

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4



DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4



Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^ª Dr^ª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof^ª Dr^ª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Dr^ª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^ª Dr^ª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Dr^ª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^ª Dr^ª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Dr^ª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^ª Dr^ª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfnas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof^ª Dr^ª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^ª Dr^ª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof^ª Dr^ª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof^ª Dr^ª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Aleksandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^ª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Farmácia na atenção e assistência à saúde 4 /
 Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta
 Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-899-1

DOI 10.22533/at.ed.991212203

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro
 (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas. O volume abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, farmácia clínica, produtos naturais, práticas integrativas e complementares e áreas correlatas. Estudos com este perfil podem nortear novos estudos e pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

PLANTAS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: O USO DOS FITOTERÁPICOS KAVA KAVA, PASSIFLORA E VALERIANA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Ana Carolina Baptista Araujo
Dyhego Henrique Ferreira dos Santos
Maria Fabiana Fernandes
Antônio Ricardo Gonçalves da Silva
Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.9912122031

CAPÍTULO 2..... 8

POTENCIAL DE USO DA *Averrhoa carambola* L. PARA DIABETES

Arno Rieder
Thais de Miranda Leal
Tatiane Gomes de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.9912122032

CAPÍTULO 3..... 21

AÇÃO ANTIOXIDANTE DO SUCO DE UVA INTEGRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Glauciene Guimarães Rosa
Mariana Gomes Pinheiro França
Fábio Augusto Souza Azevedo
Fábio Silvestre Ataide
Thiago Levi Silva Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122033

CAPÍTULO 4..... 33

ANÁLISE FITOQUÍMICA E DOSEAMENTO DE FLAVONOIDES E FENÓIS TOTAIS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE *Baccharis crispa* Spreng

Raquel Rodrigues Lopes
Rafael Pintos Gonçalves
Lucas Ollé da Silva
Patrícia Albano Mariño
Ana Paula Simões Menezes
Rafael Oliveira dos Reis
Graciela Maldaner

DOI 10.22533/at.ed.9912122034

CAPÍTULO 5..... 43

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Cristiano Ferreira dos Santos
Dantielle de Andrade Marques
Fábio João Benitez
Isabel Fernandes de Souza

Sheila Caroline Vendrame Maikot

DOI 10.22533/at.ed.9912122035

CAPÍTULO 6..... 49

TANINOS COMO FATORES ANTINUTRICIONAIS EM ALIMENTOS

Helio Rodrigues de Souza Júnior
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi
Axell Donelli Leopoldino Lima
Larissa Leite Barboza
Maiane Silva de Souza
Laércia Cardoso Guimarães Axhcar
Eleuza Rodrigues Machado
Nádia Carolina da Rocha Neves
Alexandra Barbosa da Silva
Priscilla Mota da Costa
Herdson Renney de Sousa
Lustallone Bento de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122036

CAPÍTULO 7..... 61

UTILIZAÇÃO DA HOMEOPATIA NO SUS E SEUS ESTIGMAS SOCIOCULTURAIS

João Carlos Espósito Neto da Silva
Julia Fernanda Mendes
Maria Eduarda Castanhola
Ranieri Alawara Souza Santos
Luciene Patrici Papa

DOI 10.22533/at.ed.9912122037

CAPÍTULO 8..... 68

**ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE
Palicourea minutiflora (RUBIACEAE)**

Vagner Marques de Moura
André Marcio Araújo Amorim
Armando Mateus Pomini
Eduardo Cesar Meurer
Silvana Maria de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122038

CAPÍTULO 9..... 86

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*)
IN VITRO CONTRA *Cryptococcus neoformans***

Agripina Muniz Leite Esper
Maykene Soares Torres
Eloísa Elena Cangiani
José de Souza Soares

DOI 10.22533/at.ed.9912122039

CAPÍTULO 10..... 93

O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA

Emerson Lucena da Silva
Felipe Pantoja Mesquita
Ingrid Nayara de Farias Ramos
Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes
Maria Elisabete Amaral de Moraes
Raquel Carvalho Montenegro

DOI 10.22533/at.ed.99121220310

CAPÍTULO 11 110

AYURVEDA NO SUS UMA EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA ATENÇÃO BÁSICA

Paula Melo Martins
Ana Lúcia do Carmo
José Ruguê Ribeiro Júnior
Marcos Freire

DOI 10.22533/at.ed.99121220311

CAPÍTULO 12..... 136

VARIABILIDADE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA E RENDIMENTO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE QUATRO ACESSOS DE *Schinus molle* L

Debora Baptista Pereira
Neide Mara de Menezes Epifanio
Marco André Alves dos Santos
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

DOI 10.22533/at.ed.99121220312

CAPÍTULO 13..... 149

A PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE AS DIFICULDADES DE ACESSO AO ÓLEO DE CANNABIS MEDICINAL E O PROCESSO JUDICIAL PARA SUA AQUISIÇÃO LEGAL

Luana Busanello
Stefani Naiara dos Santos
Gabrielle Racoski Custódio
Isabel Fernandes de Souza
Aline Preve da Silva
Ana Carolina Ruver-Martins

DOI 10.22533/at.ed.99121220313

CAPÍTULO 14..... 159

PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE *syzygium cumini* (L.) SKEELS

Camila Luiz Gomes
Caio Cesar de Andrade Rodrigues Silva
Camila Gomes de Melo
Aline Silva Ferreira
Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Magda Rhayanny Assunção Ferreira

Luiz Alberto Lira Soares
Rosali Maria Ferreira da Silva
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto

DOI 10.22533/at.ed.99121220314

CAPÍTULO 15..... 167

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE SISTEMAS DISPERSOS
CONTENDO ÓLEO DE *Cocos nucifera* L.**

André Bernardo de Vasconcelos Reis
Ewelyn Cintya Felipe dos Santos
Janaina Carla Barbosa Machado
Mágda Rhayanny Assunção Ferreira
Luiz Alberto Lira Soares

