Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

Microencapsulação de dimetil dissulfeto (DMS) por *spray drying* e *spray congealing*

Wellington Fioravante Salomão

Ribeirão Preto
2012

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

Microencapsulação de dimetil dissulfeto (DMDS) por *spray drying* e *spray congealing*

Microencapsulation of dimethyl disulfide (DMDS) by *spray drying* and *spray congealing*

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 27/08/2012. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientado: Wellington Fioravante Salomão
Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Ribeirão Preto
2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Salomão, Wellington Fioravante

Microencapsulação de dimetil dissulfeto (DMDS) por *spray drying* e *spray congealing*. Ribeirão Preto, 2012.
235 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Freitas, Luis Alexandre Pedro de.

1. Dimetil dissulfeto. 2. DMDS. 3. *Greening*. 4. Dengue. 5. Microencapsulação. 6. *Spray drying*. 7. *Spray congealing*.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Wellington Fioravante Salomão

Microencapsulação de dimetil dissulfeto (DMDS) por *spray drying* e *spray congealing*

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro
de Freitas

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*Aos meus queridos pais pelo
amor e apoio incondicionais.
Sou o que sou hoje graças a eles.
À Bianca, amor da minha vida,
pelo apoio, pela paciência e por
estar sempre ao meu lado.
Amo muito todos vocês.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por tudo.

Ao Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas, orientador e amigo, pelo respeito e confiança depositada. Obrigado pelos ensinamentos, orientação e ajuda.

À Fulvia Andrea Dantas de Freitas, diretora da Labmaq do Brasil Ltda., chefe e amiga, pela paciência, por me dar a oportunidade de fazer o mestrado, disponibilizar equipamentos e me liberar para poder realizar as atividades necessárias para conclusão desse trabalho.

Aos amigos do laboratório, Rodrigo Molina Martins, Simone Vieira Pereira, Marcela Machado Pignata, Anna Beatriz Frejuello Limoli Nosari, Luiz Henrique Cenzi e Luciana Alves Tacon pela ajuda, companhia e apoio nessa jornada.

Ao Prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos, do Laboratório de Farmacognosia e Princípios Ativos Naturais da FCFRP-USP, pela ajuda, atenção e pela gentileza de ceder o cromatógrafo a gás para utilização neste trabalho.

Ao João Paulo B. Sousa pela paciência e ajuda em me ensinar a operar o cromatógrafo a gás.

Aos colegas da Labmaq do Brasil Ltda. pela paciência, ajuda e por aguentar o cheiro forte característico do DMDS.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FCFRP-USP pelo carinho, atenção e ajuda sempre que preciso.

Ao químico Rodrigo Silva, da FFCLRP-USP, pelas análises de microscopia eletrônica de varredura.

À Profa. Dra. Ângela Maria Moraes do Departamento de Processos Biotecnológicos da FEQ – UNICAMP pelos ensinamentos de análise técnico-econômica.

Aos meus queridos irmãos, a quem amo tanto, por todo amor, amizade e apoio.

À todos meus amigos, que de uma forma ou de outra me ajudaram e me incentivaram, seja pelo exemplo, pela palavra ou simplesmente pela amizade.

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
LISTA DE SÍMBOLOS	xvii
1. Introdução e revisão bibliográfica	1
<i>Spray Drying</i>	2
<i>Microencapsulação</i>	15
<i>Spray Congealing</i>	19
<i>O dimetil dissulfeto</i>	21
<i>O dengue</i>	24
<i>O greening</i>	38
2. Objetivos	44
3. Materiais e métodos	47
3.1. Materiais.....	48
3.2. Caracterização das propriedades térmicas do enxofre	48
3.2.1. Calorimetria de varredura diferencial (DSC)	48
3.2.2. Análise termogravimétrica (TGA).....	48
3.3. Estudos de aditivação do enxofre	48
3.4. Preparação das micropartículas	49
3.4.1. Preparação das micropartículas por <i>spray drying</i>	49
3.4.2. Rendimento do processo de <i>spray drying</i>	54
3.4.3. Preparação das micropartículas por <i>spray congealing</i>	54
3.4.4. Rendimento do processo de <i>spray congealing</i>	55
3.5. Caracterização das micropartículas	56
3.5.1. Análise morfológica	56
3.5.2. Análise da atividade de água e umidade residual	56
3.5.3. Densidade aparente e compactada	57
3.5.4. Determinação do fator de Hausner e Índice de Carr	57
3.5.5. Ângulo de repouso.....	58
3.5.6. Teor de DMDS e taxa de liberação.....	58

