboça o respetivo histograma.

Para se poder elaborar o modelo segundo a perspetiva anual tomou-se em linha de conta o nº de dias/ano em que o processo de síntese ocorre. Atendendo aos dados de que se dispunha, um ano de fabrico de minociclina na Cipan equivale a 330 dias. Por outro lado, em cada utilização utiliza-se 180 kg de DMC (matéria-prima inicial do 2º passo).

De seguida, explica-se em detalhe, as formulações por detrás de cada um dos cenários do modelo de simulação final. Eis a notação que foi adotada na sua conceção:

- $V = \text{valor de venda de minociclina}(kg)$
- $DMC = \text{matéria prima DMC}(kg)$
- $MP = \text{custos com matérias – primas}(€)$
- $DR =$
despesas de regeneração, transporte, tratamento, refinação e preparação(€)
- $L = \text{lucro anual } (€)$
- $R = \text{despesas de reativação}(€)$

Se um catalisador for utilizado n vezes num ano, então teremos $n-1$ vezes custos de regeneração e de preparação de um novo catalisador.

1. Cenário 1 - o catalisador de ródio irá completar apenas uma vida e duas utilizações durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 2 vezes e o cenário 1 pode ocorrer 165 vezes num ano de 330 dias.

Atendendo ao facto de que os catalisadores são regenerados em conjuntos de 3 (denominados lotes) e também porque o ciclo produtivo diário contém 3 períodos em que se inicia a síntese da minociclina, optou-se por desenvolver o modelo que se adequasse a essas rotinas.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 165 \times (v1u1 + v1u2) \times DMC \times 0.65 \times V - 3 \times 165 \times MP - 164 \times DR$$

A explicação das parcelas intervenientes neste cenário é a seguinte:

O cenário 1 é aquele que equaciona a possibilidade do catalisador realizar apenas uma vida e duas utilizações nessa vida.

Como o modelo utiliza um lote de 3 catalisadores, a parcela $3 \times 165 \times (v1u1 + v1u2)$ refere-se ao rendimento acumulado na primeira e segunda utilizações da vida 1 pelo lote de 3 catalisadores.

A parcela $DMC \times 0.65 \times V$ refere-se ao facto de que em cada utilização é usada a mesma quantidade de matéria-prima e obtém-se 65% dessa quantidade em minociclina que é vendida por um valor monetário que foi previamente estabelecido.

Por fim, existe a parcela referente a despesas do processo $3 \times 165 \times MP$ que engloba as despesas com matérias-primas (fixas) que ocorrem tantas vezes quantas o processo de repete e a parcela respeitante aos custos de regeneração, transporte, refinação e preparação de um novo lote de 3 catalisadores $164 \times DR$ que ocorrerá menos uma vez do que o processo de síntese.

2. Cenário 2 - o catalisador de ródio irá completar apenas uma vida e três utilizações durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 3 vezes e o cenário 2 pode ocorrer 110 vezes num ano de 330 dias.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 110 \times (v1u1 + v1u2 + v1u3) \times DMC \times 0.65 \times V - 3 \times 110 \times MP - 109 \times DR$$

3. Cenário 3 - o catalisador de ródio irá completar 2 vidas, cada uma com três utilizações durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 3 vezes e o cenário 3 pode ocorrer 55 vezes num ano de 330 dias.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 55 \times (v1u1 + v1u2 + v1u3 + v2u1 + v2u2 + v2u3) \times 180 \times 0.65 \times 650 - 3 \times 55 \times MP - 54 \times DR - 54 \times R$$

4. Cenário 4 - o catalisador de ródio irá completar 2 vidas, a primeira com 3 utilizações e a segunda com 2 utilizações durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 5 vezes e o cenário 3 pode ocorrer 66 vezes num ano de 330 dias.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 66 \times (v1u1 + v1u2 + v1u3 + v2u1 + v2u2) \times 180 \times 0.65 \times 650 - 3 \times 66 \times MP - 65(DR + R)$$

Neste cenário, crescem às despesas do processo, os custos de reativação que permite o lote de 3 catalisadores passarem da primeira vida à segunda, através da imersão em ácido sulfúrico conforme já foi anteriormente explicado na seção 1.2.6.

5. Cenário 5 - o catalisador de ródio irá completar 3 vidas, a primeira e a segunda com 2 utilizações cada e a terceira com uma utilização durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 5 vezes e o cenário 5 pode ocorrer 66 vezes num ano de 330 dias.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 66 \times (v1u1 + v1u2 + v2u1 + v2u2 + v3u1) \times DMC \times 0.65 \times V - 3 \times 66 \times MP - 65 \times (DR + R)$$

6. Cenário 6 - o catalisador de ródio irá completar 3 vidas, a primeira com 3 utilizações, a segunda com 2 utilizações e a terceira com 1 utilização durante um ano.

Como num dia de produção, o processo de síntese repete-se 3 vezes, cada uma delas com um catalisador, então, cada catalisador será utilizado 6 vezes e o cenário 6 pode ocorrer 55 vezes num ano de 330 dias.

O lucro anual pode ser estimado usando a seguinte fórmula:

$$L = 3 \times 55 \times (v1u1 + v1u2 + v1u3 + v2u1 + v2u2 + v2u3) \times 180 \times 0.65 \times 650 - 3 \times 55 \times MP - 54 \times DR - 54 \times R$$

Explicada que está a conceção do modelo, fornece-se de seguida um output do seu funcionamento, para que o leitor possa visualizar o que se pode esperar da sua utilização.

Quando o utilizador abre o ficheiro Excel com o modelo de simulação, eis o que irá encontrar em termos visuais:

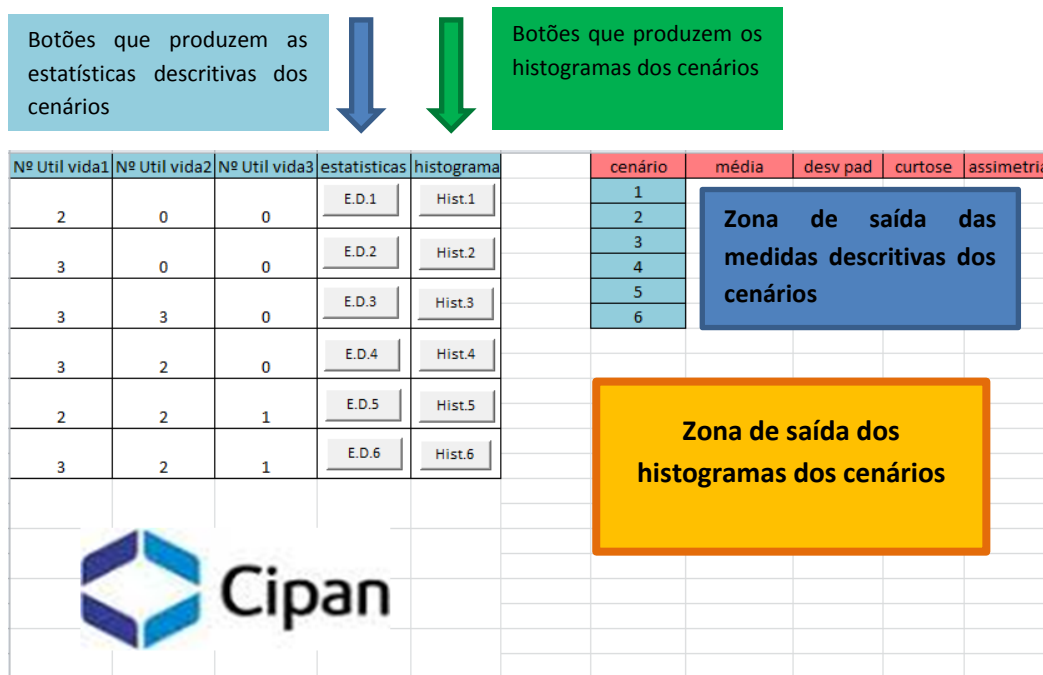


Figura 4.3 - O simulador de cenários de utilização do catalisador 2/C

Atualmente, os engenheiros da Cipan decidem qual a utilização que devem dar ao catalisador de ródio empiricamente, com base na sua experiência. Analisam a quantidade de impurezas que surgem no decorrer desta etapa do processo de síntese, e o rendimento do 2º passo e tomam a sua decisão, por vezes, apenas com base na intuição.

Tendo sido o objetivo primordial deste trabalho a procura de fornecer a esta decisão algum auxílio que, aqui se exemplifica o seu funcionamento na comparação de 2 cenários escolhidos arbitrariamente, com a projeção dos respetivos outputs e respetiva análise.

Escolhendo por exemplo os cenários 3 e 5:

Clicar em E.D.3

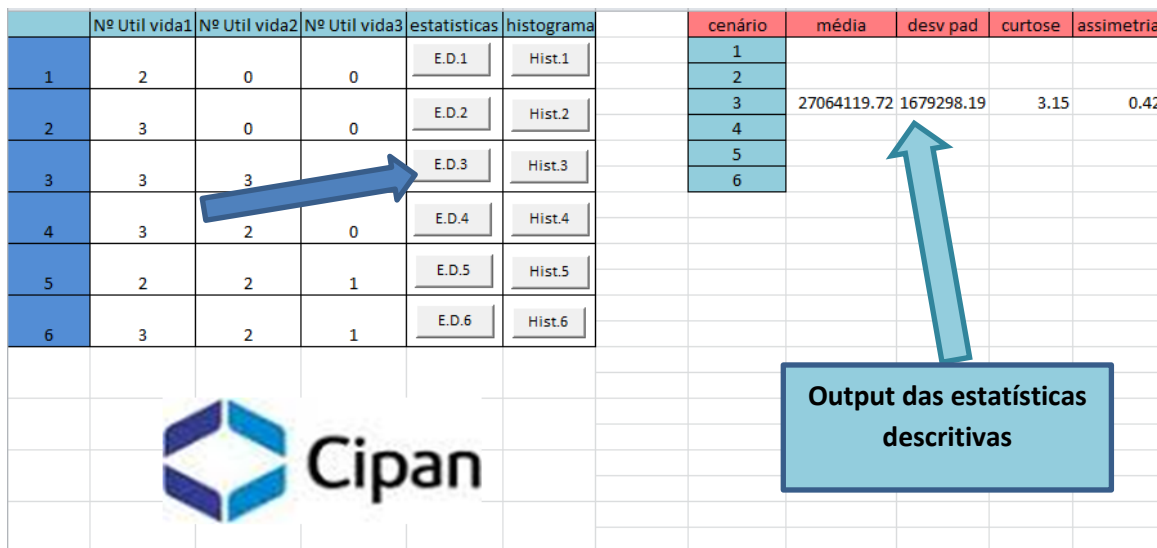


Figura 4.4 - Utilização das estatísticas descritivas do cenário 3

Clicando em Hist.3 obtemos o histograma que projeta 50 anos de utilização do cenário 3, i.e. cada catalisador fazer 2 vidas, cada uma com 3 utilizações.

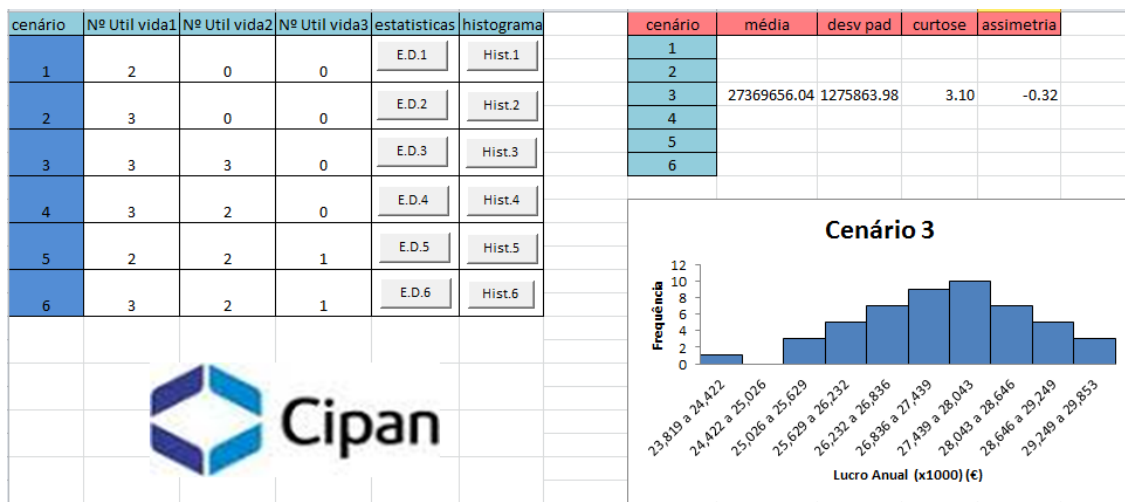


Figura 4.5 - Histograma do cenário 3

Se procedermos de forma idêntica em relação ao cenário 5, obtemos outputs semelhantes, i.e., um conjunto de medidas descritivas e um histograma.

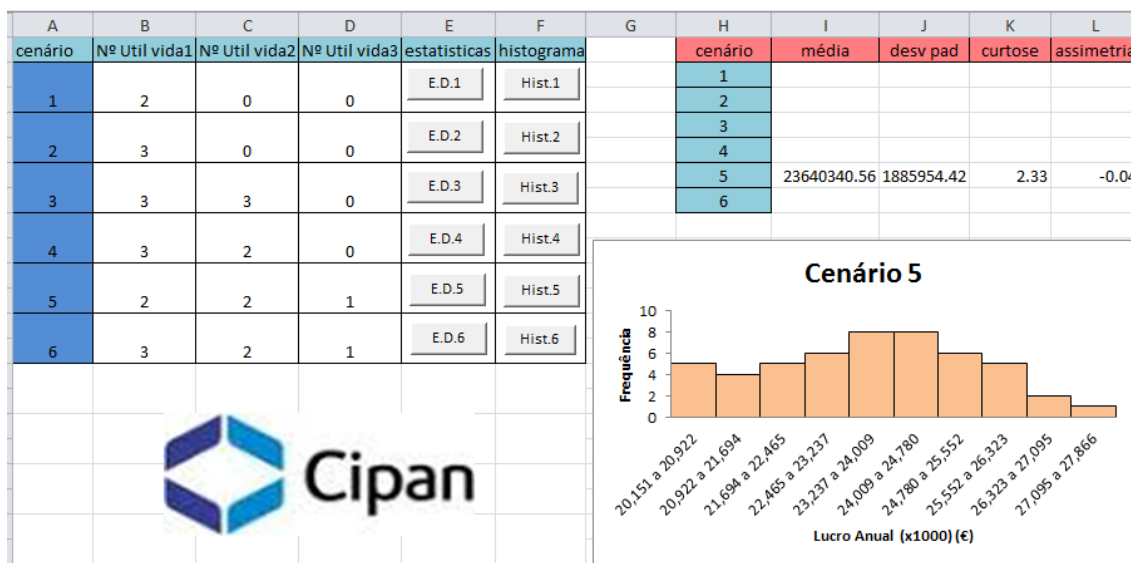


Figura 4.6 - Output do cenário 5

Depois do utilizador reorganizar o seu ecrã obterá algo semelhante ao que se observa na figura 4.7.

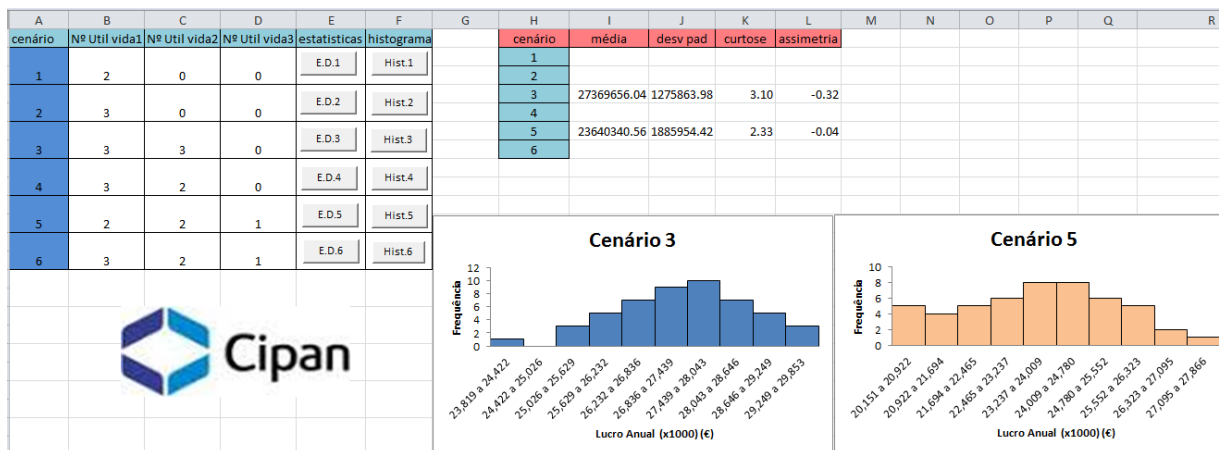


Figura 4.7-comparação de cenários 3 e 5

Nesta fase, o engenheiro decisor poderá fazer a comparação, estabelecer as diferenças, verificar o que apresenta maior probabilidade de ocorrência e decidir sobre o que lhe será mais conveniente.

Analisando em maior detalhe os outputs:

cenário	média	desv pad	curtose	assimetria
1				
2				
3	27369656.04	1275863.98	3.10	-0.32
4				
5	23640340.56	1885954.42	2.33	-0.04
6				

Figura 4.8-Output das medidas descritivas dos cenários 3 e 5

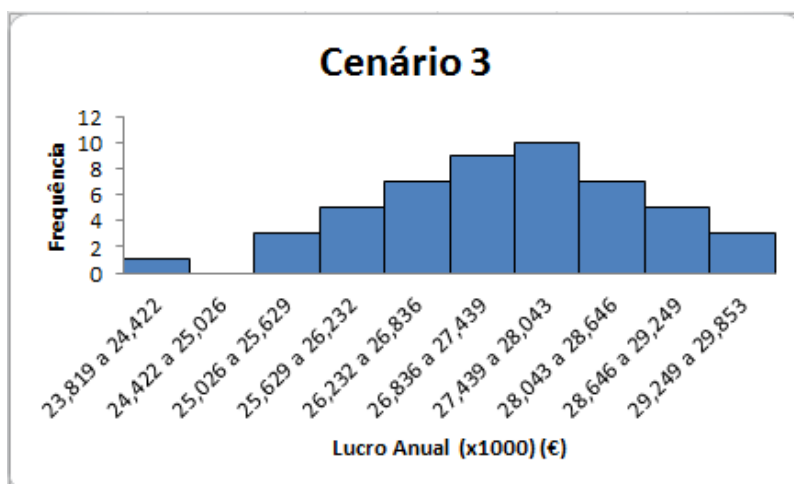


Figura 4.9-Histograma projetado do cenário 3

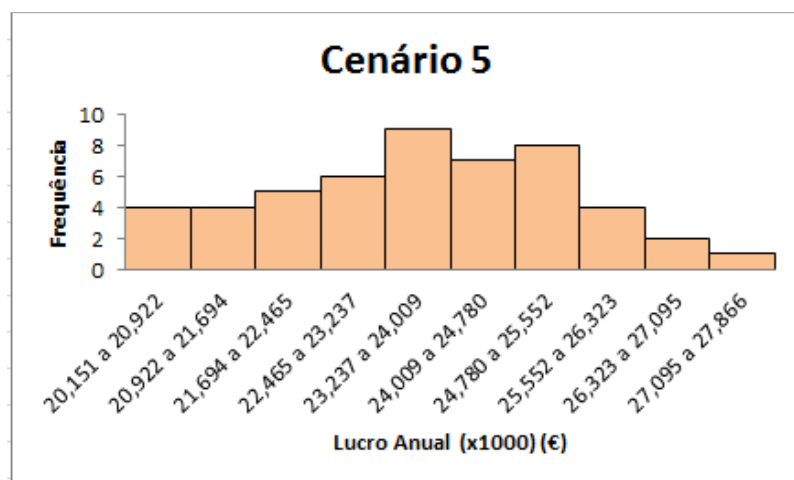


Figura 4.10- Histograma projetado do cenário 5

Com a observação dos outputs anteriores, o utilizador poderá efetuar uma comparação através da conjugação das medidas descritivas e da análise gráfica dos histogramas que projetam cada cenário numa extensão de 50 anos.