DOI 10.22533/at.ed.99121220315

CAPÍTULO 16..... 178

**NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE *Melaleuca alternifolia* COMO ESTRATÉGIA
TERAPÉUTICA PARA INFECÇÕES FÚNGICAS TÓPICAS**

Bárbara Marmor Bachinski
Riciele Moreira de Moraes
Eduardo André Bender
Cheila Denise Ottonelli Stopiglia
Letícia Marques Colomé

DOI 10.22533/at.ed.99121220316

CAPÍTULO 17..... 181

**SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO
BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR**

Paulo Victor Cuesta Calvo
Renan Rodrigues de Oliveira Silva
Wesley Ferreira Santos Porto
Ricardo José Golz Júnior
Mauri Sergio Alves Palma

DOI 10.22533/at.ed.99121220317

CAPÍTULO 18..... 195

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE *Cecropia glaziovii* E ILEX
PARAGUARIENSIS PARA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL**

Andressa Panegalli Hosni
Andressa Leticia Miri
Ana Carolina Dorigoni Bini
Patrícia Pacheco Tyski Suckow
Maria Elvira Ribeiro Cordeiro
Ivo Ilvan Kerppers
Larissa Sakis Bernardi
Paulo Renato de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.99121220318

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO 19..... | 204 |
| AVALIAÇÃO DA AÇÃO ERGOGÊNICA DE <i>Tribulus terrestris</i> | |
| Ellen Larissa de Lima Ribeiro | |
| Ana Paula da Costa | |
| Ana Luiza do Rosário Palma | |
| Simone Aparecida Biazzi de Lapena | |
| DOI 10.22533/at.ed.99121220319 | |
| SOBRE A ORGANIZADORA..... | 219 |
| ÍNDICE REMISSIVO..... | 220 |

SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO) TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR

Data de aceite: 01/03/2021

Data de submissão: 17/12/2020.

Paulo Victor Cuesta Calvo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade de São Paulo
São Paulo – SP

<https://orcid.org/0000-0002-7774-7765> / <http://lattes.cnpq.br/8833120625545987>

Renan Rodrigues de Oliveira Silva

Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade de São Paulo
São Paulo – SP

<https://orcid.org/0000-0003-1480-0714> / <http://lattes.cnpq.br/4595465431340230>

Wesley Ferreira Santos Porto

Faculdades Oswaldo Cruz
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/3735223287298537>

Ricardo José Golz Júnior

Faculdades Oswaldo Cruz
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/7620330538242458>

Mauri Sergio Alves Palma

Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade de São Paulo
São Paulo – SP

<https://orcid.org/0000-0002-2805-4532> / <http://lattes.cnpq.br/0590069862205624>

RESUMO: A química em fluxo através da Tecnologia de Microrreatores (TMR) promove um

processo de produção seguro e mais eficiente de fármacos e seus intermediários do que o processo usual em batelada. Esta tecnologia foi utilizada na síntese da (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)thiazolidina-2,4-diona um dos intermediários da Rosiglitazona, fármaco utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Na melhor condição operacional no microrreator, foi obtido o rendimento de 92,7% a 120 °C. Um estudo cinético mostrou que a reação é de 2ª ordem e pela primeira vez foram determinados parâmetros termodinâmicos ΔG , ΔH e ΔS no estado de transição para esta reação pelo modelo de Eyring.

PALAVRAS - CHAVE: Microrreatores, Síntese Orgânica, Transposição de Processos, Glitazonas, Diabetes *mellitus*

SYNTHESIS OF (Z)-5-(4-FLUORBENZYLIDENE)THIAZOLIDINE-2,4-DIONE IN BATCH PROCESS AND CAPILLARY MICRO REACTOR

ABSTRACT: Flow chemistry through Micro Reactor Technology (MRT) promotes a safe and more efficient production process for drugs and their intermediates than the usual batch process. This technology was used in the synthesis of (Z)-5-(4-fluorbenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, one of Rosiglitazone intermediates, a drug used in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. In the best operational condition in micro reactor, the yield of 92.7% at 120 °C was obtained. A kinetic study showed that the reaction is 2nd order and for the first time the thermodynamic parameters ΔG , ΔH and ΔS were determined in the transition state for this reaction by the Eyring model.

KEYWORDS: Micro Reactors, Organic Synthesis, Process Transposition, Glitazones, *Diabetes mellitus*.

1 | INTRODUÇÃO

A química verde é um assunto muito discutido nos dias atuais e é fundamentada por três pilares: (1) meio ambiente, (2) saúde e (3) segurança. Essa ideia implica na redução da geração de efluentes e na busca por maior eficiência no uso de recursos materiais e energéticos, evitando desperdícios (IVANKOVIĆ, 2017) materials, reactions and processes that are safer for human health and the environment. The processes of the Green Chemistry that have been developed to date include almost all areas of chemistry, including organic, inorganic, biochemistry, polymer, toxicology, environmental, physical, technological, etc. Through the several prevailing trends of the green program such as catalysis, biocatalysis and the use of alternative: renewable feedstock (biomass. Se for reduzida a quantidade de material necessário para a síntese de produtos e os solventes utilizados na reação, as possibilidades de tornar o processo mais sustentável e menos agressivo ao meio ambiente são grandes. A aplicação de microrreatores diminui a geração de resíduos, devido aos maiores rendimentos de produto e aumenta a segurança do processo, devido ao pequeno volume do meio reacional, diminuindo o risco de serem causados acidentes industriais de grande magnitude (SANTANA et al., 2016; YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013).

A Tecnologia de Microrreatores (TMR) apresenta inúmeras aplicações na indústria. Em comparação com o processo em batelada, os microrreatores têm a vantagem de apresentar maiores taxas de transferência de massa e de calor, devido à alta razão de área por volume e pequenos tempos médios de residência (VIEIRA et al., 2020). O processo em batelada apresenta gradientes de temperatura significativo e, usualmente, promove baixa seletividade da reação, características que são eliminadas com o uso de microrreatores. Outra vantagem da TMR é a automatização do processo e a sua monitoração para poder obter produtos de maior qualidade (MACHADO et al., 2014). A TMR atualmente não é aplicada na indústria químico-farmacêutica nacional, porém são inegáveis as vantagens e benefícios que possui. Os microrreatores de fluxo contínuo apresentam características que podem trazer grandes melhorias de processos, principalmente para as indústrias químico-farmacêuticas, pois utilizam menor inventário de reagentes, entretanto é possível atingir a mesma produção com o arranjo de vários microrreatores em paralelo (numbering-up) (CALVO et al., 2020). Outro fator importante a ser considerado é o fato de os estudos em bancada serem realizados com maior rapidez e precisão do que nos reatores batelada (WILES; WATTS, 2010).

A Diabetes é uma das maiores preocupações na área da saúde e muitos fatores levam esta doença a ter caráter epidêmico, tais como estilo de vida sedentário e aumento do consumo de alimentos industrializados, que é responsável por uma alimentação

inadequada (DARWISH et al., 2016; MAJI; SAMANTA, 2017). A diabetes mellitus do tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo excesso de glicose no sangue devido à falta de secreção de insulina e também o aumento da resistência à insulina no corpo, causando altos níveis de glicose no sangue. A falta de insulina causa falhas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (AKHTAR et al., 2015; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; ROY et al., 2013). As complicações em longo prazo da diabetes mellitus incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (RICHTER et al., 2007). A Rosiglitazona é um dos agentes antiglicêmicos da classe das tiazolidinonas utilizada no combate da diabetes mellitus tipo 2, que funciona como sensibilizador da insulina em seres humanos. Ligando-se ao receptor PPAR γ em células de gorduras, a Rosiglitazona promove um controle glicêmico mais eficiente por tornar as células mais sensíveis à insulina, isso significa que com sua administração o corpo faz melhor uso da insulina que produz (CALVO et al., 2020). Devido a importância desta classe de fármacos, neste trabalho foi sintetizada a (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona, um intermediário da Rosiglitazona, em processo batelada e microrreator capilar.

2 | PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Para a síntese da (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada, foi determinada a concentração mais adequada de pirrolidina e foram testadas 5 concentrações (0,017 (0,25 eq.), 0,033 (0,50 eq.), 0,050 (0,75 eq.), 0,067 (1,0 eq.) e 0,083 M (1,25 eq.)). Outro estudo realizado foi a determinação do solvente mais adequado para a reação e foram testados 4 solventes: metanol, etanol n-propanol e n-butanol. Uma vez realizados os ensaios no processo batelada, foi feita a transposição para o processo em fluxo nos microrreatores. Para os ensaios em fluxo, foi testado o solvente que apresentou os melhores resultados no processo em batelada, nas temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C. Quanto à pirrolidina, foram reproduzidas as mesmas concentrações utilizadas em batelada.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Síntese em Processo Batelada

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (Figura 1) foi adaptado segundo De Oliveira Silva et al. (2019), Jawale, Pratap e Mane (2012) e Pinheiro et al. (2018) an antidiabetic drug. This multistep route requires 4-fluoro benzaldehyde (4 e consiste na reação do 4-fluorbenzaldeído (**1**) com a Tiazolidina-2,4-diona (**2**), conhecida como reação de *Knoevenagel*(DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018).

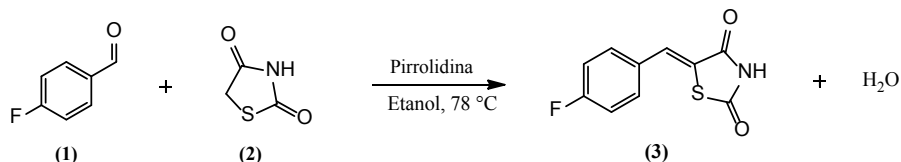


Figura 1 - Esquema de síntese do intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **(3)**.

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 125 mL, conectado a um condensador, sobre uma chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha), colocou-se 60 mL de etanol anidro, **(1)** (4 mmol; 1 eq.) e **(2)** (4 mmol; 1 eq.). Após a solução entrar em ebulição, foi adicionada a pirrolidina. A reação ficou sob refluxo durante 120 min, sendo realizadas amostragens para análise quantitativa nos instantes 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 80 e 120 min. Após o final do ensaio, o meio reacional foi neutralizado com ácido acético glacial e a purificação foi realizada através de recristalização em etanol.

3.2 Síntese em Fluxo Contínuo no Microrreator Capilar

O setup para as reações em fluxo contínuo consistiu em um microrreator de vidro de borossilicato com volume de 1,0 mL, modelo Asia 2100146 (Syrris, Royston, UK) sendo alimentado continuamente por uma bomba de dois canais do tipo seringa e pistão (1,0 e 0.5 mL), e equipado a um aquecedor automático para controle de temperatura e um regulador de pressão. Inicialmente foram preparadas duas soluções, a solução 1, contendo **(2)** (4 mmol; 1 eq.), pirrolidina e 30 mL de etanol anidro e a solução 2, contendo **(1)** (4 mmol; 1 eq.) e 30 mL de etanol anidro. Em seguida, o meio reacional foi bombeado separadamente para o microrreator de 1,0 mL. Para este estudo foram testados os tempos médios de residência, (τ), de 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. Para as reações em fluxo no microrreator foi aplicado o mesmo processo de purificação descrito acima.

3.3 Métodos Analíticos e Tratamento de Dados

A quantificação do reagente e produto foi determinado por HPLC-UV (*High Performance Liquid Chromatography*) e a caracterização do produto foi realizada com UHPLC-MS (*Ultra-High Performance Liquid Chromatography*). Para o tratamento de dados foi calculada a conversão do reagente limitante **(2)** e rendimento do produto **(3)** (HILL; ROOT, 2014), produção e produtividade média no microrreator, número de microrreatores equivalentes, taxa de intensificação, cinética e parâmetros termodinâmicos (ΔG , ΔH e ΔS) do estado de transição da reação (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018).

O cromatograma de caracterização do produto intermediário e as equações utilizadas no tratamento de dados estão apresentadas no Material Suplementar.