Os limites das classes dos histogramas que foram adotados foram escolhidos com base nos NPA gerados o que, em termos de programação foi mais conveniente.

Tendo o utilizador escolhido a comparação entre os cenários 3 e 5 (arbitrariamente), a sua dúvida reside em decidir se lhe é mais favorável inutilizar o catalisador ao fim da sua 2ª vida, após a 3ª utilização ou se, pelo contrário, ser-lhe-á mais vantajoso dar ao catalisador uma nova vida – a 3ª – e com ela conduzir mais uma utilização.

Pela observação das medidas descritivas de ambos os cenários, é possível concluir que a média apresenta uma diferença anual aproximada de 4 milhões de euros, com um coeficiente de simetria negativo em ambos os casos, o que indica uma cauda à esquerda na distribuição, o que pode ser confirmado pela observação dos histogramas comparativos dos cenários. Os coeficientes de curtose inferiores a 3 conduzem-nos a distribuições platicúrticas, i.e. a probabilidade para valores extremos é menor do que para uma distribuição normal, e os valores apresentam maior propagação em torno da média.

A análise gráfica dos histogramas corrobora esta 1ª análise. No cenário 3, a frequência mais elevada situa-se no lucro de cerca de 27-28 milhões de euros anuais, enquanto que no cenário 5, esse número diminui para cerca de 23-24 milhões de euros/ano.

Nesta comparação de cenários, fica patente que estender o catalisador para mais uma utilização na 2ª vida é mais vantajoso do que conduzir uma 3ª vida, com todos os custos e rendimentos inerentes às duas decisões.

4.5. Validação do Modelo

Quando se desenvolve um modelo de simulação, a sua validação simulação é uma questão muito importante que é muitas vezes negligenciada. Como teremos a certeza que o modelo desenvolvido reflete o sistema real? Como podemos ter certeza de que no modelo construído os resultados são precisos e significativos?

(Perros,2009) sugere um conjunto de verificações que podem ser conduzidas a fim de validar um modelo de simulação:

1. Verificar os geradores de números pseudoaleatórios. Verificar se estes são uniformemente distribuídos em $[0,1]$ e se satisfazem os critérios estatísticos de independência.
2. Verificar os geradores de variáveis estocásticas. Testes estatísticos podem ser realizados para cada gerador de variáveis estocásticas construídas num modelo de simulação.
3. Verificar a lógica do programa de simulação. Embora seja uma tarefa bastante demorada, ao fazê-lo pode-se descobrir possíveis erros lógicos e também ter uma boa noção sobre o modelo de simulação.
4. Validade do relacionamento. Muito frequentemente a estrutura do sistema em estudo não é totalmente refletida no modelo de simulação. Portanto, é importante verificar que as suposições formuladas no modelo são credíveis.
5. Validade do output. Esta é uma das mais poderosas verificações da validação. Se os dados reais se encontrarem disponíveis, podem ser comparados com os outputs obtidos a partir do modelo de simulação.

Com a ajuda das ferramentas computacionais, os primeiros 2 passos foram validados e os 2 passos seguintes também foram verificados, procurando eliminar quaisquer erros que pudessem ter sido cometidos no decorrer da construção do modelo.

No sentido de terminar esta lista de verificações, solicitou-se à Cipan, os registos das produtividades dos catalisadores de ródio durante o ano de 2013, uma vez que o trabalho desenvolvido neste estudo tinha utilizado dados até 2012. Com estes dados seria possível averiguar a validade do output.

A Cipan disponibilizou esse registo num ficheiro que, após organizado aqui se apresenta:

	A	B	C	D	E	F	G
1	v1u1	v1u2	v1u3	v2u1	v2u2	v2u3	v3u1
2	0.610	0.592	0.463	0.566	0.561	0.513	0.487
3	0.583	0.533	0.509	0.563	0.531	0.477	0.461
4	0.566	0.561	0.537	0.487	0.472	0.364	0.571
5	0.563	0.531	0.554	0.461	0.474	0.573	0.600
6	0.487	0.472	0.573	0.571	0.587	0.554	0.553
7	0.461	0.474	0.554	0.600	0.625	0.473	0.575
8	0.571	0.587	0.573	0.553	0.576	0.506	0.468
9	0.600	0.625	0.583	0.575	0.527	0.353	0.454
10	0.553	0.576	0.586	0.468	0.453	0.575	0.495
11	0.575	0.527	0.565	0.454	0.473	0.561	0.560
12	0.468	0.453	0.587	0.492	0.562	0.448	0.496
13	0.454	0.473	0.618	0.519	0.571	0.511	0.368
14	0.581	0.555	0.496	0.578	0.522	0.550	0.434
15	0.463	0.591	0.582	0.514	0.630	0.557	0.532
16	0.591	0.633	0.496	0.570	0.512	0.613	0.519
17	0.584	0.506	0.582	0.461	0.537	0.545	0.512
18	0.604	0.442	0.592	0.602	0.431		
19	0.541	0.591	0.600	0.540	0.597		
20	0.625	0.496		0.599	0.527		
21	0.603	0.492		0.530	0.621		
22	0.601	0.615					
23	0.608	0.651					

Tabela 5 - Produtividades de DOT.T do ano de 2013

A observação desta tabela 4, permite à partida ter a perceção da insuficiência do tamanho das amostras, o que dificulta a tentativa de ajustamento de distribuições a estas amostras. No entanto, será sempre possível efetuar testes de ajustamento às amostras relativas ao ano de 2013 e averiguar se cada vida/utilização da amostra é bem modelada pelas distribuições anteriormente ajustadas.

Optou-se pela realização de testes de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov para as amostras relativas ao ano de 2013 usando o R. Os outputs do R encontram-se no **anexo 8**.

Na tabela seguinte encontra-se o registo dos valores-p relativos aos testes conduzidos para as 7 amostras:

amostra	Valor-p KS
V1u1	2.398e-14
V1u2	7.661e-15
V1u3	5.547e-12
V2u1	0.06254
V2u2	5.256e-13
V2u3	0.2727
V3u1	1.05e-13

Tabela 6: valores-p teste KS amostras 2013

A observação dos valores-p obtidos para os testes de ajustamento realizados permitem concluir que, para as amostras relativas à vida 2, 1ª e 3ª utilizações, não se rejeita as hipótese nulas, o que permite afirmar que os ajustamentos efetuados no modelo de simulação para estas amostras são validados. No que diz respeito às restantes amostras, a conclusão é contrária.

O facto das restantes amostras (aquelas às quais se ajustaram distribuições de Weibull), não terem sido validadas através do teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov pode dever-se a diferentes razões, incluindo o tamanho da amostra ou um ajustamento inicial menos fiável.

A qualidade e a validade de um modelo de simulação são medidas pela proximidade entre os resultados obtidos pelo modelo e aqueles originados no sistema real.

Validar um modelo na prática significa aumentar a confiança com que representa o sistema real. Raj Jain (1991) refere que a validação consiste em assegurar que o modelo e os inúmeros pressupostos e simplificações adotados no seu desenvolvimento sejam razoáveis e, se corretamente implementados, tenham um comportamento e produzam resultados semelhantes aqueles observados nos sistemas reais. Este professor da Universidade de Washington em S.Louis defende que é quase impossível na prática obter uma réplica exata do sistema real, caso esta exista.

5

Considerações Finais

Este último capítulo da dissertação encontra-se dividido em 5 partes, uma primeira onde se apresenta uma síntese do trabalho desenvolvido e os objetivos propostos, uma segunda onde se apresentam os principais resultados obtidos, uma terceira onde se destacam as aprendizagens e competência adquiridas no decorrer da realização deste trabalho, uma quarta parte onde se abordam as limitações da abordagem seguida e uma parte final onde se destacam as virtualidades que o modelo apresenta e trabalhos futuros que podem ser desenvolvidos para melhorar o modelo construído e dar continuidade ao trabalho que aqui se desenvolveu.

5.1. Sinopse do trabalho desenvolvido

A minociclina é um antibiótico pertencente ao grupo das tetraciclinas e que tem como principal área de aplicação patologias do foro dermatológico, nomeadamente o acne e a rosácea. Trabalhos que estão a ser desenvolvidos presentemente indicam que este antibiótico pode constituir um complemento no tratamento de outras patologias, em associação com as substâncias habitualmente utilizadas. São disso exemplo o tratamento da esquizofrenia, o VIH e a Hanseníase.

O principal produtor mundial de minociclina é um laboratório português, a Cipan, que se situa no Carregado, Castanheira do Ribatejo.

A *minociclina* é a substância mais representativa da Cipan, principalmente em termos internacionais, e a sua síntese constitui um processo extremamente complexo e demorado, que se desenrola em 7 passos consecutivos. A Cipan tem-se debatido com um problema no processo que está associado a um catalisador de ródio muito dispendioso, envolto em carvão vegetal e que tem apresentado rendimentos inconstantes nas suas utilizações no 2º passo.

É neste contexto que surge o problema em análise. À utilização do catalisador de ródio surgem associadas duas terminologias distintas: o conceito de vida e de utilização. Na impossibilidade de se poder estudar todas as variáveis associadas ao processo de síntese de minociclina, propôs-se a construção de um modelo de simulação que permitisse comparar diferentes cenários de utilizações/vidas do catalisador de ródio. Utilizou-se para este efeito um vasto conjunto de dados fornecidos pela Cipan, que, após terem sido devidamente organizados, produziram 7 amostras de rendimentos de DOT.T (produto final do 2º passo do processo de síntese de minociclina) e a partir das

quais se efetuaram ajustamentos de distribuições de probabilidade com a respetiva estimação de parâmetros, o que possibilitou a sua utilização na geração de NPA's que foram utilizados na projeção dos diferentes cenários constituintes do modelo.

Foi utilizada a programação em VBA como ferramenta computacional na construção do simulador. Foram desenvolvidos dois modelos de simulação, sendo que o primeiro se mostrou insuficiente para os objetivos traçados, uma vez que desprezava os custos associados à preparação de um novo catalisador assim como os custos de transporte e regeneração necessários quando se inativa definitivamente um catalisador. Por essa razão, reformulou-se o primeiro modelo e criou-se o modelo definitivo no qual se conceberam cenários anuais de utilização do catalisador e nos quais já era possível integrar as referidas despesas.

O modelo final que aqui se apresenta é assim uma ferramenta computacional que pode constituir um auxílio à experiência dos engenheiros da Cipan, na tomada de decisão sobre o número de vidas/utilizações que o catalisador de ródio pode/deve fazer.

O modelo desenvolvido projeta no ecrã do utilizador um conjunto de medidas descritivas e um histograma de lucros para cada cenário e permite visualizar a comparação simultânea de vários cenários, o que pode assim auxiliar os engenheiros da Cipan na decisão.

5.2. Principais resultados

O simulador que foi desenvolvido visava constituir um auxílio na política de gestão da utilização do catalisador de ródio através da comparação de cenários, que se traduziriam pela projeção das estatísticas básicas e respetivos histogramas de lucro anual estimado em euros.

Se procedermos à comparação dos restantes cenários possibilitados pelo simulador, obtemos os seguintes resultados no ecrã:

cenário	média	desv pad	curtose	assimetria
1	-1616450.79	2600750.06	3.69	-0.94
2	13568167.26	2189915.85	2.49	-0.48
3	27369656.04	1275863.98	3.10	-0.32
4	25011564.80	1973968.62	3.84	-0.42
5	23652352.40	1776848.71	2.58	-0.07
6	27124785.16	1667699.29	3.28	0.27

Figura 5.1 - Estatísticas descritivas dos cenários equacionados

Pela observação das estatísticas básicas dos cenários traçados, é possível verificar que a média mais elevada nos lucros anuais é a registada pelo cenário 3, que também apresenta menor dispersão dos dados. Os coeficientes de simetria são maioritariamente negativos o que indica distribuições com caudas tendencialmente à esquerda.

Os cenários 2 e 5 apresentam coeficientes de curtose inferiores a 3, sinal de que estas distribuições são platicúrticas, contrariamente às restantes que, com coeficientes de curtose acima de 3 apresentam distribuições leptocúrticas, com caudas mais pesadas, sinal de que é relativamente fácil obter valores que se afastam da média em múltiplos do desvio padrão.

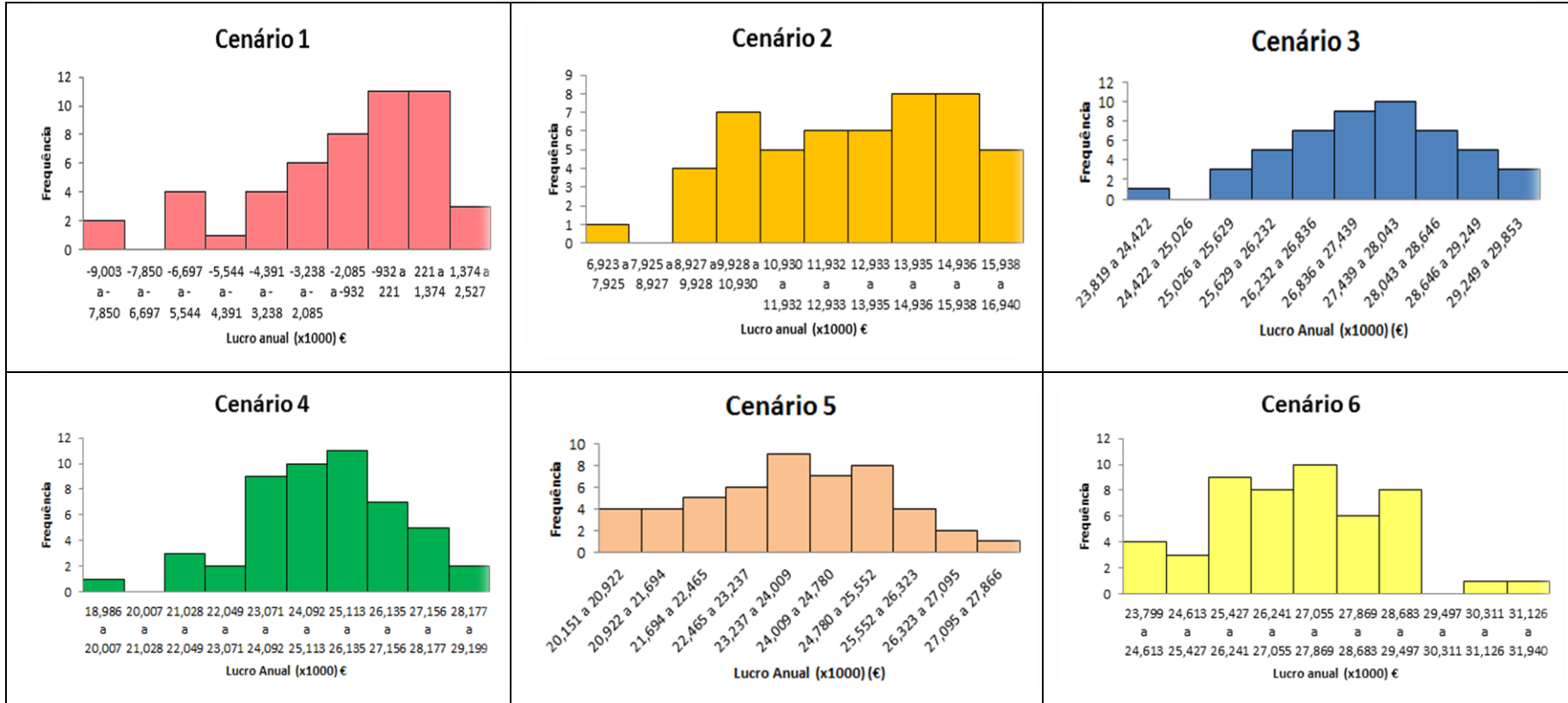


Figura 5.2 - Histogramas comparativos dos 6 cenários equacionados

A combinação das figuras 5.1. e 5.2. permite comparar o lucro anual em cada cenário equacionado.

O cenário 1 (no qual o catalisador realiza 2 utilizações e apenas uma 1ª vida) é claramente o cenário menos rentável. Neste cenário, espera-se ter prejuízo, verificando-se que as classes que apresentam maior frequência situam-se entre os valores -934 000€ a 1374 000€. A média do lucro é negativa (cerca de 1.6 milhões euros) e o coeficiente de simetria negativo (-0.94), indicador de ligeiro enviesamento à esquerda, isto é, prejuízo na produtividade.

O cenário 2, embora apresente apenas lucros positivos, regista maiores frequências entre os 13 e os 15 milhões de euros anuais, registo bastante inferior aos dos cenários seguintes, que já apresentam uma ordem de grandeza acima dos 24-25 milhões de euros anuais.

Da comparação entre os restantes cenários, é possível verificar que em todos os lucros são mais elevados dos que nos primeiros dois, sendo que o cenário que aparenta ser mais competitivo em termos de lucro anual é o cenário 6, com vários registos de maiores frequências que se situam entre os 25 e os 29 milhões de euros. Recorde-se que o cenário 6 preconiza que o catalisador realiza 3 vidas, a primeira com 3 utilizações, a segunda com duas utilizações e a terceira com 1 utilização.

Deste modo, fica o registo da vantagem da realização da terceira vida em detrimento de apenas uma, embora nessa terceira vida se recomende apenas a realização de uma utilização.

Recorde-se que o simulador apresenta apenas dois cenários com o registo de 3 vidas, e em ambos só existe a possibilidade de realizar 1 utilização na terceira vida. Poder-se-ia ser levado a pensar que talvez o cenário mais vantajoso fosse aquele que preconizasse que o catalisador realizaria 3 vidas com 3 utilizações na última vida, mas, convém ter presente que a amostra utilizada revelou anteriormente que o número de catalisadores que atingiu essa possibilidade era muito reduzido e por essa razão essa hipótese não foi contemplada.

5.3. As aprendizagens e competências adquiridas

Esta seção pretende transmitir a dimensão das competências e aprendizagens que foram realizadas no decorrer da realização deste trabalho.