4 | RESULTADOS

Neste item, foi adotada a nomenclatura 2R1 para se referir ao produto intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

4.1 Síntese da (Z)-5-(4-Fluorbenzilideno)Tiazolidina-2,4-Diona em Processo Batelada

4.1.1 Estudo da concentração de pirrolidina

Seguindo o planejamento experimental apresentado no item 2, no processo batelada foram testadas 5 concentrações de pirrolidina (0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M) nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol, nas respectivas temperaturas normais de ebulição (*T_{eb}*) de 65, 78, 98 e 118 °C. A Tabela 1 destaca os principais resultados de rendimento e tempo de reação na síntese de 2R1 para as concentrações de pirrolidina testadas.

| Solvente | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| <i>C_{pirrolidina}</i> | Metanol (65 °C) | | Etanol (78 °C) | | n-Propanol (98 °C) | | n-Butanol (118 °C) | |
| | <i>Y_p</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Y_p</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Y_p</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Y_p</i> (%) | <i>t</i> (min) |
| 0,017 M | 43,5 ± 1,5 | 120 | 63,2 ± 2,3 | 120 | 68,3 ± 0 | 120 | 47,0 ± 0 | 120 |
| 0,033 M | 62,5 ± 5,1 | 120 | 78,0 ± 3,5 | 60 | 69,8 ± 3,3 | 120 | 48,6 ± 4,1 | 60 |
| 0,050 M | 77,2 ± 1,9 | 120 | 70,0 ± 2,9 | 120 | 79,9 ± 1,4 | 120 | 52,8 ± 4,6 | 80 |
| 0,067 M | 92,3 ± 3,5 | 60 | 91,1 ± 0 | 120 | 72,2 ± 0,3 | 60 | 42,0 ± 3,0 | 40 |
| 0,083 M | 79,3 ± 0 | 120 | 88,4 ± 2,5 | 30 | 73,8 ± 0,2 | 30 | 46,2 ± 0,5 | 40 |

Tabela 1 - Rendimento do produto 2R1 (*Y_p*) em processo batelada. *C_{pirrolidina}* = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 °C), etanol (78 °C), n-propanol (98 °C) e n-butanol (118 °C). *t* = tempo de reação.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que nos solventes testados, foram obtidos os maiores rendimentos de 2R1 para as concentrações de pirrolidina de 0,050 e 0,067 M. Nos solventes metanol e etanol, e concentração de pirrolidina de 0,067 M, foi possível obter respectivamente, 92,3 ± 3,5% e 91,1 ± 0% de rendimento do produto. Para os solventes n-propanol e n-butanol e concentração de pirrolidina de 0,050 M foram obtidos os rendimentos de 79,9 ± 1,4% e 52,8 ± 4,6%, respectivamente. Vale ressaltar que para o solvente n-butanol, concentrações de pirrolidina superiores a 0,050 M podem favorecer reações consecutivas de degradação do produto. Desta maneira, a faixa ótima de concentração de pirrolidina está entre 0,050 e 0,067 M.

4.1.2 Determinação do solvente mais adequado

Para determinação do solvente mais adequado, foram realizados ensaios nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol. As temperaturas do meio reacional testadas foram de 65, 78 e 98 °C e foi fixada a concentração de pirrolidina de 0,050 M. A Tabela 2 destaca os principais resultados de 2R1 obtidos na determinação do solvente mais adequado.

| <i>T</i> (°C) | Solvente | | | | | | | |
|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | Metanol | | Etanol | | n-Propanol | | n-Butanol | |
| | <i>Yp</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Yp</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Yp</i> (%) | <i>t</i> (min) | <i>Yp</i> (%) | <i>t</i> (min) |
| 65 | 77,2 ± 1,9 | 120 | 79,3 ± 0,07 | 120 | 69,6 ± 1,8 | 120 | 32,1 ± 2,4 | 120 |
| 78 | - | - | 70,0 ± 2,9 | 120 | 80,0 ± 0,2 | 120 | 39,2 ± 0,1 | 120 |
| 98 | - | - | - | - | 79,9 ± 1,4 | 120 | 54,4 ± 1,6 | 120 |

Tabela 2 - Rendimento do produto 2R1 (*Yp*) em processo batelada. *T* = temperatura; Solventes: metanol, etanol, n-propanol e n-butanol; *t* = tempo de reação no processo batelada; *Cpirrolidina* = 0,050 M.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que nas reações realizadas com concentração fixa de pirrolidina de 0,050 M e temperaturas de 65, 78 e 98 °C, o etanol se mostrou o mais eficaz para a reação em estudo na temperatura de 65 °C, temperatura que foi possível realizar a comparação entre todos os solventes. A reação empregando o solvente etanol apresentou o rendimento de 2R1 de 79,3 ± 0,07%, seguido pelo metanol (77,2 ± 1,9%), n-propanol (69,6 ± 1,8%) e n-butanol (32,1 ± 2,4%). Para as temperaturas de 78 e 98 °C o solvente n-propanol se mostrou mais eficaz, com rendimentos de 80,0 ± 0,2% e 79,9 ± 1,4%, respectivamente, seguido pelo etanol (70,0 ± 2,9%) e pelo n-butanol (39,2 ± 0,1% e 54,4 ± 1,6%). Desta forma, os solventes mais adequados para esta reação são o etanol e o n-propanol, devido ao elevado rendimento em temperaturas abaixo do ponto de ebulição. Porém, um fator determinante é que o etanol é de fácil aquisição, é considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção sustentável. Assim, o solvente etanol foi escolhido para a continuidade dos estudos no microrreator.

4.2 Síntese da (Z)-5-(4-Fluorbenzilideno)Tiazolidina-2,4-Diona em Fluxo Contínuo

Para a síntese em fluxo em microrreatores, foram realizados ensaios empregando etanol como solvente e pirrolidina como catalisador. Neste estudo, foi verificada a influência da temperatura (65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C), concentração de pirrolidina (0,017, 0,033, 0,050 e 0,067 M) e tempo médio de residência (1 a 20 min) no rendimento de 2R1.

Após a realização dos ensaios em fluxo em microrreatores, foi observado que na temperatura de 120 °C foram obtidos os maiores valores de rendimento. Desta forma, a Tabela 3 apresenta os valores de rendimento do produto em etanol, nas concentrações de

pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 M, para a temperatura de 120 °C em fluxo contínuo e 78 °C no processo batelada, em 20 min de tempo médio de residência (τ) nos ensaios em fluxo, que equivale ao tempo de reação (t) no processo em batelada.

| | $t = \tau = 20 \text{ min}$ | | |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Batelada (78 °C) | Fluxo Contínuo (78 °C) | Fluxo Contínuo (120 °C) |
| $C_{\text{pirrolidina}}$ | Y_p (%) | Y_p (%) | Y_p (%) |
| 0,017 M | 38,3 ± 2,5 | 39,6 ± 1,7 | 51,0 ± 2,8 |
| 0,033 M | 66,8 ± 0,8 | 58,8 ± 1,5 | 71,2 ± 0 |
| 0,050 M | 46,1 ± 0,8 | 73,6 ± 2,2 | 92,7 ± 0 |
| 0,067 M | 77,2 ± 5,0 | 72,0 ± 0,2 | 83,8 ± 0,3 |

Tabela 3 - Rendimento do produto 2R1 (Y_p) em fluxo (120 °C) e em processo batelada (78 °C). $C_{\text{pirrolidina}}$ = concentração molar de pirrolidina; solvente = etanol; t = tempo de reação no processo batelada = 20 min; τ = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min; $C_{120} = 0,067 \text{ M}$; $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067 \text{ M}$.

A comparação dos resultados de rendimento obtidos no processo batelada e em fluxo contínuo em microrreatores apresentados na Tabela 3, mostra que para a mesma temperatura de reação, 78 °C, para todas as concentrações de pirrolidina testadas, com exceção 0,050 M, a utilização da TMR proporcionou comportamento semelhante ao reator batelada e com o aumento de temperatura a utilização desta tecnologia foi benéfica ao processo, sendo possível obter até 92,7% de rendimento de 2R1 em tempo médio de residência de 20 min e 120 °C, o dobro do obtido no processo batelada (46,1%) para o mesmo tempo de reação a 78° C. O aumento de rendimento no microrreator à 120 °C ocorre pelo fato de a reação ser rápida e controlada principalmente pela cinética, com tempos de meia vida ($t_{1/2}$) de 1-7 min, ao contrário do reator batelada onde a reação é lenta, com $t_{1/2}$ de 8-40 min, indicando que a reação pode ser favorecida com a transposição para processos contínuos (ROBERGE et al., 2005). Quanto ao tempo de reação, com a utilização TMR é possível reduzir o tempo de reação de 120 min para 20 min, ou seja, redução de seis vezes. Outras vantagens do microrreator são a obtenção do produto com maior pureza e seletividade em tempos de reação menores e a possibilidade de aquecimento do meio reacional à temperaturas maiores do que as de ebulição normal do solvente, o que é obtido com maior facilidade e de maneira mais segura do que em processos batelada, sendo esta sua principal característica.

4.3 Número de Microrreatores Equivalentes

Outro parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$) descrito pela Eq. S.5 do material suplementar. Este parâmetro é de suma importância para a ampliação

da produção para escala industrial. O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos, descrita pelas Eq. S.1 e S.2 do material suplementar. A Figura 2 apresenta os resultados da influência de τ na taxa de produção média nos microrreatores e no número de microrreatores equivalentes operando à 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produção média de um reator batelada operando a 78 °C e tempo de reação de 120 min.

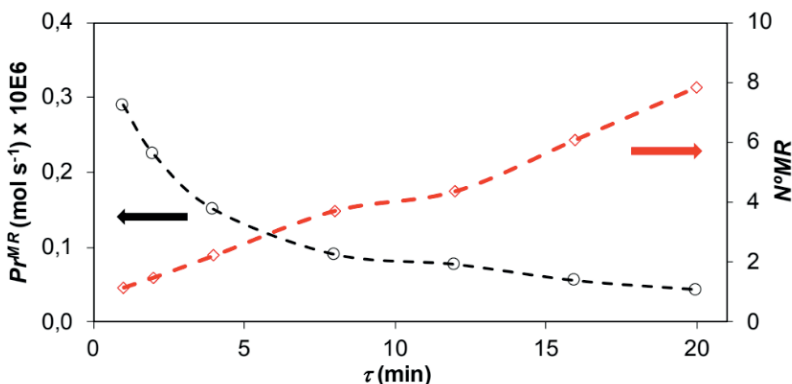


Figura 2 - Efeito do tempo médio de residência (τ) na produção média (Pr^{MR} , ○) e número de microrreatores equivalentes (N^{MR} , ◇) ($V_{MR} = 1,0$ mL, $T = 120$ °C) do produto 2R1 necessários para atingir a mesma taxa de produção média ($3,33 \times 10^{-7}$ mol s^{-1}) de um reator batelada ($V_R = 60$ mL, $T = 78$ °C e $t = 120$ min). $C_{TZD} = 0,067$ M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$ M, $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$ M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol.

Os resultados apresentados na Figura 2 mostram que para a síntese no microrreator a 120 °C a taxa de produção média diminui de $0,28 \times 10^{-6}$ para $0,04 \times 10^{-6}$ mol s^{-1} com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. A taxa de produção média é maior para tempos de residência menores devido às maiores vazões nesta condição.

Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o oposto. Para altas taxas de produção média, é necessário um menor número de microrreatores em paralelo para equivaler a um processo batelada, ou seja, com a diminuição da produção média, é necessário um maior número de microrreatores para compensar essa queda de produção. Para as reações em fluxo nos microrreatores a 120 °C foi observado o mesmo comportamento. Para os tempos médios de residência de 1 e 20 min são necessários cerca de 2 e 8 microrreatores de 1,0 mL, respectivamente, para se atingir a mesma taxa de produção média de um reator batelada de 60 mL.