Este trabalho proporcionou múltiplas aprendizagens, nomeadamente a aquisição de novas competências que foram desenvolvidas no decorrer do trabalho com o

aprofundar do uso do EXCEL e a descoberta do universo escondido por detrás de uma simples folha de trabalho, através da programação em VBA. Trabalhar com técnicas de simulação e efetuar ajustamentos de distribuições a conjuntos de dados foi algo absolutamente novo e também por isso este trabalho foi importante. Mais do que saber executar, aqui se realça a importância da compreensão dos processos, a percepção as razões que nos levam a tomar uma direção e não outra, e, mais ainda, o aprender a observar, a avaliar e a reformular sempre que necessário.

No que diz respeito à componente prática, foi uma experiência muito enriquecedora conhecer um laboratório farmacêutico, explorar a sua dinâmica, conhecer os seus funcionários, as equipas especializadas, a mão-de-obra operária, aprender a respeitar as regras da instituição e trabalhar num problema real, com dados verdadeiros.

5.4. Limitações do modelo

Embora os resultados alcançados nos deixem globalmente satisfeitos, é relevante mencionar algumas das limitações que surgiram com a abordagem seguida.

Uma das principais limitações encontrada foi o volume de dados que foram trabalhados no decorrer deste trabalho. A Cipan gentilmente forneceu um extenso número de ficheiros. Houve necessidade de uma nova reorganização dos mesmos por forma a poderem ser manipulados com vista à obtenção do modelo de simulação.

Pode também ser considerada uma limitação a não validação de alguns parâmetros do modelo. Primeiramente porque a dimensão da amostra relativa às produtividades de 2013 era insuficiente para se poder proceder ao ajustamento de uma distribuição como se tinha feito anteriormente, e depois pela rejeição dos testes de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov para as amostras às quais se ajustaram distribuições de Weibull.

Outra limitação deste modelo é a não inclusão de todas as variáveis que podem ser consideradas para ficar mais realista e completo, uma vez que neste trabalho, nem todas foram estudadas, nomeadamente a percentagem de impurezas que se produz em cada utilização do catalisador no 2º passo e as condições físicas de todo o processo (temperatura, pressão, etc.). Ao nível de uma dissertação de mestrado não se poderia ter ido mais além.

5.5. Potencialidades da abordagem seguida e trabalhos futuros

A conceção do modelo que aqui se apresenta potencialidades interessantes, nomeadamente o facto de constituir uma ferramenta que, juntamente com a experiência e sensibilidade dos engenheiros da Cipan, poderá ser um auxílio na tomada de decisão necessária quando se conclui ciclicamente mais uma utilização do catalisador de ródio 2/C.

O facto do modelo desenvolvido ter sido construído com dados monetários fictícios, para efeitos académicos e por razões de confidencialidade, permite também abrir o horizonte de possibilidades para que, com valores reais se consiga ter uma melhor perceção das diferenças entre cenários.

O modelo de simulação construído para a política de gestão do catalisador de ródio por parte da Cipan, que é o maior produtor mundial da minociclina, constitui apenas mais um passo no auxílio à decisão por parte dos engenheiros que supervisionam o processo de síntese desta substância.

Este trabalho pode de facto ser alargado com a inclusão de novas variáveis no modelo, e reformulações de valores. O modelo pode ser aperfeiçoado e também personalizado de acordo com as necessidades da empresa, e porque outras dissertações já foram realizadas na Cipan anteriormente, aqui se sugere uma sinergia entre linhas de ação conjuntas que poderão revelar-se bastante profícuas para a Cipan.

A conceção deste modelo final de simulação teve por base os dados que a Cipan disponibilizou e que foram averbados no decorrer dos últimos 6 anos. O seu registo não foi efetuado com o objetivo de se poderem trabalhar estes dados por esta vertente estatística. Como tal, há melhoramentos que podem ser efetuados nesta área de colheita e arquivo de dados, com vista a trabalhos futuros.

Atendendo à complexidade deste processo de síntese, nomeadamente ao número de variáveis envolvidas, também poderão revelar-se interessantes estudos interdisciplinares, com abordagens pela área da engenharia química na avaliação dos fatores físicos e químicos e pela área da matemática/estatística/computação trabalhando estes dados.

Referências Bibliográficas

1. ALVES, Isabel Fraga; NEVES, Cláudia - *Extreme Value Distributions*. Lisboa: University of Lisbon, Faculty of Sciences, DEIO, CEAUL. [em linha]. 2010. [Consult. 10 Nov 2013]
Disponível na internet: <URL>:
http://docentes.deio.fc.ul.pt/fragaalves/FRAGA_ALVES_LEXICON.pdf
2. ANU, Maria – Introduction to modeling and simulation.[em linha]. Proceedings of the 1997 Winter Simulation Conference. p 7-12. [Consult. Em 07 Abr 2014]. Disponível na internet: <
[http://www.inf.utfsm.cl/~hallende/download/Simul-2-2002/Introduction to Modeling and Simulation.pdf](http://www.inf.utfsm.cl/~hallende/download/Simul-2-2002/Introduction%20to%20Modeling%20and%20Simulation.pdf)>
3. ARDAKANI, Mohammad-Reza Khodaie, et al.- *Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study*. [em linha]. Psychiatry Research [2014]: Volume 215, Issue 3.p. 540-546. [Consult. Em 28 Mar 2014]. Disponível na internet: <URL:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178114000067>>
4. BAUTISTA, Ezequiel Abraham López – *A distribuição Generalizada de Valores Extremos no estudo da velocidade máxima do vento em Piracicaba, SP*. São Paulo, Brasil: Escola Superior de Agricultura “Luiz Queiroz”. [2002]. Tese de Mestrado
5. BOECHAT, N; PINHEIRO,L.C.S. – *A Hanseníase e a sua quimioterapia*. Revista virtual da Química. [2012].,4(3), 247-256.Rio de Janeiro, Brasil: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de tecnologia de fármacos, Departamento de Síntese Orgânica. Disponível na internet: <URL:
<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/236/243>>
6. BÖHM, Walter; HORNIK, Kurt - *A Kolmogorov-Smirnov Test for r Samples*. [em linha]. Research Report Series / Department of Statistics and Mathematics, 105. Vienna: University of Economics and Business. [Consult. 22 Mar 2014]. 23 p. Disponível na internet: <URL:
<http://epub.wu.ac.at/2960/>>
7. COSTA, Ruy Araújo Da – *Investigação Operacional*. Lisboa: Universidade Aberta. [2002]. ISBN 972-674-371-0.
8. COSTA, Rui Fernando Fernandes – *Otimização das condições de reativação e pré-redução de um catalisador em suporte de carvão*. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, Instituto Superior Técnico, 2011. Tese de Mestrado.
9. DAVID, Herbert - *A three sample Kolmogorov-Smirnov Test*. [em linha]. The Annals of Mathematical Statistics, JSTOR. [Rev. Fev 1958].p 842-851. [Consult. 22 Mar 2014]. Disponível na internet: <URL: <http://projecteuclid.org/euclid.aoms/1177706540>>
10. DUARTE, Roberto N. – *Simulação Computacional: Análise de uma célula de manufatura em lotes de auto-peças*. Itajubá, Brasil: UNIFEI, 2003. Tese de Mestrado.

11. FIGUEIREDO, Diogo Filipe Silveirinha - *Otimização da Produção de Coletores Solares: Caso de Estudo na WS Energia*. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, Instituto Superior Técnico, 2010. Tese de Mestrado.
12. GEORGES, Marcos Ricardo Rosa - *Metodologia para Modelagem em Simulação de Sistemas: Aplicação em Manufatura Discreta*. Campinas, SP, Brasil: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica. 2005. Tese de doutoramento.
13. HUBER, Bill - *Fitting Distributions to Data: Practical Issues in the Use of Probabilistic Risk Assessment*. [Projeção Visual]. [1999]. 41 Diapositivos: color. Sarasota, Florida. Acessível em <http://slideplayer.com.br/slide/49285/>
14. JAIN, Raj – *Analysis of Simulation Results*. [Projeção Visual]. [2008]. 52 diapositivos: color. Washington, Universidade de S. Louis. Acessível em URL: <http://www.cse.wustl.edu/~jain/cse574-08/>
15. JAIN, Raj – *Testing Random Numbers*. [Projeção Visual]. [2008]. 39 diapositivos: color. Washington, Universidade de S. Louis. Acessível em URL: <http://www.cse.wustl.edu/~jain/cse574-08/>
16. JANSSEN CILAG, *Esquizofrenia*. [em linha]. [Consult 20 Mar 2014]. Disponível em URL: < <http://www.janssen.pt/Esquizofrenia> >
17. JUNIOR, Francisco Henrique Figueiredo; SILVEIRA, Héber Pessoa da - *Modelagem das Distribuições das Taxas de Retorno dos Índices Ibovespa e s&p500*. RAM – Revista de Administração Mackenzie [em linha]. Jan/Fev 2009 Vol. 10, N. 1, ISSN 1678-6971. [Consult. 05 Jan 2014]. Disponível na internet: <URL>: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1678-69712009000100006&script=sci_arttext
18. JUSTEL, Ana ; PEÑA, Daniel; ZAMAR, Rubén – *A Multivariate Kolmogorov-Smirnov Test of Goodness of Fit*. [em linha]. Statistics and Probability Letters 35 (1997) p 251-259. [Consult. 25 Mar 2014]. Disponível na internet: <URL: http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/ajustamentol/papers/1997-spl.pdf >
19. LIN, Pei-Chun; WU, Berlin – *Kolmogorov-Smirnov Two Sample Test With Continuous Fuzzy Data* [em linha]. Taipei: Department of Mathematical Sciences National Chengchi University. [Consult. Disponível na internet:< URL: <http://www4.nccu.edu.tw/cubekm1/ezcatfiles/cust/img/img/38/162946506.pdf> >
20. LOPES, Hélio – *Introdução à Simulação Estocástica usando R*. [Projeção Visual]. [2013]. 15 Diapositivos: color. Rio de Janeiro: PUC-Rio, Departamento de Informática. Acessível na internet:<URL:<<http://www-di.inf.puc-rio.br/~lopes//courses/inf2035---simulacao-estocas.html>

21. LOUREIRO, Gabrielle Hambrech [et al.] - Ajustamento de Funções de Distribuição Diamétrica para um Povoamento (de *Araucaria angustifolia* (Bert.) O. Ktze antes e após desbaste). Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer [em linha]. Vol 9, N 16, p 56. actual. 2013. [Consult. 11 Nov 2013]. Disponível na internet: <URL: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/agrarias/ajustamento%20de%20funcoes.pdf>.>
22. MAIA, Ary da Silva – *Catálise: Introdução*. [projeção visual]. [2010]. 28 diapositivos: color. Paraíba, Brasil: PPGQ – Programa de Pós-graduação em Química, UFPB – UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA. Acessível na internet: <URL: www.quimica.ufpb.br/arymaia/CATÁLISE%20Introdução.ppt>
23. MCDONALD, John H. - *Handbook of Biological Statistics* [em linha]. Baltimore, Maryland, EUA. MCDONALD, John H. [Consult. 12 Out 2013]. Disponível na internet < URL: <http://udel.edu/~mcdonald/statsmall.html>>
24. MEDINA, Afonso C; CHWIF, Leonardo - *Modelagem e Simulação de Eventos Discretos*. [Projeção Visual]. [2006]. 22 Diapositivos: color. Acessível na internet: <URL: http://marcosramos.com.br/Docs/Modelagem%20e%20Avalia%C3%A7%C3%A3o%20e%20Desempenho/Livro%20Medica%20e%20Chwif/Medina%20e%20Chwif%20-%20Cap_1_Introducao.pdf>
25. OLIVEIRA, Luciana; MANTOVANI, Simone - *Transformações biológicas: contribuições e perspectiva*. [2009]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica
26. OLIVEIRA, Teresa Paula C. – *Estatística Aplicada*. Lisboa: Universidade Aberta. [2004]. 342 p. ISBN 9789726744443
27. OTSUKA, Tatiana Suemy - *Tutorial sobre modelagem em VBA*. 2012. 47 p. Projeto supervisionado realizado no IMECC - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. Disponível na Universidade Estadual de Campinas, em <http://vigo.ime.unicamp.br/>
28. PERROS, Harry - *Computer Simulation Techniques: The definitive introduction!*. Raleigh, North Carolina: Computer Science Department, NC State University, 2009. 185 p. Disponível na internet: <URL: <http://www.csc.ncsu.edu/faculty/perros//simulation.pdf>>
29. POLANY, Rany, CORE, Daniel - *Getting Started with Visual Basic in Excel*. Santa Cruz, EUA : UCSC, Baskin School of Engineering, 2012. 15 p.
30. RODRIGUES, Susana Maria Gonçalves Tavares - *Modelação do desempenho académico de estudantes universitários utilizando redes neuronais*. Lisboa: FCT, Universidade Nova de Lisboa. 2011. Tese de Mestrado.

31. ROSA, Fernando Henrique Ferraz; JUNIOR, Wagner Aparecido Pedro – *Gerando Números Aleatórios*. São Paulo, Brasil: MAP-131, Laboratório de Matemática Aplicada Prof Dr. Eduardo Colli. [em linha] 2002. [Consult. 11 Nov 2013]. Disponível na internet: <URL>: http://feferraz.net/files/_lista/random_numbers.pdf
32. REIS, Alfredo D. Egídio dos – *Distribuições de Probabilidade*. Lisboa: Universidade Técnica, Instituto Superior de Economia e Gestão. [Consult. 21 Nov 2013]. Disponível na internet: <URL: <http://pascal.iseg.utl.pt/~alfredo/ftp/txt/dists.pdf>>
33. SANTOS, Maurício Pereira – *Introdução à Simulação Discreta*. [1999]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Matemática e Estatística. Disponível na internet: <URL: <http://www.mpsantos.com.br/simul/arquivos/simul.pdf> >
34. SEILA, A.F. - *Introduction to simulation*. Proceedings of the 1995 Winter Simulation Conference. Disponível na internet:<URL: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAYviAB/introduction-to-simulation>>
35. SIEGEL, S & CASTELLAN, N.J. – *Non Parametric statistics for the behavioral sciences* .2nd Edition. New York. [1988]. McGraw-Hill. ISBN-13: 978-0070573574
36. SILVA, António – *Programação em VBA: Texto introdutório*. Versão 3. DEI-ISEP, 2009. 88 p. Acessível em www.dei.isep.ipp.pt
37. SINGH, Maneesh, et al. - *Minocycline Attenuates HIV-1 Infection and Suppresses Chronic Immune Activation in Humanized NOD/LtsZ-scidIL-2R γ null mice*. British Society for Immunology, Online ISSN: 1365-2567 [Accepted manuscript online:11 Jan 2014]. Disponível na internet: < URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.12246/abstract> >
38. SINGH, V.P. – *Systems Modelling and Simulation*. [2009].260 p. Bhabha, Ropar (Punjab), India: Head, Computer Science, Engineering Institute. Disponível na internet:<URL: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0CF0QFjAE&url=http%3A%2F%2Fdeca.cuc.edu.cn%2FCommunity%2Fmedia%2Fp%2F970%2Fdownload.aspx&ei=rMVKU7vgNOS7AbOtYHIDw&usq=AFQjCNE9zKsmPAgSeQfsxMvm_pxjgYAHxQ&sig2=OqDbxxnJW8s84sq1RVDmJA
39. SOUSA, C. ; ESTEVES, E.- *Testes da Qualidade do Ajustamento: Apontamentos de ADPE*. Algarve: Universidade do Algarve. [Consult. 12 Nov 2013] . Disponível na internet: < URL <http://w3.ualg.pt/~eesteves/docs/TestesQualidadeAjustamento.pdf> >
40. SOUZA, Christopher Freire - *Estimação de parâmetros*. [Projeção Visual]. [2012]. 24 Diapositivos: color. Aula 5, Centro de Tecnologia Universidade Federal de Alagoas. Acessível em <http://slideplayer.com.br/slide/49285/>
41. TORGA, Bruno Lopes Mendes – *Modelagem, Simulação e Otimização em Sistemas Puxados de Manufatura*. Itajubá, Brasil: Universidade Federal de Itajubá,2007. Tese de Mestrado.

42. TORRES, José Manuel – *Apontamentos de Programação em Visual Basic* [Projeção Visual]. [2004-2005]. 49 diapositivos: p&b. Universidade Fernando Pessoa. Acessível em <[URL:www.ufp.pt](http://www.ufp.pt)>
43. TROEIRA, Magda Sílvia Patrício – *Avaliação de fatores de rendimento num processo de síntese catalítica*. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, Instituto Superior Técnico, 2011. Tese de Mestrado.
44. TURRAS, Pedro Miguel Cabral – *Estudo e Proposta de Otimização de Processo Industrial com Recurso a Ferramentas Lean Six Sigma*. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa, Instituto Superior Técnico, 2009. Tese de Mestrado.
45. UNICAMP – *Modelos de otimização e Simulação*. [projeção visual].35 diapositivos: color. EA 044 Planeamento e Análise de Sistemas de Produção, DCA-FEEC. Acessível em <[URL: http://www.dca.fee.unicamp.br/~gomide/courses/EA044/transp/EA_044_ModelosOtimizacaoSimulacao.pdf](http://www.dca.fee.unicamp.br/~gomide/courses/EA044/transp/EA_044_ModelosOtimizacaoSimulacao.pdf)>
46. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – Capítulo I [em linha]. Coimbra: Repositório Digital da Universidade de Coimbra. [Consult. 02 Jun 2013]. Disponível na internet < [URL: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/215/2/CAP%C3%8DTULO%20I.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/215/2/CAP%C3%8DTULO%20I.pdf)

ANEXO 1- Rendimentos vs. Vidas e Utilizações

Apresenta-se neste anexo alguns dos gráficos que foram traçados para proporcionar uma visão global da tendência comportamental da amostra de catalisadores que foi disponibilizada.