Desta forma, para a produção industrial de 2R1 são recomendados τ entre 1 e 20 min, temperatura de 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M. Nesta condição

8 microrreatores associados em paralelo podem produzir o equivalente a 1 batelada, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 120 min (batelada) para 20 min (microrreator) e obtendo o produto final com a mesma eficiência.

4.4 Produtividade Média e Taxa de Intensificação

A produtividade média ($Prdt^{MR}$) no microrreator, Eq. S.4 do material suplementar, e a taxa de intensificação (TI), Eq. S.6 do material suplementar, são parâmetros utilizados na comparação entre o processo batelada e o processo em fluxo. A Figura 3 apresenta os resultados da influência de τ na produtividade média e taxa de intensificação com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 60 mL a 78 °C e tempo de reação de 120 min.

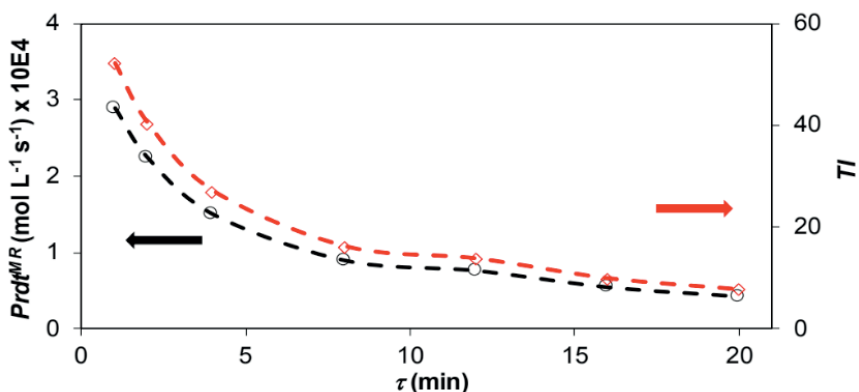


Figura 3 - Efeito do tempo médio de residência (τ) na produtividade média ($Prdt^{MR}$, \circ) e taxa de intensificação no microrreator (TI , \diamond), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: $C_{TZD} = 0,067 \text{ M}$, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067 \text{ M}$, $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050 \text{ M}$, solvente etanol, $T = 120 \text{ }^\circ\text{C}$ e $V_{MR} = 1,0 \text{ mL}$. Condições no processo batelada: $C_{TZD} = 0,067 \text{ M}$, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067 \text{ M}$, $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050 \text{ M}$, Concentração total = $0,184 \text{ M}$, Solvente etanol, $T = 78 \text{ }^\circ\text{C}$, $t_{\text{reação}} = 2 \text{ h}$, $Y_p = 70,0\%$, produtividade média no processo batelada, $Prdt^{\text{batch}} = 5,55 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $V_R = 60 \text{ mL}$.

Os resultados apresentados na Figura 3 mostram que para a síntese no microrreator a 120 °C, a produtividade média diminui de $2,89 \times 10^{-4}$ para $0,42 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Quanto à taxa de intensificação no microrreator, foi observado o mesmo comportamento, este parâmetro diminuiu de 52 para 8 com o aumento de τ de 1 para 20 min. Isto significa que para tempos de residência pequenos, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 120 °C 52 vezes mais de produto 2R1 do que um reator batelada de 1,0 mL à 78 °C com a mesma composição e concentração total de um reator batelada.

4.5 Cinética e Parâmetros Termodinâmicos

Para a determinação da cinética da reação de síntese de 2R1, o modelo cinético de segunda ordem global foi o mais adequado para a determinação das constantes da taxa de reação, k , e o modelo de Arrhenius foi utilizado na determinação da energia de ativação da reação (E_a). Os parâmetros termodinâmicos no TS , variação de entalpia (ΔH^\ddagger), o produto da temperatura e entropia ($T\Delta S^\ddagger$) e a energia livre de Gibbs (ΔG^\ddagger) foram determinadas através do modelo de Eyring. Os resultados de cinética e de parâmetros termodinâmicos para esta reação estão mostrados na Tabela 4.

| Modelo | Parâmetro | Temperatura (°C) | | | | | |
|--------------|--|------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 65 | 78 | 100 | 120 | 140 | 160 |
| Experimental | $k \times 10^2$ [M ⁻¹ s ⁻¹] | 0,59 | 3,23 | 4,05 | 6,95 | 7,35 | 7,96 |
| | $k \times 10^2$ [M ⁻¹ s ⁻¹] | | 1,27 ^{d)} | | | | |
| | $E_a^a)$ [kJ mol ⁻¹] | | | 28,50 | | | |
| Experimental | ΔH^\ddagger [kJ mol ⁻¹] | | | 25,33 | | | |
| Eyring | $T\Delta S^\ddagger$ [kJ mol ⁻¹] | -66,36 | -68,91 | -73,23 | -77,15 | -81,08 | -85,04 |
| TS | ΔG^\ddagger [kJ mol ⁻¹] | 91,68 | 94,24 | 98,56 | 102,48 | 106,41 | 110,37 |

a) Valores estimados através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados através do modelo de Eyring; c) Valores estimados pela equação de Gibbs-Helmholtz ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$); d) Valores estimados no processo batelada.

Tabela 4 – Constante da taxa de reação de segunda ordem (k) no processo batelada e em fluxo. Energia de ativação (E_a) estimada através do modelo de Arrhenius; entalpia (ΔH^\ddagger), variação da energia livre de Gibbs (ΔG^\ddagger) e produto da temperatura com a variação de entropia ($T\Delta S^\ddagger$) estimados para o TS através do modelo de Eyring; Solvente = etanol, *Cipirrolidina* = 0,050 M, C_{TZD} = 0,067 M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M.