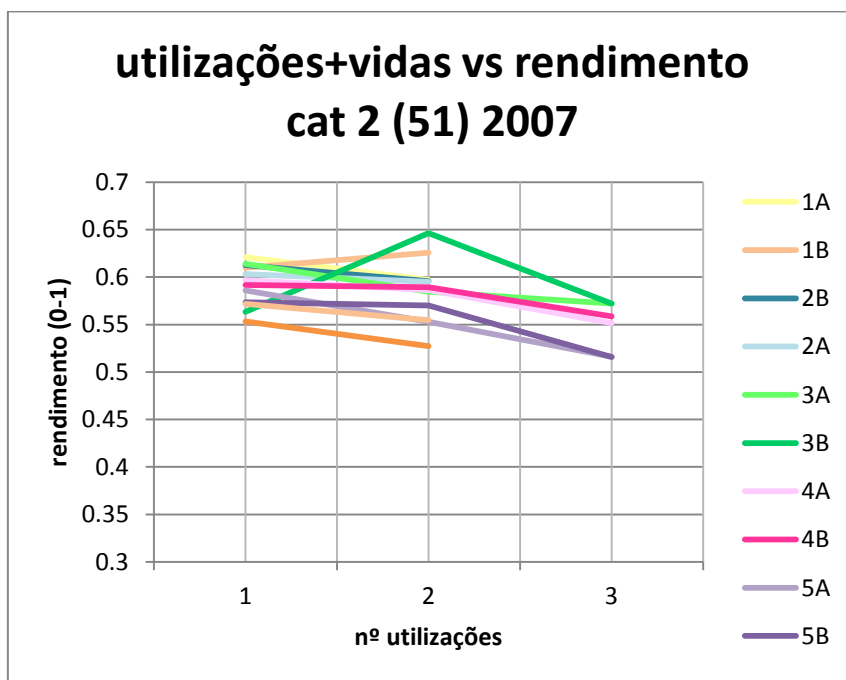


Gráfico 23: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 51 (2007)

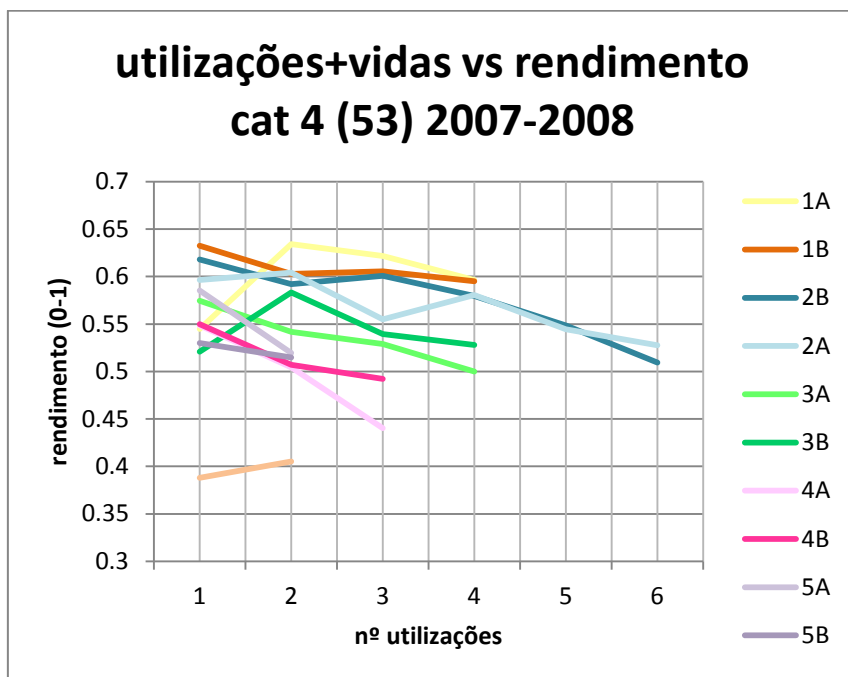


Gráfico 24: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 53 (2007-2008)

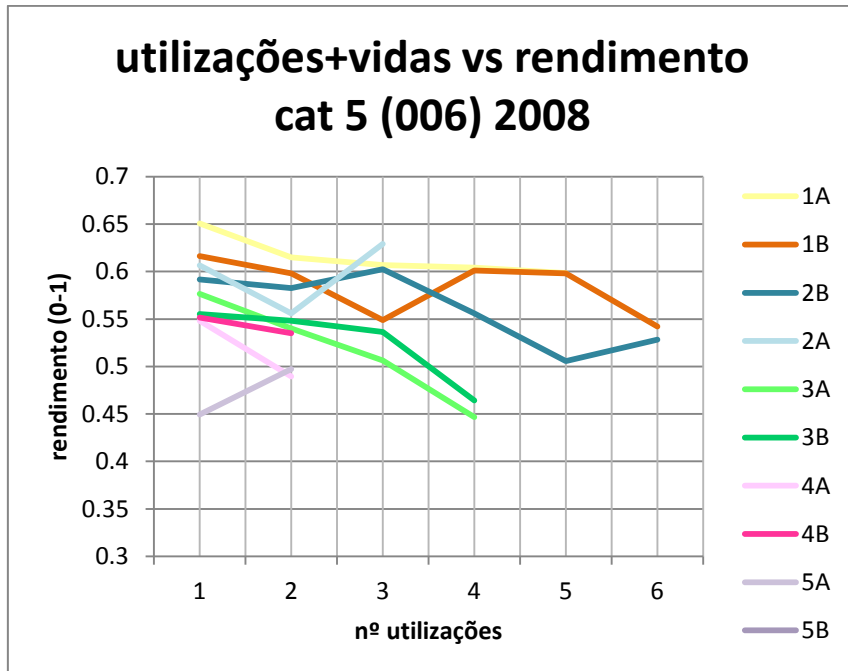


Gráfico 25: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 5 (2008)

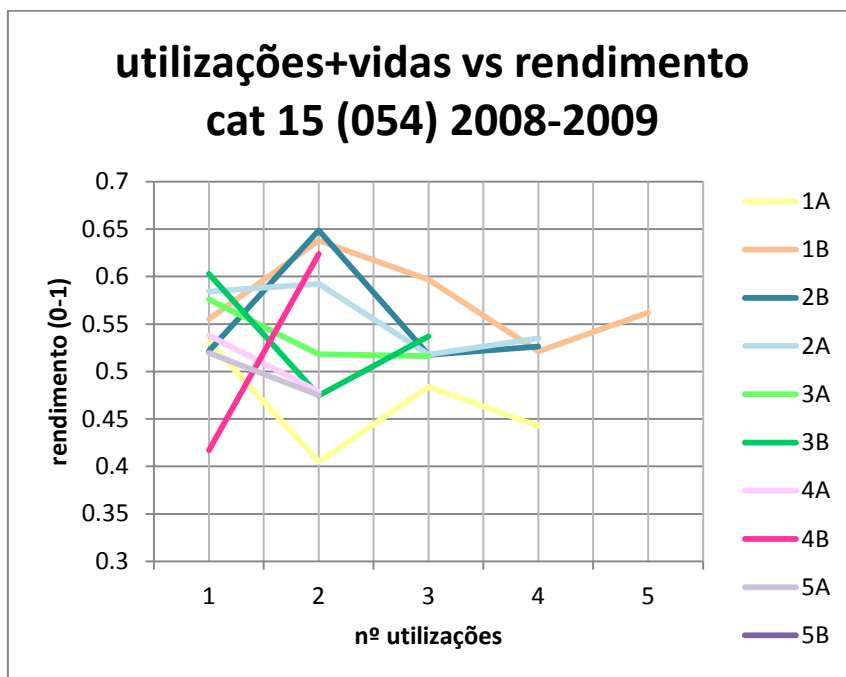


Gráfico 26: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 54 (2008-2009)

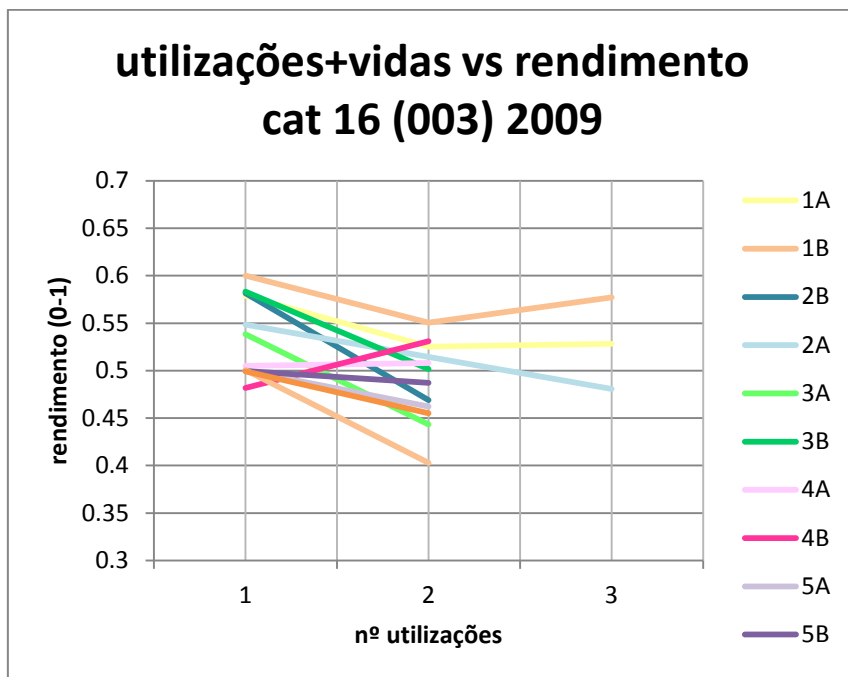


Gráfico 27: Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 003 (2009)

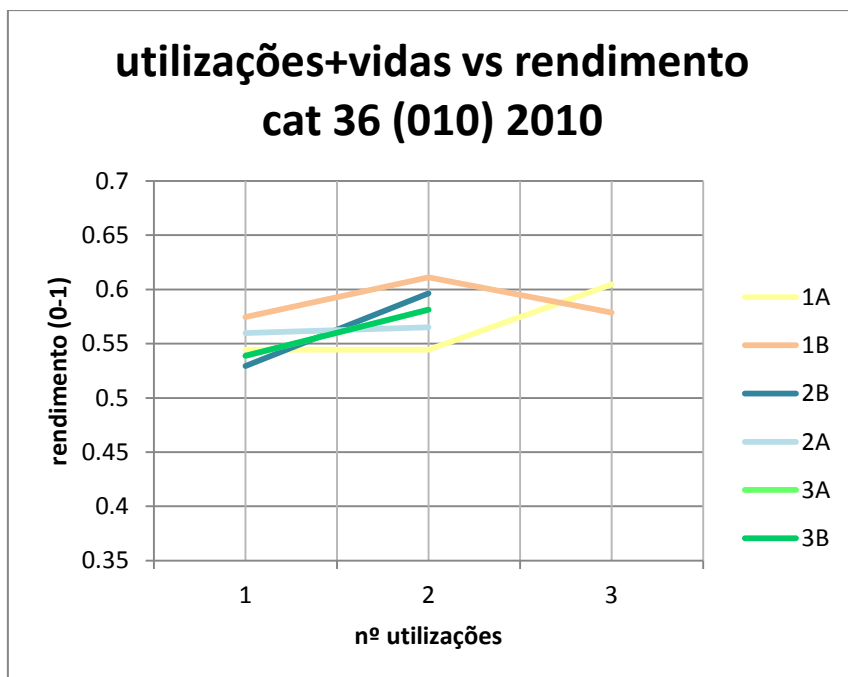


Gráfico 28: : Rendimento em função das vidas e utilizações do catalisador 010 (2010)