A Tabela 4 mostra que a constante da taxa da reação no processo batelada ($1,27 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) tem valor inferior ao obtido no microrreator para a mesma temperatura de 78 °C ($3,23 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Esta observação confirma os resultados experimentais de que o melhor desempenho é obtido com o uso dos microrreatores. O fato de a reação ser rápida, com tempo de meia vida, $t_{1/2}$, de 2 min em fluxo contínuo, significa que é controlada principalmente pela cinética (ROBERGE et al., 2005). A constante da taxa da reação cresce com a temperatura, sendo 5,5, 6,9, 11,8, 12,5 e 13,5 vezes maior nas temperaturas respectivas de 78, 100, 120, 140 e 160 °C do que a 65 °C. Este aumento significativo da constante da taxa com a temperatura pode ser explicado através da energia de ativação, visto que a sensibilidade à temperatura cresce com o aumento de E_a , como mostra a equação de Arrhenius, $k = k_0 \exp(-E_a/RT)$.

A energia livre de Gibbs no estado de transição, ΔG^\ddagger , cresce com a temperatura,

de acordo com o modelo de Eyring, sugerindo que a reação é sensível à variação da temperatura e que a constante de equilíbrio do complexo ativado ($K^{\ddagger} = e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT}$) tende a diminuir. Considerando que ΔG^{\ddagger} possui contribuição entálpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de $T\Delta S^{\ddagger}$. A obtenção de valores negativos de $T\Delta S^{\ddagger}$, indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente favorável.

5 | CONCLUSÕES

Através da síntese do produto intermediário da Rosiglitazona, (z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (2R1), no processo batelada, foi verificado que a faixa de concentração ótima de pirrolidina foi de 0,050 a 0,067 M, com rendimentos variando entre 80 e 92%, aproximadamente. Em relação ao estudo de solvente, o etanol é o solvente mais indicado, pois, possui fácil aquisição, é considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção sustentável. Nas reações em fluxo a 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M, e tempo médio de residência, τ , 20 min foi obtido o rendimento de $92,7 \pm 0\%$. O maior rendimento (92,7%) foi obtido no processo em fluxo à 120 °C, enquanto que, para as mesmas condições (etanol, tempo de reação de 20 min, $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$ M) o rendimento no processo batelada foi de 46,1%, 2 vezes menor, à 78 °C. Para tempos de residência de até 20 min, apenas oito microrreatores em paralelo seriam capazes de produzir o equivalente a um reator batelada nas condições estudadas. O estudo cinético indicou que o modelo que melhor descreve a reação é o de segunda ordem global. Os cálculos realizados através do modelo de Eyring mostraram que nas condições testadas a reação de síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente viável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro através dos processos 2017/12830-9, 2018/26717-2, 2018/0148-5 e 2019/11710-5.

REFERÊNCIAS

AKHTAR, T. et al. World Journal of Pharmaceutical Research. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, p. 1231–1243, 2015.

CALVO, P. V. C. et al. Flow synthesis of 2-[methyl(pyridin-2-yl)amino]ethanol: An experimental and computational study. **Chemical Engineering & Technology**, n. 00, p. 1–9, 2 dez. 2020.

DARWISH, K. M. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 157–172, 2016.

DE OLIVEIRA SILVA, R. R. et al. Flow Synthesis of a Thiazolidine Drug Intermediate in Capillary Microreactors. **Chemical Engineering and Technology**, v. 42, n. 2, p. 465–473, 2019.

HILL, C. ; ROOT, T. . **An introduction to chemical engineering kinetics & reactor design**. United State of America: John Wiley & Sons, 2014.

IVANKOVIĆ, A. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. **International Journal of Sustainable and Green Energy**, v. 6, n. 3, p. 39, 2017.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; MANE, R. A. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 2, p. 924–928, 2012.

MACHADO, A. H. L. et al. Microreactors: New opportunities in chemical synthesis. **Revista Virtual de Quimica**, v. 6, n. 4, p. 1076–1085, 2014.

MAJI, D.; SAMANTA, S. Novel thiazolidinedione-5-acetic-acid-peptide hybrid derivatives as potent antidiabetic and cardioprotective agents. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 88, p. 1163–1172, 2017.

MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 429–455, 2015.

PINHEIRO, D. DA S. et al. Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate. **Chemical Engineering and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1800–1807, 2018.

RICHTER, B. et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2007.

ROBERGE, D. M. et al. Microreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries? **Chemical Engineering and Technology**, v. 28, n. 3, p. 318–323, 2005.

ROY, A. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of 5-[4-(substituted) benzylidene or benzyl] thiazolidine-2,4-dione with oral antihyperglycemic activity. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 4, p. 1882–1895, 2013.

SANTANA, H. S. et al. Transesterification reaction of sunflower oil and ethanol for biodiesel synthesis in microchannel reactor: Experimental and simulation studies. **Chemical Engineering Journal**, v. 302, p. 752–762, 2016.

VIEIRA, R. et al. Evaluation of Reaction Between 2 , 4-Thiazolidinedione and P-Methoxybenzaldehyde in Microreactors for Production of Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus Type 2. n. 2, 2020.

WILES, C.; WATTS, P. The scale-up of organic synthesis using micro reactors. **Chimica Oggi**, v. 28, n. 3, p. 3–5, 2010.

YOSHIDA, J. I.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: Flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical Communications**, v. 49, n. 85, p. 9896–9904, 2013.

MATERIAL SUPLEMENTAR

M1. CARACTERIZAÇÃO DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

A Figura S.1 apresenta o espectro de massa obtido para o produto intermediário 2R1.

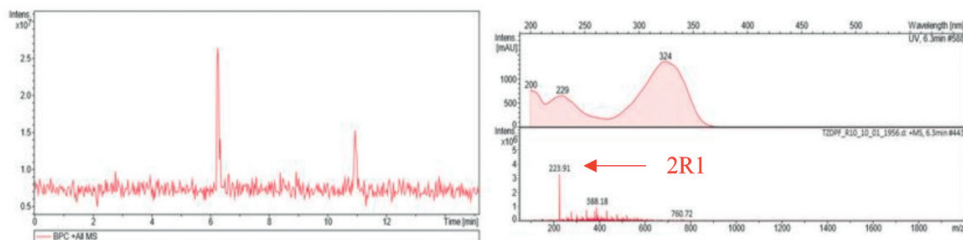


Figura S.1 - Espectro de UHPLC-MS para o produto (z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona. Massa molar = 223 g mol⁻¹. (*m/z*) = 223,91 (M+1).