ANEXO 2 - Nº de Utilizações vs. Vida

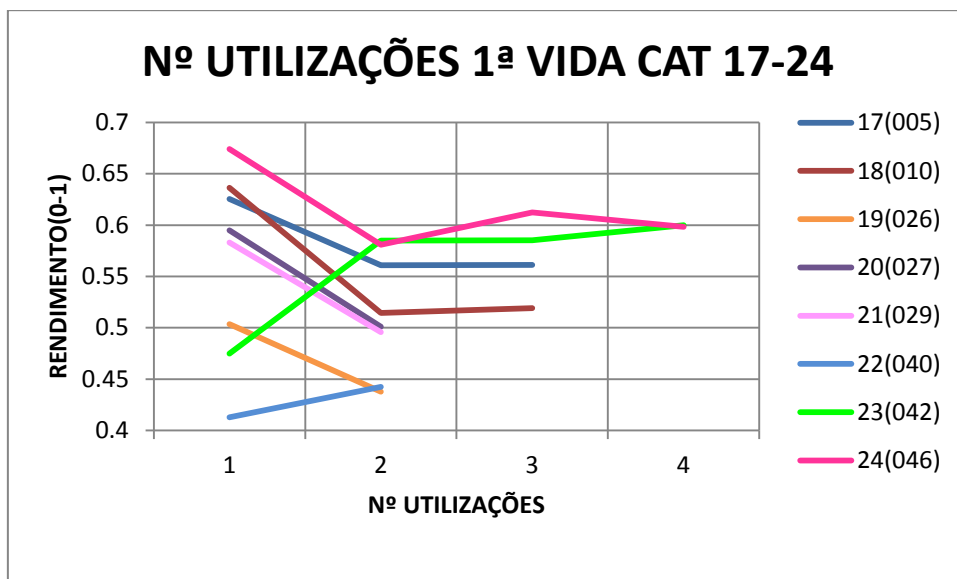


Gráfico 29: Nº utilizações 1ª vida catalisadores 17-24

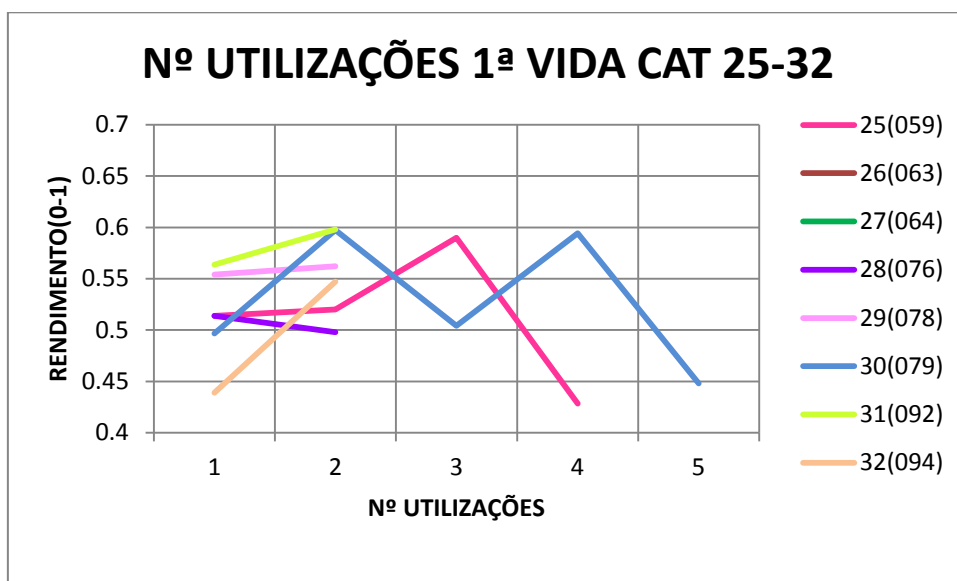


Gráfico 30: Nº utilizações 1ª vida catalisadores 25-32

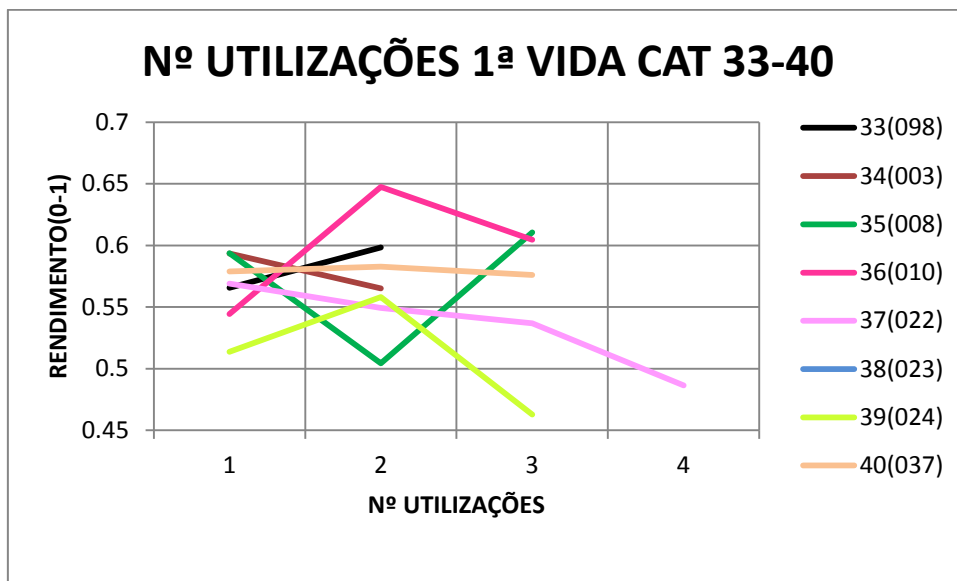


Gráfico 31: Nº utilizações 1ª vida catalisadores 33-40

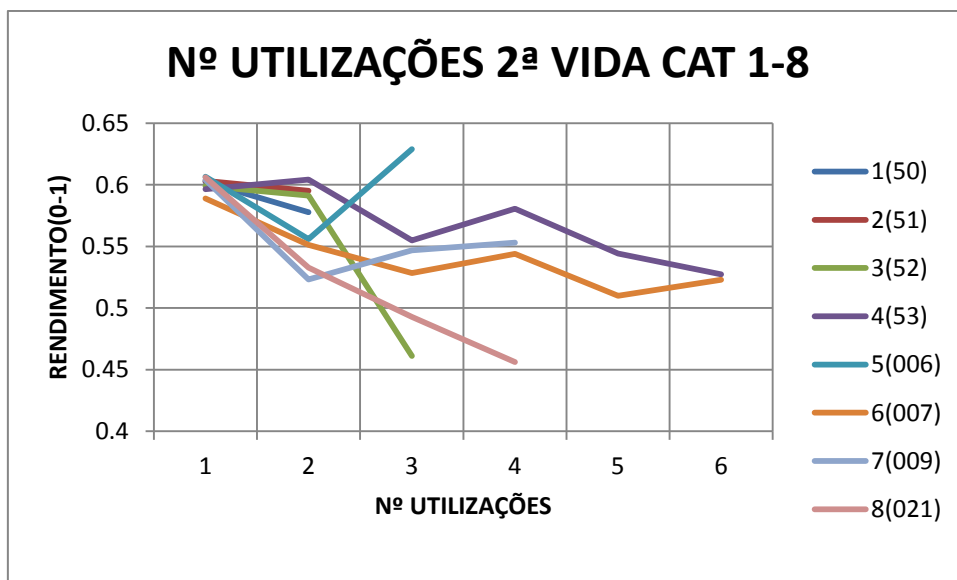


Gráfico 32: Nº utilizações 2ª vida catalisadores 1-8

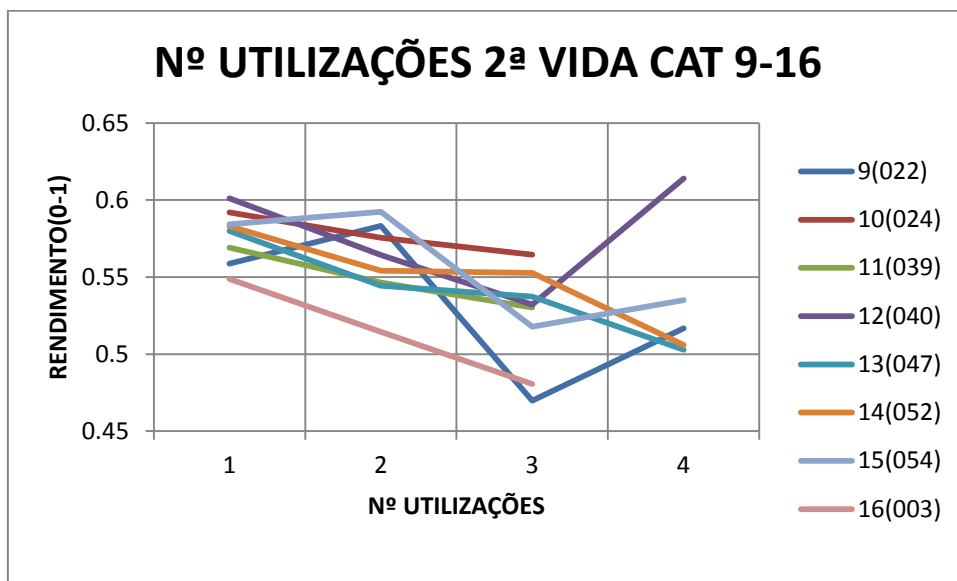


Gráfico 33: Nº utilizações 2ª vida catalisadores 9-16

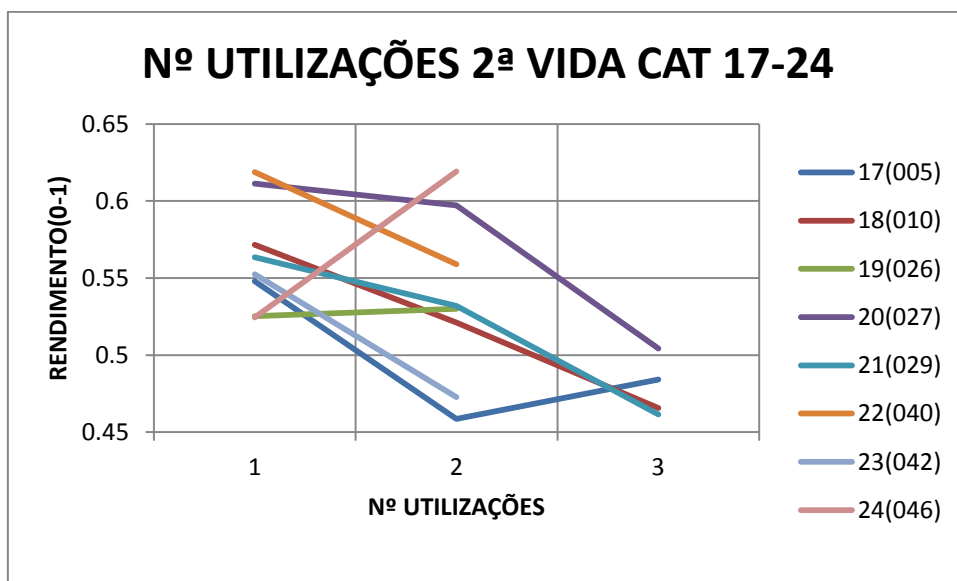


Gráfico 34: Nº utilizações 2ª vida catalisadores 17-24

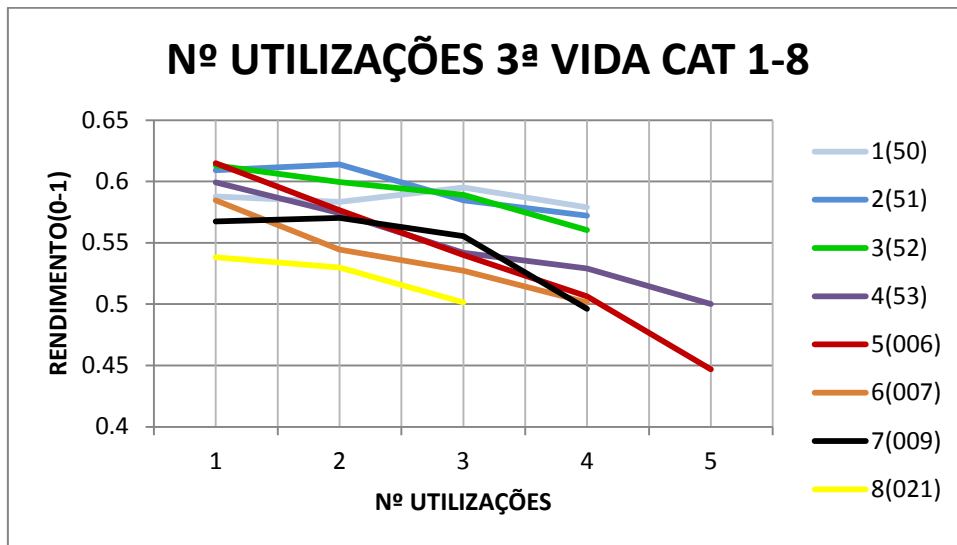


Gráfico 35: Nº utilizações 3ª vida catalisadores 1-8

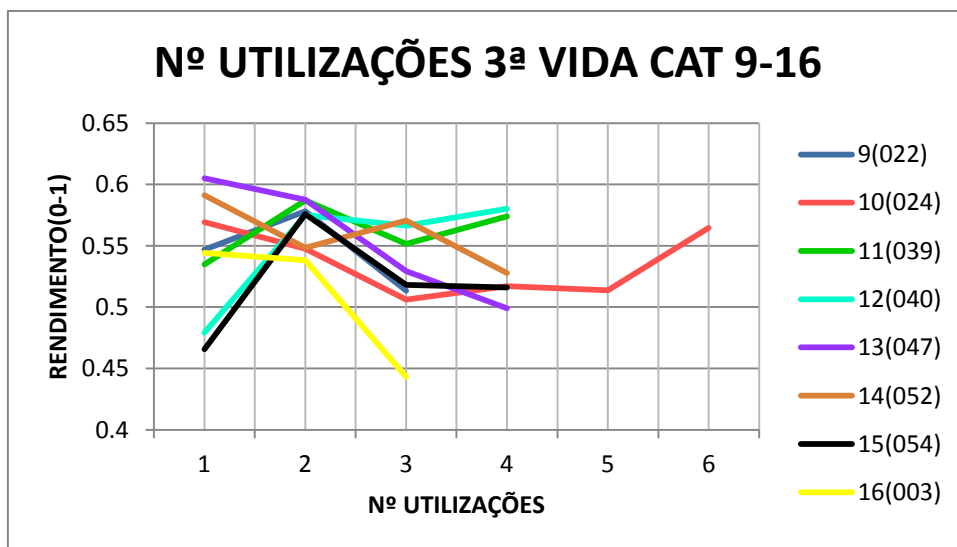


Gráfico 36: Nº utilizações 3ª vida catalisadores 9-16

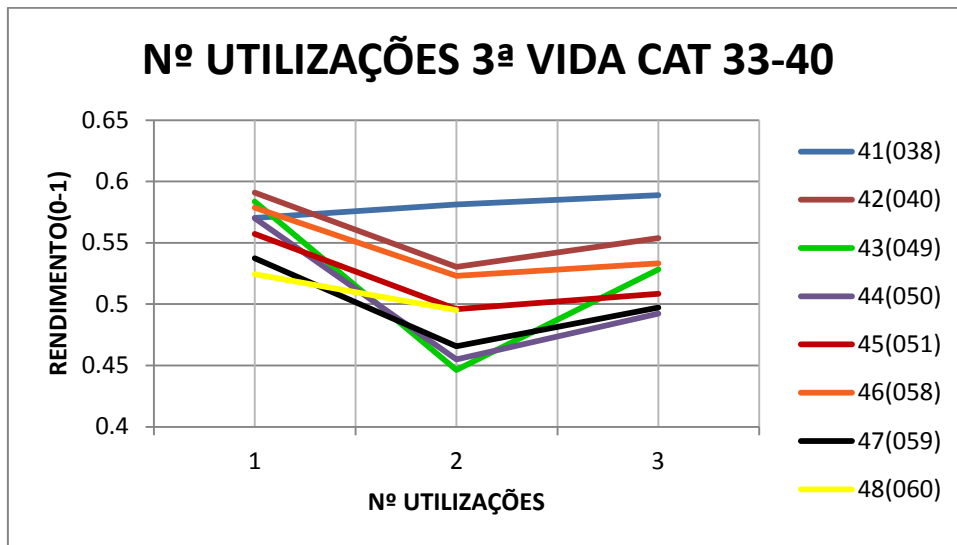


Gráfico 37: Nº utilizações 3ª vida catalisadores 33-40

ANEXO 3 - Número de Vidas dos catalisadores

Neste anexo exibe-se alguns dos gráficos que foram esboçados dos primeiros 20 catalisadores para se poder visualizar o número de vidas que cada um realizou.

Catalisadores 1-10

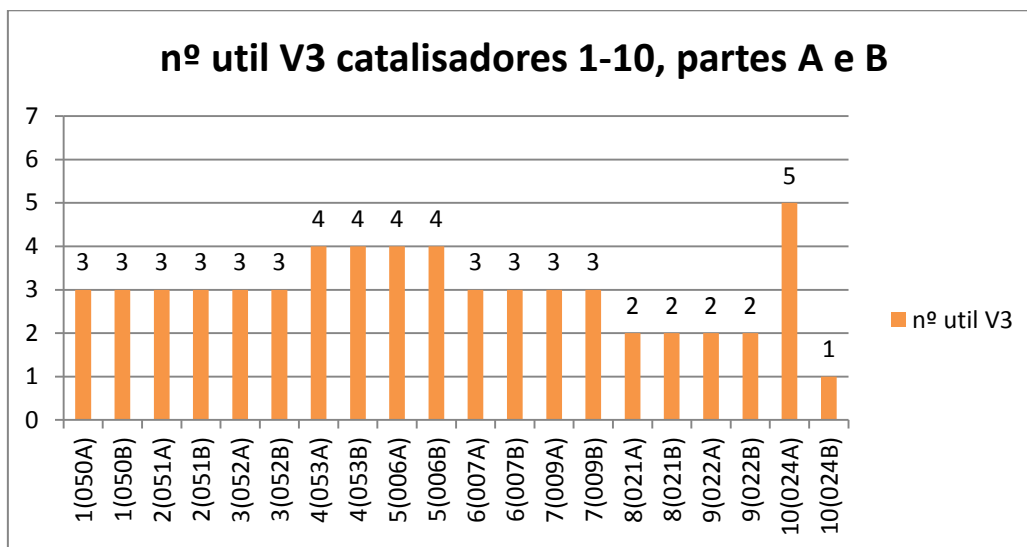


Gráfico 38: nº utilizações vida 3 catalisadores 1-10, partes A e B

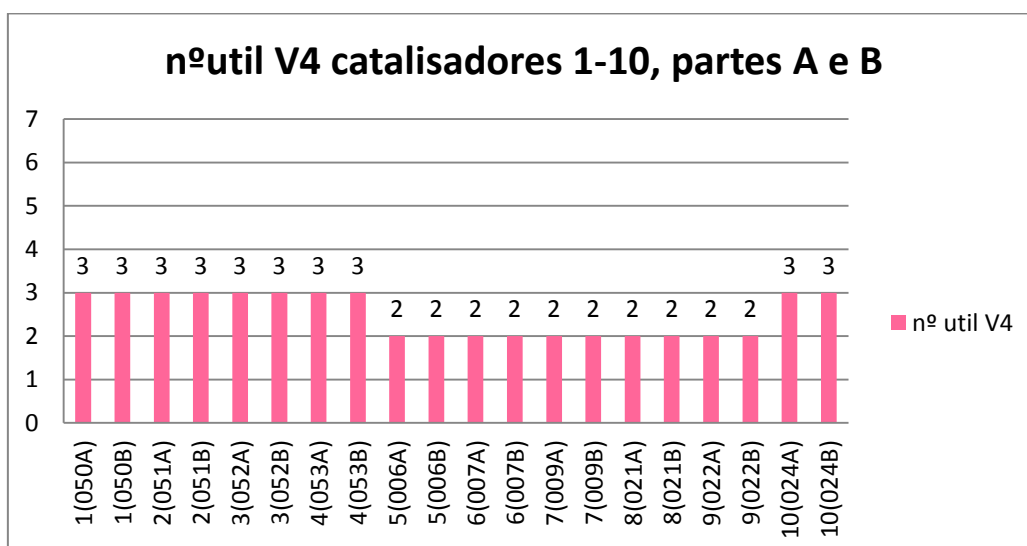


Gráfico 39: nº utilizações vida 4 catalisadores 1-10, partes A e B

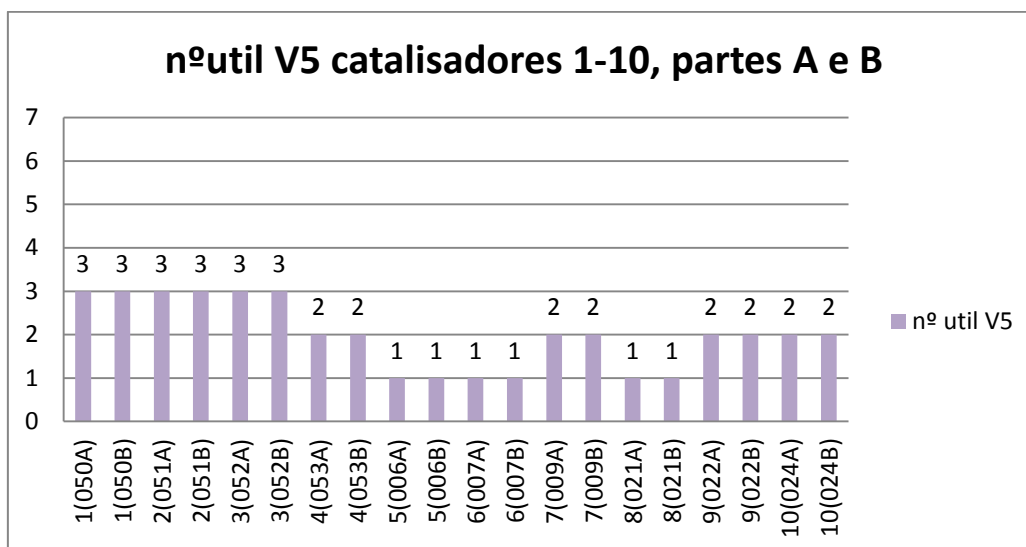


Gráfico 40: nº utilizações vida 5 catalisadores 1-10, partes A e B

Catalisadores 11-20

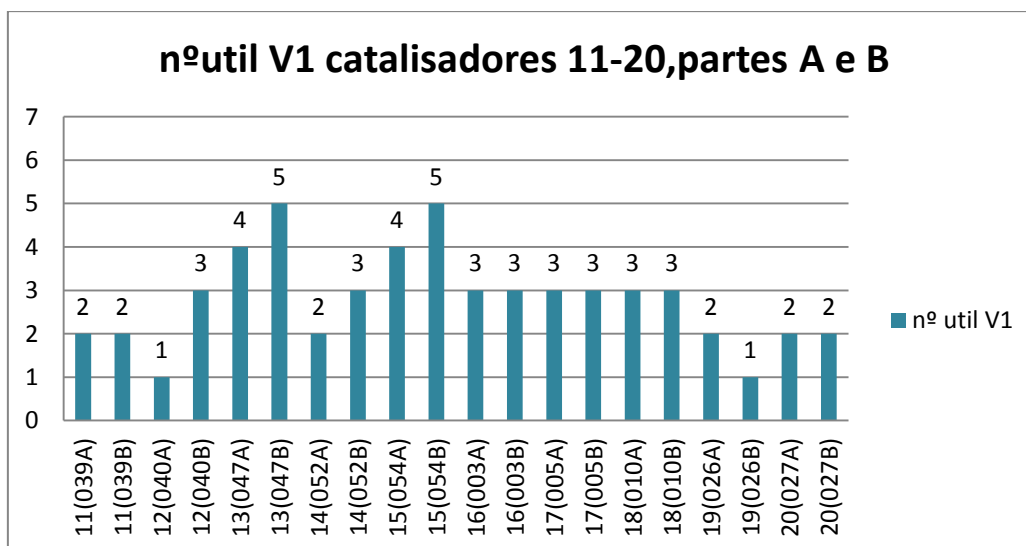
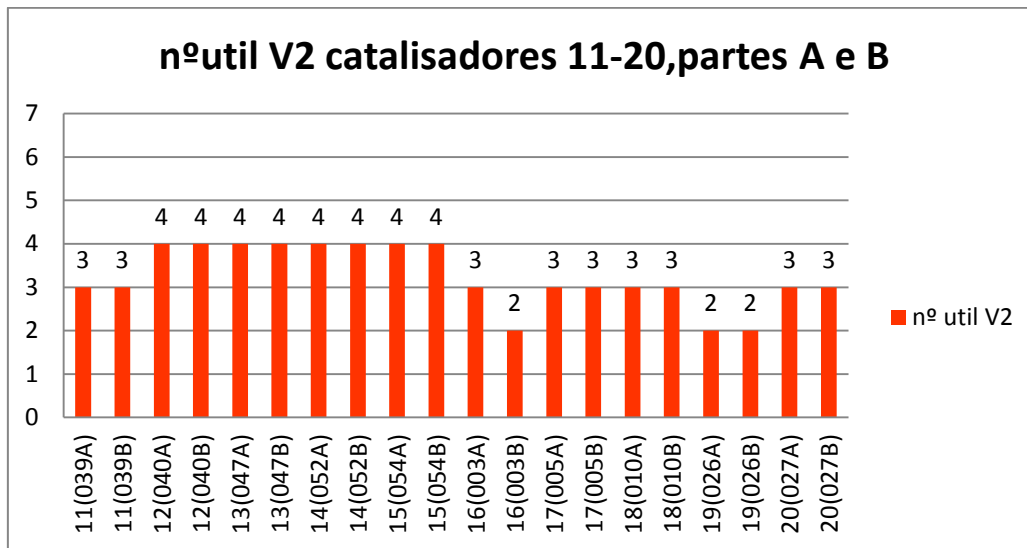
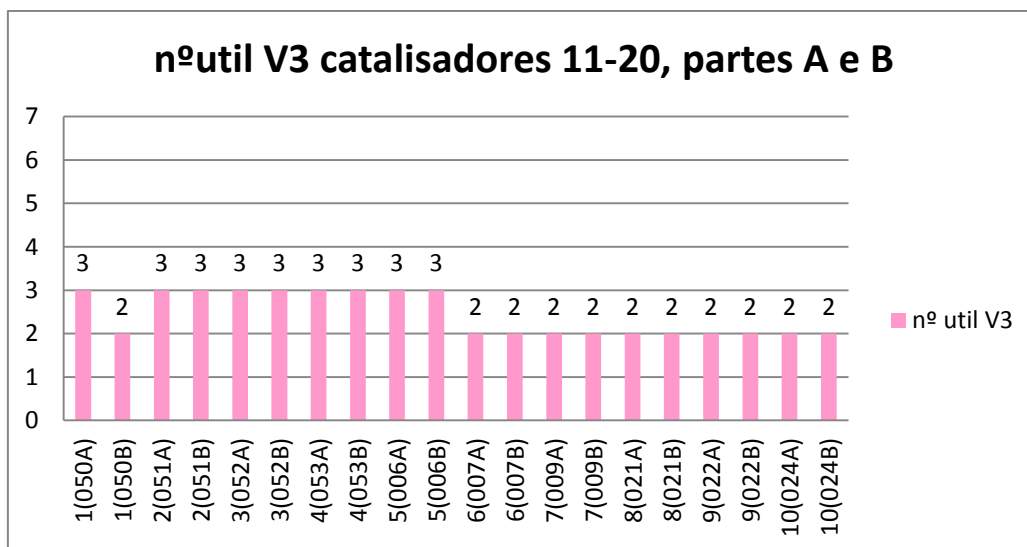


Gráfico 41 : nº utilizações vida1 catalisadores 11-20, partes A e B

Gráfico 42: n^o utilizações vida 2 catalisadores 11-20, partes A e BGráfico 43: n^o utilizações vida 3 catalisadores 11-20, partes A e B

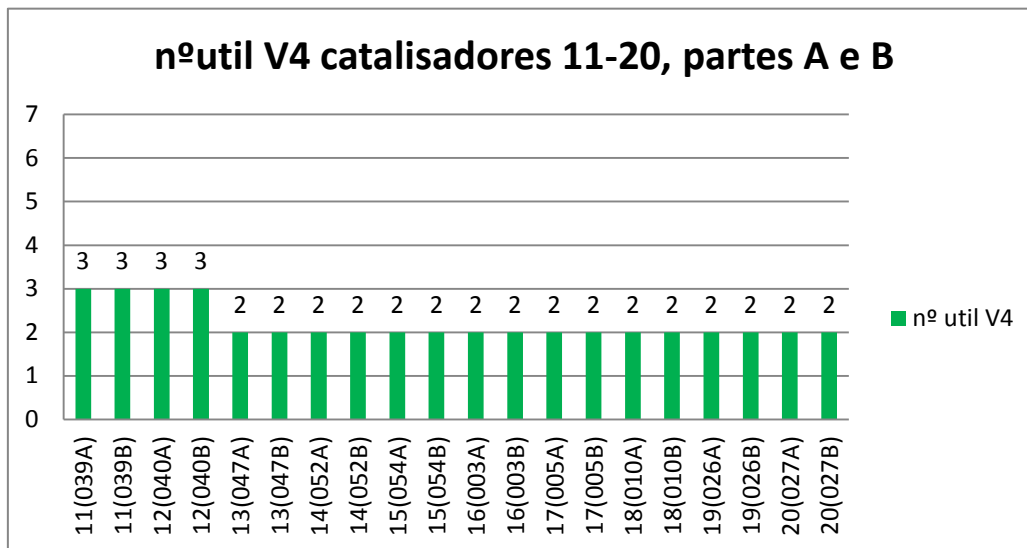


Gráfico 44: nº utilizações vida 4 catalisadores 11-20, partes A e B

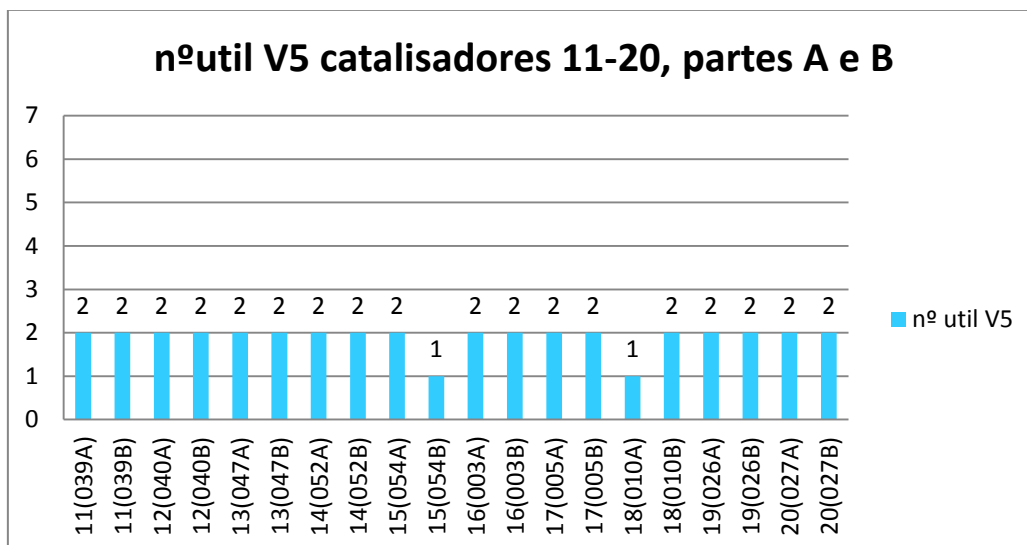


Gráfico 45: nº utilizações vida 5 catalisadores 11-20, partes A e B

ANEXO 4 - Ajuste de distribuições teóricas vidas/utilizações

Na seção 4.2. remeteram-se os restantes ajustes de distribuições teóricas às amostras provenientes das vidas/utilizações para este anexo 4. Em seguida apresentam-se os ajustamentos realizados nas restantes vidas/utilizações assim como as estatísticas descritivas das 7 amostras.

A – vida 1, utilização 1

Estadística	Valor
Amostra	106
Amplitude	0.395
média	0.55296
variância	0.00391
Desvio padrão	0.06254
Coef. variação	0.1131
Simetria	-0.84678
Curtose	1.3959
Erro padrão	0.00607

Tabela 7: Estatísticas descritivas da 1ª utilização da 1ª vida

B – vida 1 , utilização 2

estatística	Valor
amostra	97
amplitude	0.2389
média	0.5857
variância	0.00188
Desvio padrão	0.04336
Coef. Variação	0.07404
Simetria	0.18477
Curtose	0.46918
Erro padrão	0.0044

Tabela 8 - Estatísticas descritivas vida 1, utilização 2

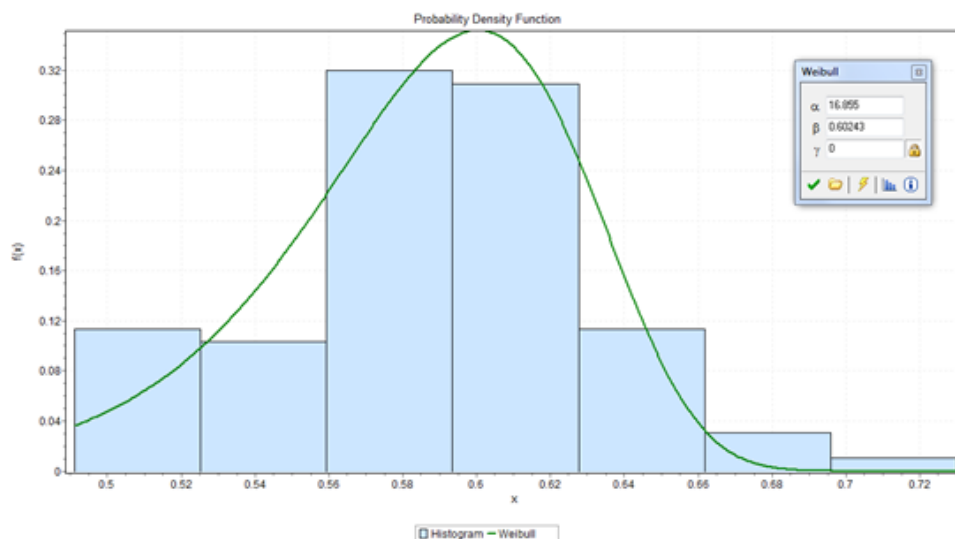


Gráfico 46: Histograma e ajustamento Distribuição Weibull, 1ª vida, 2ª utilização

Efetuada o teste de ajustamento de Kolmogorov Smirnov com significância $\alpha=0.05$, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : A população segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=16.855$ $\beta=0.60243$

H_1 : A população não segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=16.855$ $\beta=0.60243$

O gráfico 33 mostra a qualidade do ajuste, que, de resto foi comprovado com o respetivo teste de ajustamento, de Kolmogorov Smirnov (valor crítico de 0.13606 a 5% de significância)

C – vida 1, utilização 3

estatística	valor
amostra	90
amplitude	0.2539
média	0.57456
variância	0.00201
Desvio padrão	0.04481
Coef. variação	0.07799
simetria	-0.87642
curtose	1.3235
Erro padrão	0.0472

Tabela 9: Estatísticas descritivas dos rendimentos da vida 1, 3ª utilização

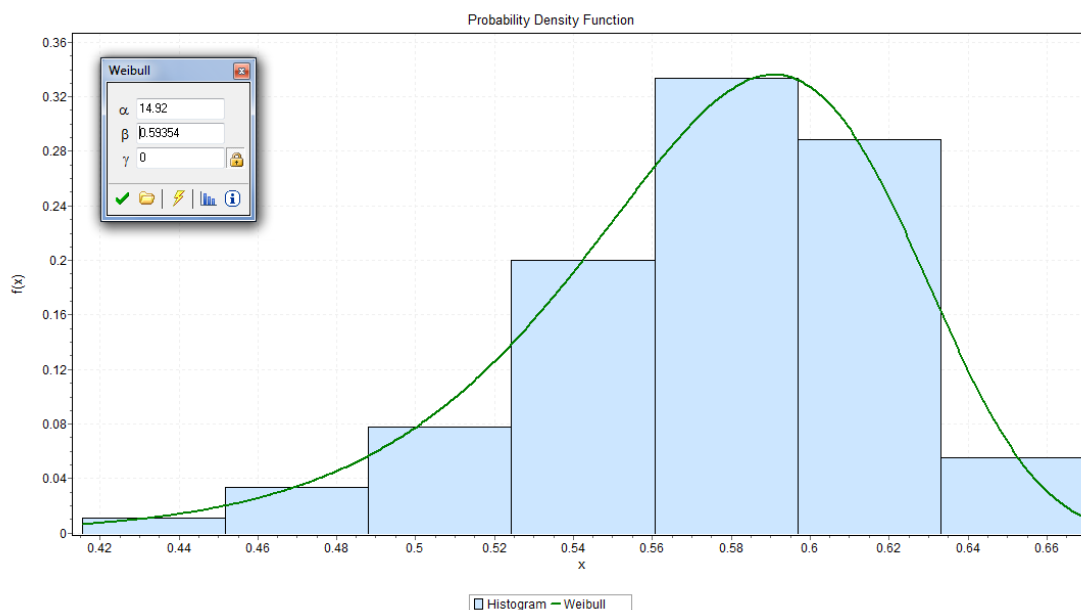


Gráfico 47: Histograma e ajustamento Distribuição de Weibull, 1ª vida, 3ª utilização

Efetuada o teste de ajustamento de Kolmogorov Smirnov com significância $\alpha=0.05$, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : A população segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=14.92$ e $\beta=0.59354$

H_1 : A população não segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=14.92$ e $\beta=0.59354$

O teste K-S devolveu um valor crítico de 0.14336, o que permite, ao nível de significância de 0.05, não rejeitar a hipótese nula de que o ajuste é adequado. Deste modo, os parâmetros estimados são $\alpha=14.92, \beta=0.59354$

D – Vida 2, Utilização 1

estatística	valor
amostra	106
amplitude	0.395
média	0.55296
variância	0.00391
Desvio padrão	0.06254
Coef. variação	0.1131
simetria	-0.84678
curtose	1.3959
Erro padrão	0.00607

Tabela 10: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT.T da vida 2, 1ª utilização

Anexo 4 – Ajustamento de Distribuições teóricas Vidas/Utilizações

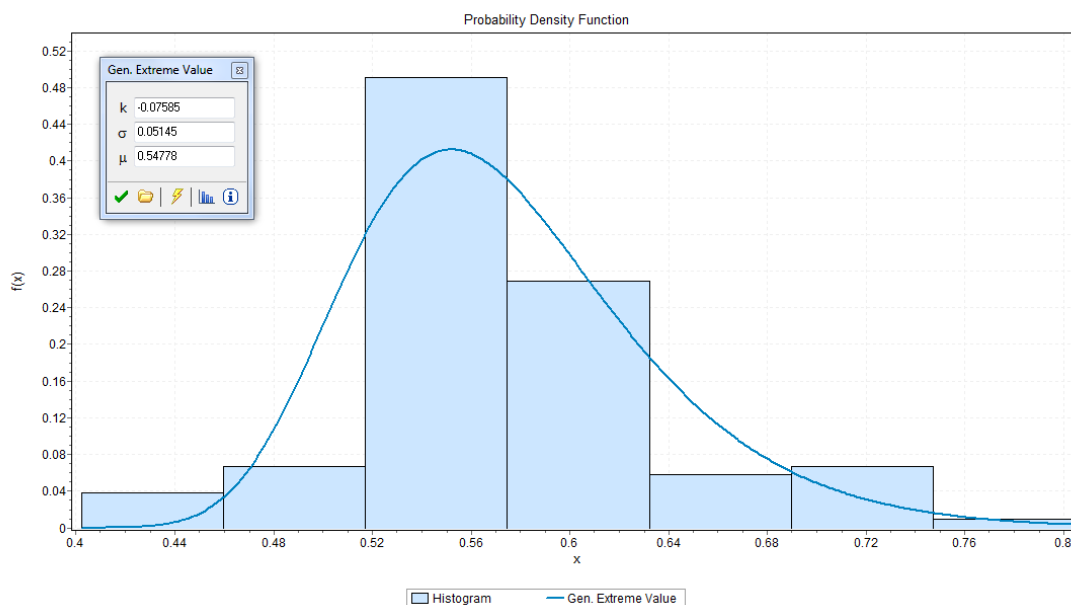


Gráfico 48: Histograma e curva de ajustamento distribuição GEV, 2ª vida, 1ª utilização

Efetuada o teste de ajustamento de Kolmogorov Smirnov com significância $\alpha=0.05$, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : A população segue uma distribuição GEV de parâmetros $\sigma=0.05145$ e $\mu=0.54778$

H_1 : A população não segue uma distribuição GEV de parâmetros $\sigma=0.05145$ e $\mu=0.54778$.

O teste K-S devolveu um valor crítico de 0.13316, o que permite, ao nível de significância de 0.05, não rejeitar a hipótese nula de que o ajuste é adequado.

E – Vida 2, Utilização 2

	valor
amostra	105
amplitude	0.2342
média	0.55691
variância	0.00204
Desvio padrão	0.04514
Coef. variação	0.08105
simetria	-0.010403
curtose	0.45405
Erro padrão	0.0044

Tabela 11: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT. 2ª vida 2, 2ª utilização

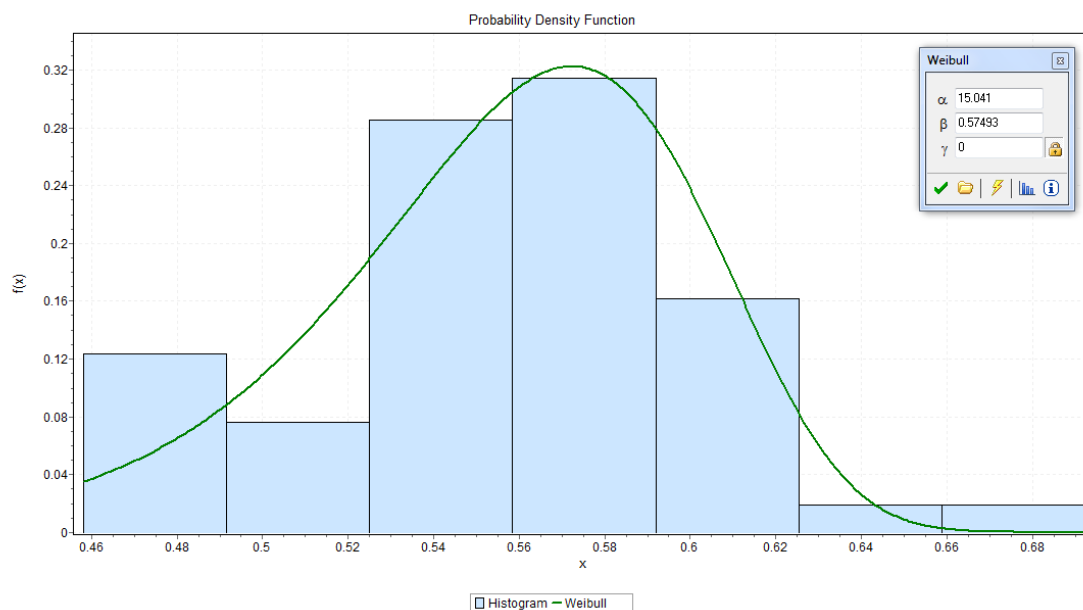


Gráfico 49: Histograma e curva de ajustamento distribuição de Weibull 2ª vida, 2ª utilização

Conduzido o teste de ajustamento de Kolmogorov Smirnov com significância $\alpha=0.05$, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H_0 : A população segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=15.041$ e $\beta=0.57493$.

H_1 : A população não segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=15.041$ e $\beta=0.57493$.

O teste K-S devolveu um valor crítico de 0.13253, o que permite, ao nível de significância de 0.05, não rejeitar a hipótese nula.

F – Vida 2, Utilização 3

Estadística	valor
Amostra	83
Amplitude	0.1892
Média	0.52591
Variância	0.00139
Desvio padrão	0.03723
Coef. variação	0.0708
simetria	-0.77721
curtose	0.87474
Erro padrão	0.00409

Tabela 12: Estatísticas descritivas dos rendimentos da 2ª vida, 3ª utilização

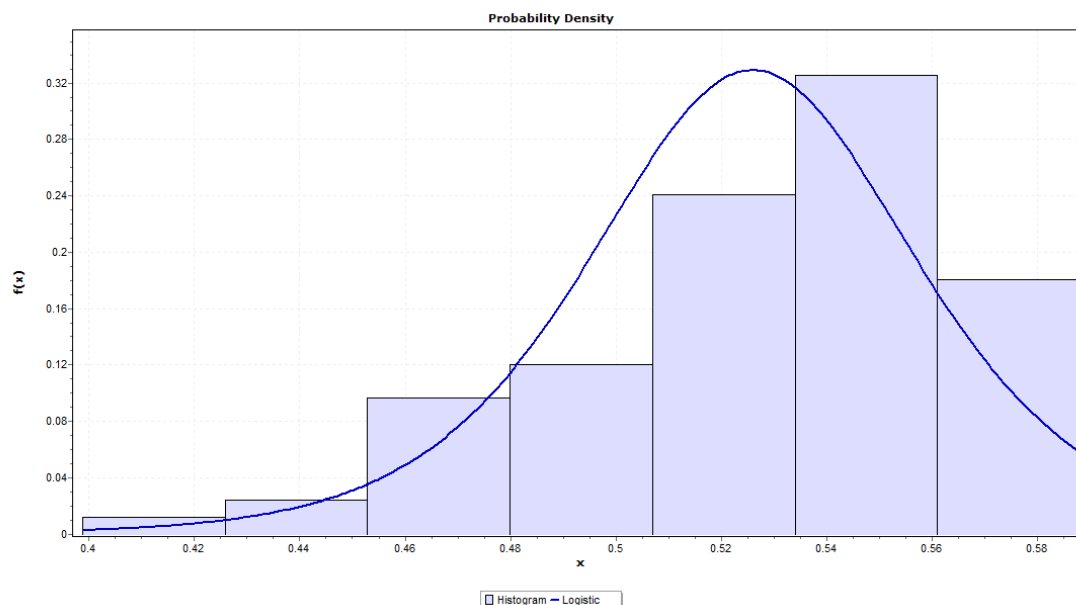


Gráfico 50: Histograma e curva de ajustamento Distribuição Logística 2ª vida, 3ª utilização

Formuladas as hipóteses do teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov:

H_0 : A população segue uma distribuição Logística de parâmetros $\sigma=0.02053$ e $\mu=0.5291$

H_1 : A população não segue uma distribuição Logística de parâmetros $\sigma=0.02053$ e $\mu=0.5291$

O teste K-S devolveu o valor crítico 0.14928, o que nos permite concluir ao nível de significância de 0.05 que o ajuste é adequado.