M.2 TRATAMENTO DE DADOS

M.2.1 Produção média

A produção média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas eq. (S.1) e (S.2):

$$Pr^{Batch} = \frac{C_{Final} \times V_R}{t_{Batch}} \quad (S.1)$$

Onde: C_{Final} = Concentração de produto no final do batelada (mol L⁻¹), V_R = Volume do reator batelada (L) e t_{Batch} = Tempo da batelada (s).

$$Pr^{MR} = Q_{Total} \times C_{exit} \quad (S.2)$$

Onde: Q_{total} = Vazão total no microrreator (L s⁻¹) e C_{exit} = Concentração do produto na saída do produto (mol L⁻¹).

M.2.2 Produtividade média

A produtividade média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas eq. (S.3) e (S.4):

$$Prdt^{Batch} = \frac{Pr^{Batch}}{V_R} \quad (S.3)$$

$$Prdt^{MR} = \frac{Pr^{MR}}{V_{MR}} \quad (S.4)$$

Onde: Pr^{batch} = produção média no batelada (mol s^{-1}), Pr^{MR} = produção média no microrreator (mol s^{-1}), V_R = Volume do reator batelada (L) e V_{MR} = Volume do microrreator (L).

M.2.3 Número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$)

O cálculo de número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$), apresentado na eq. (S.5), é a razão entre a produção média no processo batelada após a formação total de produto pela produção média no microrreator em fluxo contínuo. Este cálculo serve para estimar quantos microrreatores em paralelo é necessário para produzir a mesma quantidade de produto que é produzida no reator batelada, no tempo desta batelada.

$$N^{\circ}MR = \frac{Pr^{Batch}}{Pr^{MR}} \quad (S.5)$$

Onde: $N^{\circ}MR$ = Número de microrreatores equivalentes, Pr^{Batch} = Produção média no processo batelada (mol s^{-1}) e Pr^{MR} = Produção média no microrreator (mol s^{-1}).

M.2.4 Taxa de intensificação

Nós definimos a Taxa de Intensificação, TI , como a relação entre a produtividade no processo em fluxo no microrreator pela produtividade no processo batelada, calculada pela eq. (S.6):

$$TI = \frac{Prdt^{MR}}{Prdt^{Batch}} \quad (S.6)$$

Onde: $Prdt^{MR}$ = produtividade média no microrreator ($\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$) e $Prdt^{Batch}$ = produtividade média no batelada ($\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$).

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ação Ergogênica 10, 204, 207, 213

Ácido estrictosidínico 68, 74, 75, 82

Alimentos 7, 21, 22, 23, 25, 26, 41, 47, 48, 49, 50, 55, 56, 57, 59, 60, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 133, 182

Anacardiaceae 136, 137, 147

Anti-Hiperglicêmico 8, 9, 13, 17

Antinutrientes 49, 50, 53, 59

Antioxidante 6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 37, 38, 40, 41, 55, 56, 58, 69, 75, 100, 158, 169, 197, 209, 210, 211, 214

Atenção Básica 8, 67, 110, 115

Atividade antimicrobiana 6, 43, 45, 46, 47, 48, 88, 89, 90, 91, 164

Ayurveda 8, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 133, 134

B

Baccharis crispa Spreng 6, 33, 34, 35

Barbatimão 7, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

C

Câncer 11, 17, 24, 38, 47, 53, 56, 69, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 211, 216

Cannabis sativa 149, 150

Cicatrização 9, 88, 195, 196, 197, 201, 202, 203

Compostos Fenólicos 26, 27, 28, 37, 41, 49, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 91

Compostos naturais 23, 93, 94, 95

Cromatografia em Camada Delgada 160, 161, 162, 165

D

Diagrama de fases 167, 168, 171, 172

E

Embaúba 195, 196

Erva-Mate 195, 196, 197, 203

Escherichia coli 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 89

Estigmas socioculturais 7, 61

Estudo qualitativo 149, 150, 153, 158

F

Farmacognosia 1, 7, 41, 60, 148, 160, 165

Fitoquímica 6, 8, 12, 15, 33, 34, 69, 84, 92, 159, 161, 164, 165

Fitoterápicos 6, 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 35, 38, 39, 40, 41, 87, 161, 166, 204, 205, 206, 207, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218

H

Homeopatia 7, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67

K

Kava Kava 6, 1, 2, 3, 5, 6

M

Medicamentos Homeopáticos 61, 65, 67

Microrreatores 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 194

N

Nanoemulsão 9, 171, 178, 180

Nefropático 9, 10

O

Óleo de coco 128, 167, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177

Óleo de melaleuca 178

P

Palicourea minutiflora 7, 68, 70, 71, 82, 83

Passiflora 6, 1, 2, 3, 4, 6, 7

Plantas Medicinais 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 87, 91, 92, 110, 113, 114, 115, 121, 133, 147, 159, 160, 161, 164, 165, 166, 195, 196, 203, 207, 210, 213, 216, 217

Polifenóis 21, 36, 37, 38, 39, 40, 58, 164

Probióticos 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Q

Qualidade 2, 21, 23, 24, 27, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 50, 103, 114, 118, 121, 122, 137, 150, 152, 155, 156, 158, 160, 182, 209

R

Redirecionamento de fármacos 94, 103

Resveratrol 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32

Rubiaceae 7, 68, 81, 82, 83, 84

S

Sazonalidade 136, 137, 146, 160, 164

Síntese Orgânica 181

SUS 7, 8, 3, 4, 9, 17, 19, 61, 62, 66, 110, 114, 115, 159, 160, 161

T

Taninos 7, 15, 26, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 137, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 195, 197, 208

Toxicidade 9, 12, 14, 15, 19, 69, 88, 99, 168, 180, 186, 191

V




Valeriana 6, 1, 2, 3, 5, 6

Vincosamida 68, 78, 79, 81, 82

Vitis labrusca 21, 22, 27, 31

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br



FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