G – Vida 3, Utilização 1

estatística	valor
amostra	106
amplitude	0.1816
média	0.52873
variância	0.00127
Desvio padrão	0.03565
Coef. variação	0.06743
simetria	-0.8578
curtose	0.77987
Erro padrão	0.00346

Tabela 13: Estatísticas descritivas dos rendimentos de DOT.T da 3ª vida, 1ª utilização

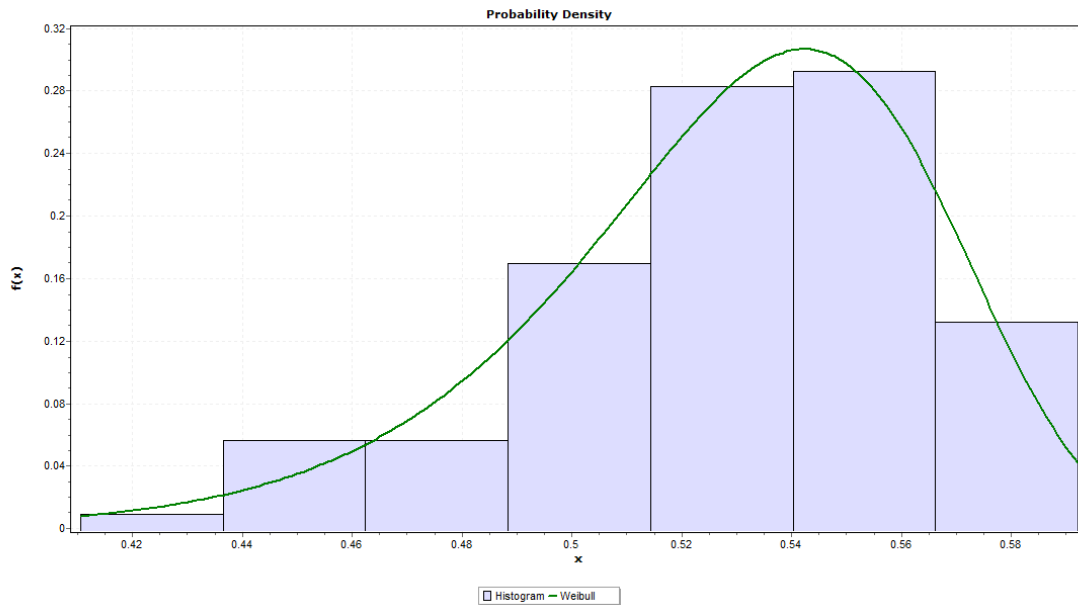


Gráfico 51: Histograma e curva de ajustamento Distribuição de Weibull 3ª vida, 1ª utilização

Foram formuladas as hipóteses do teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov:

H_0 : A população segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=17.458$ e $\beta=0.5441$.

H_1 : A população não segue uma distribuição de Weibull de parâmetros $\alpha=17.458$ e $\beta=0.5441$.

O teste K-S devolveu um valor crítico de 0.13209, o que permite, ao nível de significância de 0.05, não rejeitar a hipótese nula.

ANEXO 5 - Quantidade de DOT.T vs. Vidas, Partes A e B desde 2007 até 2012

Neste anexo apresenta-se um conjunto de histogramas que pretendem representar as produtividades de DOT.T das partes A e B da amostra inicial, que continha catalisadores utilizados antes da mudança de solvente.

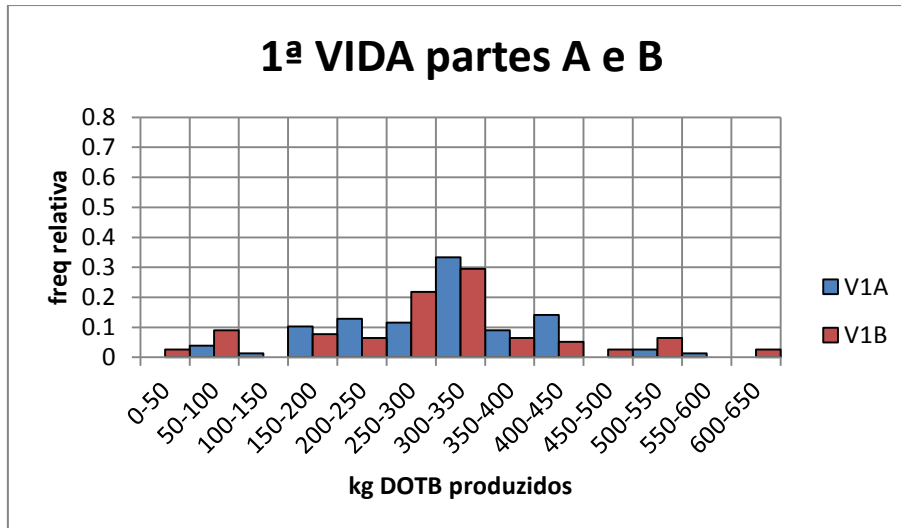


Gráfico 52: Produtividade em kg de DOT.T 1ª vida, partes A e B

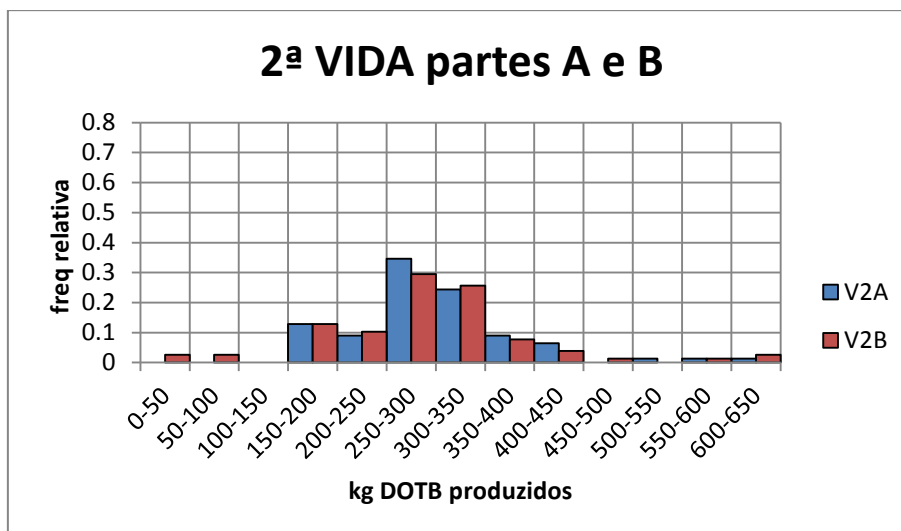


Gráfico 53: Produtividade em kg de DOT.T 2ª vida, partes A e B

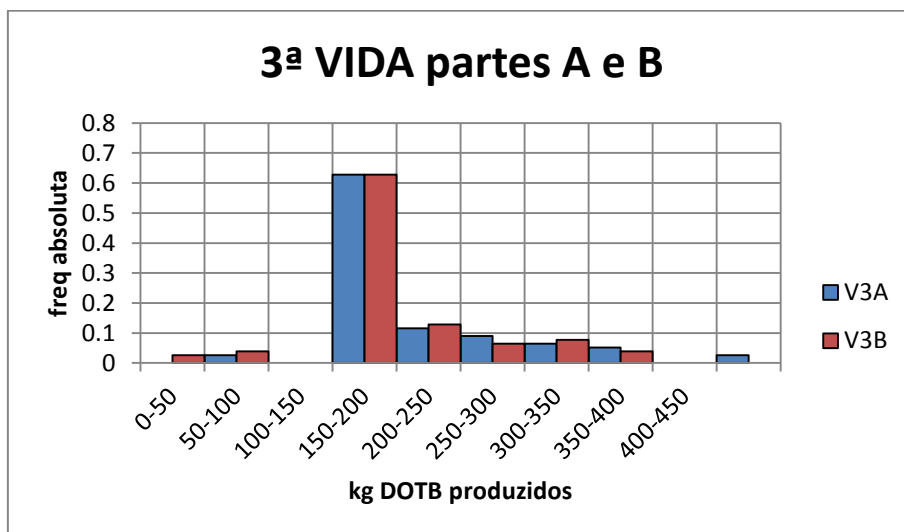


Gráfico 54: Produtividade em kg de DOT.T 3ª vida, partes A e B

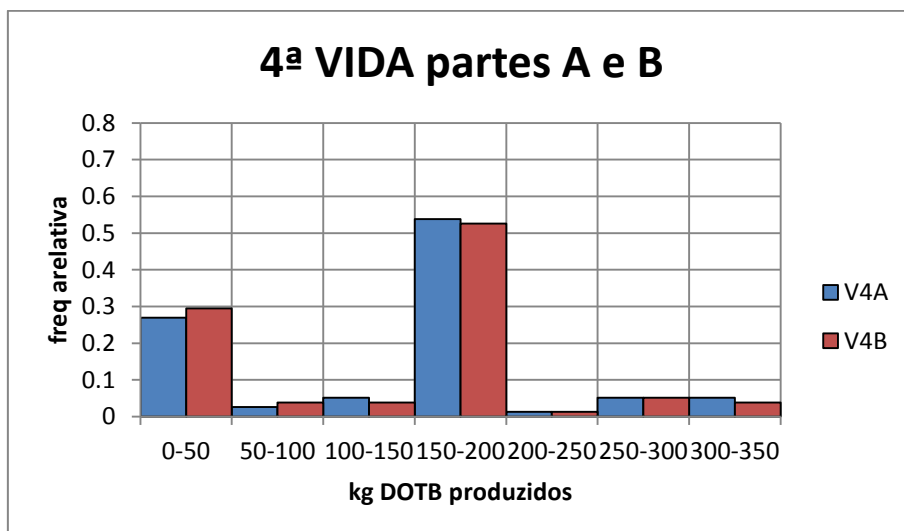


Gráfico 55: Produtividade em kg de DOT.T 4ª vida, partes A e B

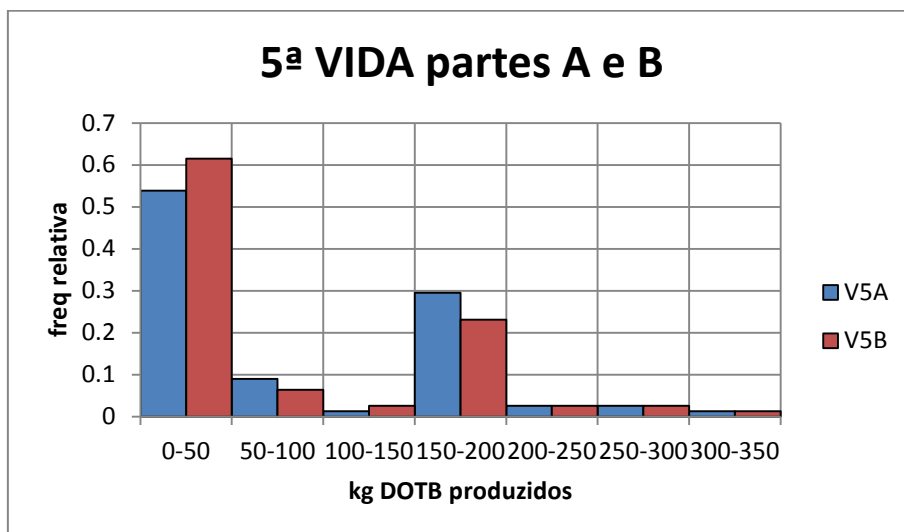


Gráfico 56: Produtividade em kg de DOT.T 5ª vida, partes A e B

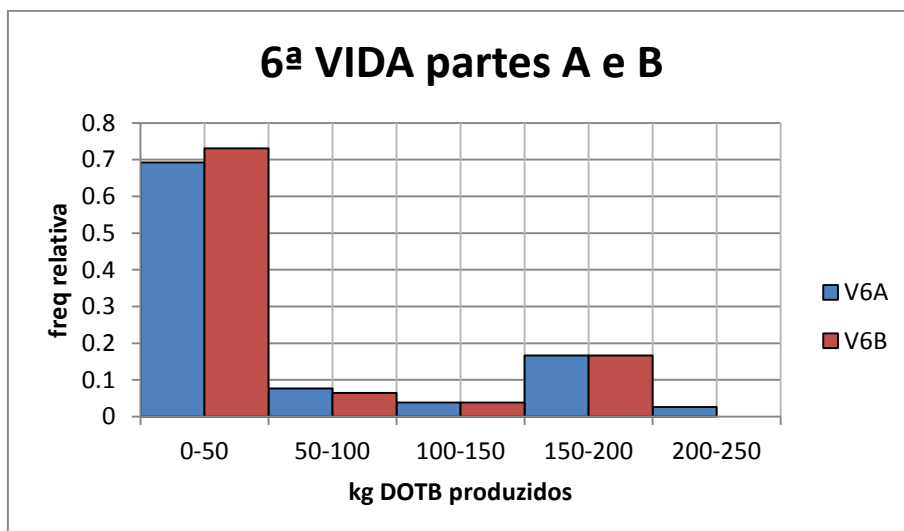


Gráfico 57: Produtividade em kg de DOT.T 6ª vida, partes A e B

ANEXO 6 – Utilizações com o decorrer das vidas

Para responder à pergunta de investigação

P4.Será que a produção de DOT.T difere significativamente com o decorrer das vidas?

foi realizada uma análise gráfica e um conjunto de gráficos para a evolução das produtividades de DOT.T.(kg) com o decorrer da cada vida. Neste anexo apresenta-se a análise gráfica da 2ª e 3ª vida, dado que estudo idêntico havia sido realizado na seção 3.

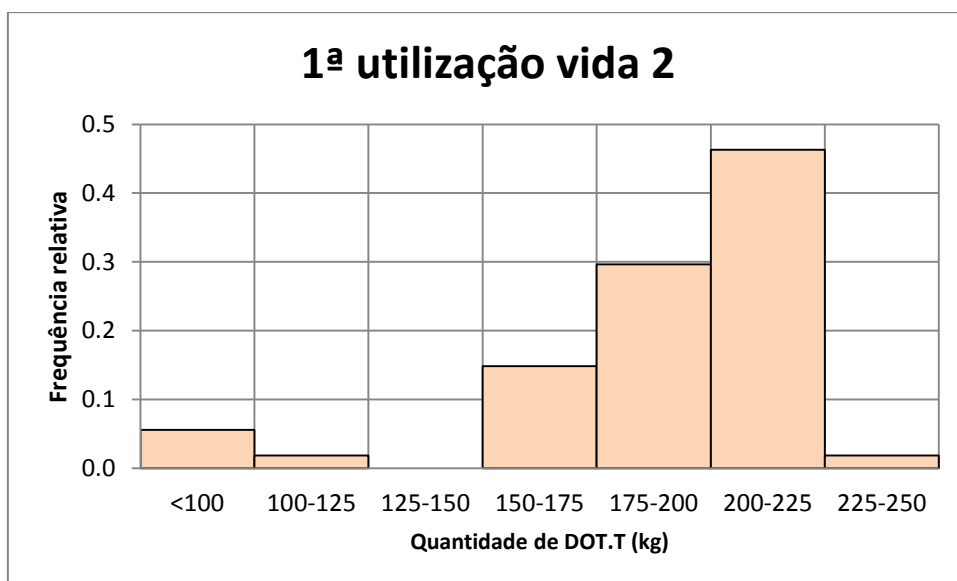


Gráfico 58 - Frequência absoluta de catalisadores na 1ª utilização da vida 2

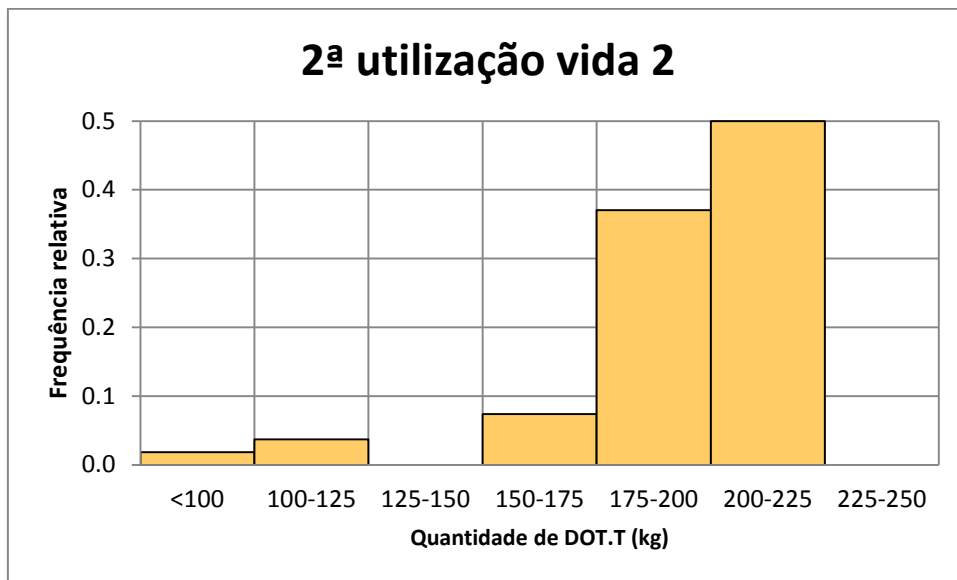


Gráfico 59 - Frequência absoluta de catalisadores na 2ª utilização da vida 2

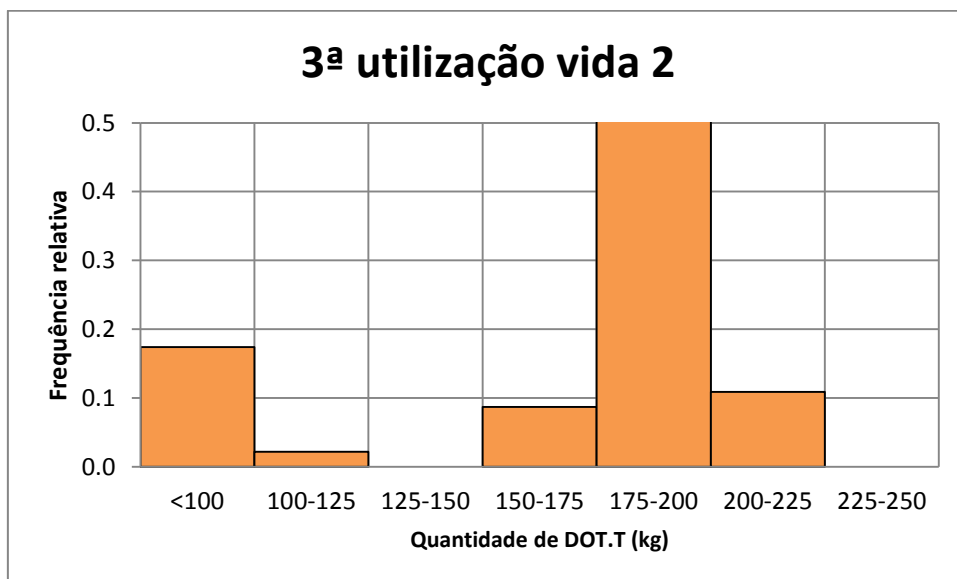


Gráfico 60: Frequência absoluta de catalisadores na 3ª utilização da vida 2

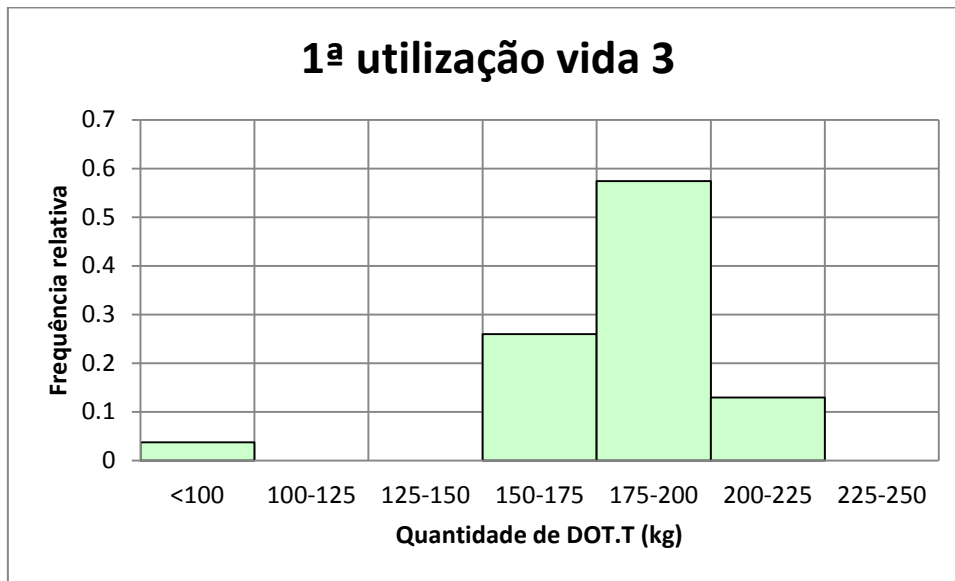


Gráfico 61: Frequência absoluta de catalisadores na 1ª utilização da vida 3

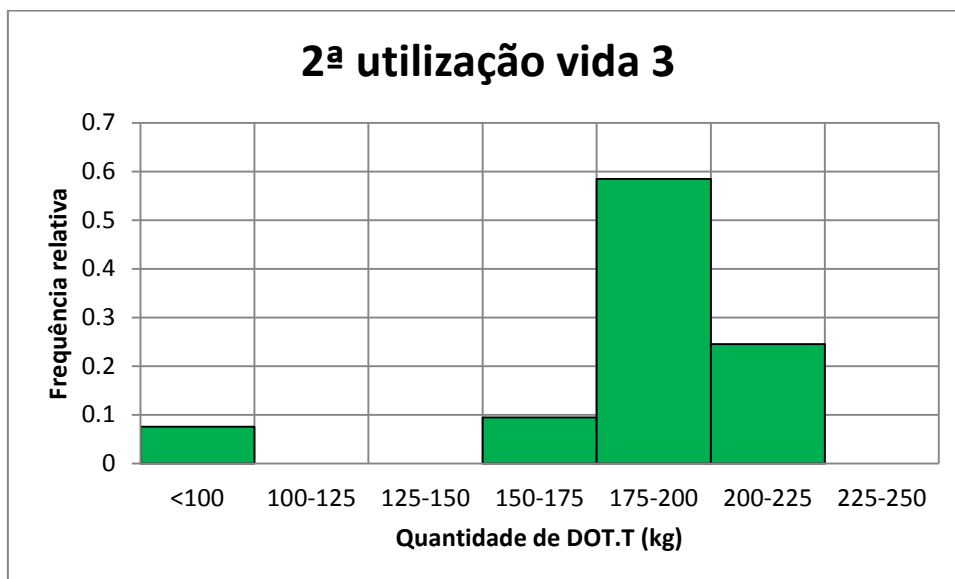


Gráfico 62: Frequência absoluta de catalisadores na 2ª utilização da vida 3

ANEXO 7 – Código VBA

```

Function v1u1()
'gera rendimento da vida 1 utilização 1 distribuição de Weibull parâmetros alfa=10.067 e beta=0.57909
With Application.WorksheetFunction
v1u1 = 0.57909 * .Power(-Log(Rnd), 1 / 10.067)
End With
End Function
Function v1u2()
'gera rendimento da vida 1 utilização 2 distribuição de Weibull parâmetros alfa=16.855 e beta=0.60243
With Application.WorksheetFunction
v1u2 = 0.60243 * .Power(-Log(Rnd), 1 / 16.855)
End With
End Function
Function v1u3()
'gera rendimento da vida 1 utilização 3 distribuição de Weibull parâmetros alfa=14.92 e beta=0.59354
With Application.WorksheetFunction
v1u3 = 0.59354 * .Power(-Log(Rnd), 1 / 14.92)
End With
End Function
Function v2u1()
'gera rendimento da vida 2 utilização 1 distribuição Gumbel parâmetros sigma=0.05145 e miu=0.54778
With Application.WorksheetFunction
Z = -Log(-Log(Rnd))
v2u1 = 0.54778 + 0.05145 * Z
End With
End Function
Function v2u2()
'gera rendimento da vida 2 utilização 2 distribuição de Weibull parâmetros alfa=15.041 e beta=0.57493
With Application.WorksheetFunction
v2u2 = 0.57493 * .Power (-Log(Rnd), 1 / 15.041)
End With
End Function
Function v2u3()
'gera rendimento da vida 2 utilização 3 distribuição Logística de parâmetros sigma=0.02053 e
miu=0.5291
  With Application.WorksheetFunction
    u = Rnd()
    v2u3 = 0.5291 - 0.02053 * Log(u ^ (-1) - 1)
  End With
End Function
Function v3u1()
'gera rendimento da vida 3 utilização 1 distribuição de Weibull parâmetros alfa=17.458 e beta=0.5441
With Application.WorksheetFunction
v3u1 = 0.5441 * .Power(-Log(Rnd), 1 / 17.458)
End With
End Function

```

Figura A7.1 - Código VBA geração de distribuições

```
Sub vidautil1()  
'gera 50 valores da instância 1 vida com 1 utilização cenário 1  
With Application.WorksheetFunction  
Dim valores1(50) As Single  
Range("i2").Select  
' custos de 3 vezes (matérias primas (40000) + preparação, transporte, tratamento, refinação (150000))  
For k = 1 To 50  
valores1(k) = 3 * 165 * (v1u1() + v1u2()) * 180 * 0.65 * 650 - 165 * 3 * 40000 - 164 * 150000  
Next k  
'projeta as estatísticas descritivas do cenário 1  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores1)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("j2").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores1)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("k2").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores1)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("l2").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores1)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência  
Range("r1").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"  
ActiveCell.Offset(0, 1).Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 1"  
' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 10 classes e respetiva frequência; 18 é o número da  
coluna onde escreve as classes  
Call Hist(10, valores1, 18)  
End With  
End Sub
```

Figura A7.2 - código VBA geração do cenário 1

```
Sub vidautil2()  
'gera 50 valores da instância 1 vida com 3 utilizações cenário 2  
With Application.WorksheetFunction  
Dim valores2(50) As Single  
Range("i3").Select  
' custos de 40000*3 com matérias primas 150000 com transporte, refinação, preparação  
For k = 1 To 50  
valores2(k) = 3 * 110 * (v1u1() + v1u2() + v1u3()) * 180 * 0.65 * 650 - 110 * 3 * 40000 - 109 * 150000  
Next k  
'projeta as estatísticas descritivas do cenário 2  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores2)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("j3").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores2)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("k3").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores2)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
Range("l3").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores2)  
ActiveCell.Offset(1, 0).Select  
' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência  
Range("t1").Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"  
ActiveCell.Offset(0, 1).Select  
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 2"  
' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 10 classes e respectiva frequência; 20 é o número da  
coluna onde escreve as classes  
Call Hist(10, valores2, 20)  
End With  
End Sub
```

Figura A7..3 - Código VBA geração cenário 2

```

Sub vidautil3()
'gera 50 valores da instância 2 vidas com 3 utilizações cenário 3
With Application.WorksheetFunction
Dim valores3(50) As Single
Range("i4").Select
For k = 1 To 50
'custos de matérias primas, transporte, preparação, reativação
valores3(k) = 3 * 55 * (v1u1() + v1u2() + v1u3() + v2u1() + v2u2() + v2u3()) * 180 * 0.65 * 650 - 55 * 3 *
40000 - 54 * 157500
Next k
'projeta as estatísticas descritivas do cenário 3
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores3)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("j4").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores3)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("k4").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores3)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("l4").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores3)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência
Range("v1").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"
ActiveCell.Offset(0, 1).Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 3"
' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 10 classes e respetiva frequência; 22 é o número da
coluna onde escreve as classes
Call Hist(10, valores3, 22)
End With
End Sub

```

Figura A7.4 - Código VBA geração cenário 3

```

Sub vidautil4()
'gera 50 valores da instância 2 vidas, a 1ª com 3 utilizações e a 2ª com 2 utilização cenário 4
With Application.WorksheetFunction
Dim valores4(50) As Single
Range("i5").Select
' custos de 40000 com matérias primas , 150000 transporte, preparação, regeneração, 2500 reativação
For k = 1 To 50
valores4(k) = 3 * 66 * (v1u1() + v1u2() + v1u3() + v2u1() + v2u2()) * 180 * 0.65 * 650 - 66 * 3 * 40000 - 65
* 152500
Next k
"projeta as estatísticas descritivas do cenário 4
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores4)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("j5").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores4)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("k5").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores4)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("l5").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores4)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select

' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência
Range("x1").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"
ActiveCell.Offset(0, 1).Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 4"

' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 10 classes e respetiva frequência; 24 é o número da
coluna onde escreve as classes
Call Hist(10, valores4, 24)
End With
End Sub

```

Figura A7.5 - código VBA geração cenário 4

```

Sub vidautil5()
'gera 50 valores da instância 3 vidas,a 1ª e a 2ª com 2 utilizações e a 3ª com 1 utilizações cenário 5
With Application.WorksheetFunction
Dim valores5(50) As Single
Range("i6").Select
' custos de 200000 com matérias primas e 2500 (1 reativação)
For k = 1 To 50
valores5(k) = 3 * 66 * (v1u1() + v1u2() + v2u1() + v2u2() + v3u1()) * 180 * 0.65 * 650 - 66 * 3 * 40000 - 65
* 155000
Next k
'projeta as estatísticas descritivas do cenário 5
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores5)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("j6").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores5)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("k6").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores5)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("l6").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores5)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência
Range("z1").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"
ActiveCell.Offset(0, 1).Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 5"
' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 20 classes e respectiva frequência; 26 é o número da
coluna onde escreve as classes
Call Hist(10, valores5, 26)
End With
End Sub

```

Figura A7.6 - código VBA geração cenário 5

```

Sub vidautil6()
'gera 50 valores da instância 3 vidas, a 1ª com 3 utilizações e a 2ª com 2 utilizações e a 3ª com 1
utilização cenário 6
With Application.WorksheetFunction
Dim valores6(50) As Single
Range("i7").Select
For k = 1 To 50
valores6(k) = 3 * 55 * (v1u1() + v1u2() + v1u3() + v2u1() + v2u2() + v3u1()) * 180 * 0.65 * 650 - 55 * 3 *
40000 - 54 * 155000
Next k
'projeta as estatísticas descritivas do cenário 6
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Average(valores6)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("j7").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .StDev(valores6)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("k7").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = 3 + .Kurt(valores6)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
Range("l7").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = .Skew(valores6)
ActiveCell.Offset(1, 0).Select
' Escreve o Cabeçalho Classes/Frequência
Range("ab1").Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Classe"
ActiveCell.Offset(0, 1).Select
ActiveCell.FormulaR1C1 = "Cenário 6"
' Chama Sub-rotina que divide as 50 simulações em 10 classes e respectiva frequência; 28 é o número da
coluna onde escreve as classes
Call Hist(10, valores6, 28)
End With
End Sub

```

Figura A7.7 - código VBA geração cenário 6

```
' Recebe vetor com 50 valores e o número de classes para os dividir
' Escreve nas colunas cl e cl+1 as classes e as respectivas frequências
Sub Hist(M As Long, arr() As Single, cl As Integer)

    Dim i As Long, j As Long
    Dim Length As Single
    ReDim breaks(M) As Single
    ReDim freq(M) As Single

    Call Sort(50, arr)

    For i = 1 To M
        freq(i) = 0
    Next i

    Length = (arr(UBound(arr)) - arr(1)) / M

    For i = 1 To M
        breaks(i) = arr(1) + Length * i
    Next i

    For i = 1 To UBound(arr)
        If (arr(i) <= breaks(1)) Then freq(1) = freq(1) + 1
        If (arr(i) >= breaks(M - 1)) Then freq(M) = freq(M) + 1
        For j = 2 To M - 1
            If (arr(i) > breaks(j - 1) And arr(i) <= breaks(j)) Then freq(j) = freq(j) + 1
        Next j
    Next i

    For i = 1 To M
        Cells(1 + i, cl + 1) = freq(i)
    ' Calcula os limites inferior e superior de cada classe
        cl_low = breaks(i) - Length
        cl_hi = breaks(i)
    ' Escreve as classes
        Cells(1 + i, cl) = Format(cl_low/1000, "##,##0") & " a " & Format(cl_hi/1000, "##,##0")
    Next i

End Sub
```

Figura A7.8 - código VBA construção histograma

```
*****  
!*          Ordena o Vector-coluna          *  
*****  
  
Sub Sort(n As Variant, arr() As Single)  
  
    Dim Temp As Double  
    Dim i As Long  
    Dim j As Long  
  
    For j = 2 To n  
        Temp = arr(j)  
        For i = j - 1 To 1 Step -1  
            If (arr(i) <= Temp) Then GoTo 10  
            arr(i + 1) = arr(i)  
        Next i  
        i = 0  
10    arr(i + 1) = Temp  
    Next j  
  
End Sub
```

Figura A7.9 - código VBA ordenação dos valores dos histogramas

```

Sub macro2()
' macro2 Macro
  Range("T2:U11").Select
  ActiveSheet.Shapes.AddChart.Select
  ActiveChart.ChartType = xlColumnClustered
  ActiveChart.SetSourceData Source:=Range("simulador!$T$2:$U$11")
  ActiveChart.ApplyLayout (8)
  ActiveChart.SeriesCollection(1).Select
  With Selection.Format.Line
    .Visible = msoTrue
    .ForeColor.ObjectThemeColor = msoThemeColorText1
    .ForeColor.TintAndShade = 0
    .ForeColor.Brightness = 0
  End With
  ActiveChart.ChartTitle.Select
  ActiveChart.ChartTitle.Text = " Cenário 2"
  Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters.Text = " Cenário 2"
  With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 10).ParagraphFormat
    .TextDirection = msoTextDirectionLeftToRight
    .Alignment = msoAlignCenter
  End With
  With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 10).Font
    .BaselineOffset = 0
    .Bold = msoTrue
    .NameComplexScript = "+mn-cs"
    .NameFarEast = "+mn-ea"
    .Fill.Visible = msoTrue
    .Fill.ForeColor.RGB = RGB(0, 0, 0)
    .Fill.Transparency = 0
    .Fill.Solid
    .Size = 18
    .Italic = msoFalse
    .Kerning = 12
    .Name = "+mn-It"
    .UnderlineStyle = msoNoUnderline
    .Strike = msoNoStrike
  End With
  ActiveChart.Axes(xlValue).AxisTitle.Select
  ActiveChart.Axes(xlValue, xlPrimary).AxisTitle.Text = "Frequência"
  Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters.Text = "Frequência"
  With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 10).ParagraphFormat
    .TextDirection = msoTextDirectionLeftToRight
    .Alignment = msoAlignCenter
  End With
  With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 10).Font
    .BaselineOffset = 0
    .Bold = msoTrue
    .NameComplexScript = "+mn-cs"
    .NameFarEast = "+mn-ea"
  End With

```

Figura A7.10 - código VBA construção de um histograma

```
.Fill.Visible = msoTrue
.Fill.ForeColor.RGB = RGB(0, 0, 0)
.Fill.Transparency = 0
.Fill.Solid
.Size = 10
.Italic = msoFalse
.Kerning = 12
.Name = "+mn-It"
.UnderlineStyle = msoNoUnderline
.Strike = msoNoStrike
End With
ActiveChart.Axes(xlCategory).AxisTitle.Select
ActiveChart.Axes(xlCategory, xlPrimary).AxisTitle.Text = "Lucro Anual (x1000)(€)"
Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters.Text = "Lucro Anual (x1000)(€)"
With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 15).ParagraphFormat
    .TextDirection = msoTextDirectionLeftToRight
    .Alignment = msoAlignCenter
End With
With Selection.Format.TextFrame2.TextRange.Characters(1, 15).Font
    .BaselineOffset = 0
    .Bold = msoTrue
    .NameComplexScript = "+mn-cs"
    .NameFarEast = "+mn-ea"
    .Fill.Visible = msoTrue
    .Fill.ForeColor.RGB = RGB(0, 0, 0)
    .Fill.Transparency = 0
    .Fill.Solid
    .Size = 10
    .Italic = msoFalse
    .Kerning = 12
    .Name = "+mn-It"
    .UnderlineStyle = msoNoUnderline
    .Strike = msoNoStrike
End With
ActiveChart.SeriesCollection(1).Select
With Selection.Format.Fill
    .Visible = msoTrue
    .ForeColor.ObjectThemeColor = msoThemeColorAccent1
    .ForeColor.TintAndShade = 0
    .ForeColor.Brightness = 0
    .Solid
End With
With Selection.Format.Fill
    .Visible = msoTrue
    .ForeColor.RGB = RGB(146, 208, 80)
    .Transparency = 0
    .Solid
End With
End Sub
```

Figura A7.11: continuação do código de construção de um histograma

ANEXO 8 – Testes K-S ajustamento

Foram formuladas as seguintes hipóteses:

Vida 1 – Utilização 1

$$H_{01} : X \sim Weib(10.067, 0.57909)$$

$$H_{11} : X \not\sim Weib(10.067, 0.57909)$$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v1u1
D = 0.7733, p-value = 2.398e-14
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.1 - output do R teste K-S V1U1

Vida 1 – Utilização 2

$$H_{02} : X \sim Weib(16.855, 0.60243)$$

$$H_{12} : X \not\sim Weib(16.855, 0.60243)$$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v1u2
D = 0.8686, p-value = 7.661e-15
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.2 - Output do R teste K-S V1U2

Vida 1 – Utilização 3

$$H_{03} : X \sim Weib(14.92, 0.59354)$$

$$H_{13} : X \not\sim Weib(14.92, 0.59354)$$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v1u3
D = 0.8598, p-value = 5.547e-12
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.3 - Output do R teste K-S V1U3

Vida 2 – Utilização 1

$H_{04} : X \sim Gumbel(0.05145, 0.54778)$

$H_{14} : X \not\sim Gumbel(0.05145, 0.54778)$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v2u1
D = 0.2943, p-value = 0.06254
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.4 - Output do R teste K-S V2U1

Vida 2 – Utilização 2

$H_{05} : X \sim Weib(15.041, 0.57493)$

$H_{15} : X \not\sim Weib(15.041, 0.57493)$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v2u2
D = 0.851, p-value = 5.256e-13
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.5 - Output do R teste K-S V2U2

$H_{06} : X \sim \text{Logist}(0.02053, 0.5291)$

$H_{16} : X \not\sim \text{Logist}(0.02053, 0.5291)$

O output do R foi o seguinte:

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v2u3
D = 0.2392, p-value = 0.2727
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.6 - Output do R teste K-S V2U3

Vida 3 – Utilização 1

$H_{07} : X \sim \text{Weib}(17.458, 0.5441)$

$H_{17} : X \not\sim \text{Weib}(17.458, 0.5441)$

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test
data: v3u1
D = 0.2943, p-value = 0.06254
alternative hypothesis: two-sided
```

Figura A8.7 - Output do R teste K-S V3U1