3.6.	Análise da viabilidade econômica de uma planta de produção de DMDS microencapsulado	60
4.	Resultados e Discussão	62
4.1.	Caracterização das propriedades térmicas do enxofre	63
4.2.	Estudos de aditivação do enxofre	64
4.3.	Preparação de micropartículas por <i>spray congealing</i>	66
4.4.	Preparação de micropartículas por <i>spray drying</i>	66
4.5.	Análise dos resultados obtidos na produção de micropartículas por <i>spray drying</i>	67
4.6.	Caracterização das micropartículas	69
4.6.1.	Análise do teor de DMDS no produto obtido por <i>spray drying</i>	69
4.6.2.	Análise morfológica	76
4.6.3.	Análise do Teor de Umidade e Atividade de Água	81
4.6.4.	Densidade Aparente e Compactada.....	87
4.6.5.	Fator de Hausner e Índice de Carr	91
4.6.6.	Ângulo de Repouso	96
4.7.	Análise da viabilidade técnico-econômica de uma planta de produção de DMDS microencapsulado.....	99
4.7.1.	Determinação do Capital Total Investido	99
4.7.2.	Estimativa de dimensionamento e custo dos equipamentos	102
4.7.3.	Estimativa do Custo Total de Produção.....	106
4.7.4.	Fluxo de caixa e Balanço de projeto.....	114
4.7.5.	Análise de sensibilidade	121
5.	Conclusões	127
6.	Referências Bibliográficas.....	130
	Apêndices	149

RESUMO

SALOMÃO, W. F. **Microencapsulação de dimetil dissulfeto (DMDS) por *spray drying* e *spray congealing***. 2012. 235f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

O dengue e o dengue hemorrágico são considerados como as arboviroses mais importantes do ponto de vista da saúde pública além de serem também as mais disseminadas. O *greening* ou huanglongbing (HLB), por sua vez, é uma doença de difícil controle e rápida disseminação que afeta seriamente a produção de citros no mundo todo. É considerada a pior doença de citros da atualidade pois não tem cura e leva ao declínio e morte das árvores em alguns anos. O DMDS é um composto sulfúrico volátil derivado de plantas e que tem despertado um crescente interesse devido a sua comprovada atividade repelente e inseticida além de ação nematocida e desinfectante do solo. Visando oferecer uma alternativa para o controle de ambas as doenças, este trabalho teve como objetivo desenvolver um método de microencapsulação por *spray drying* e *spray congealing* para o dimetil dissulfeto (DMDS), visando a redução da sua volatilidade através de uma liberação controlada para o ambiente. Dessa forma, tornar-se-ia viável sua utilização como repelente, larvicida e inseticida no combate ao vetor do dengue além da sua utilização como repelente no controle do *greening* nas lavouras de citrus. Tentou-se a microencapsulação através de *spray congealing* utilizando enxofre como microencapsulante mas não se obteve sucesso devido as características térmicas do enxofre. Foram obtidas micropartículas de DMDS microencapsulado em goma arábica através da técnica de *spray drying*. As micropartículas e o processo de secagem foram caracterizados com relação ao rendimento de secagem, rendimento de microencapsulação, morfologia, teor de água residual, atividade de água, densidades aparente e compactada e propriedades de fluxo. Confirmou-se a possibilidade de microencapsulação de DMDS por *spray drying* e eficiência da goma arábica na retenção do mesmo. As partículas obtidas apresentaram boas propriedades de atividade de água, teor de água residual e densidade mas propriedades de fluxo que requerem melhoria. Foi feito também um estudo simplificado da viabilidade técnico-econômica da implantação de uma unidade de produção de DMDS microencapsulado. Esse estudo foi baseado no processo de microencapsulação estudado. Foram analisados diversos parâmetros econômicos e através destas análises verificou-se que a produção de DMDS microencapsulado pelo método utilizado seria economicamente viável.

Palavras-chave: DMDS, dimetil dissulfeto, microencapsulação, *spray drying*, dengue, *greening*.

ABSTRACT

SALOMÃO, W. F. **Microencapsulation of dimethyl disulfide (DMDS) by spray drying and spray congealing**. 2012. 235f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Dengue fever and dengue hemorrhagic fever are not only considered the most important arboviruses from public health standpoint but also the most disseminated ones. Greening or huanglongbing (HLB) is a citrus disease of difficult control and fast dissemination that affects citrus production all over the world. It is considered the worst citrus disease nowadays since it does not have a cure and it causes the decline and death of the trees in a few years. Dimethyl disulfide is a volatile sulphur compound derived from plants and that has aroused growing interest due to its proved repellence and insecticidal activity, soil disinfection and nematocidal properties. Therefore, this work aimed at developing a DMDS microencapsulation method via spray drying and spray congealing in order to decrease DMDS' volatility through a controlled release to the environment and offer a control alternative to both diseases. This would make DMDS use as a repellent, larvicide and insecticide of dengue fever's vector and also its use in greening control as a repellent viable. We tried to microencapsulate the DMDS through spray congealing using sulfur as a microencapsulating agent but it was unsuccessful due to the thermal characteristics of sulfur. DMDS was microencapsulated in Arabic gum through spray drying. Drying yield, microencapsulation yield, morphology of the particles, residual water percentage, water activity, bulk and tapped density and flow properties were used to characterize the microparticles and the drying process. Feasibility of DMDS microencapsulation and Arabic gum efficiency in DMDS retention were confirmed. The microparticles presented good bulk and tapped density, residual water percentage and water activity properties though its flow properties requiring further improvement. A simplified technical-economical evaluation of a DMDS microencapsulation factory was also done. This evaluation was based on the studied microencapsulation process. Many economical parameters were analysed and those analyses showed that DMDS microparticles production using the studied method would be economically viable.

Keywords: DMDS, dimethyl disulfide, microencapsulation, spray drying, dengue fever, greening.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Disco atomizador com canais de distribuição retos (MUJUMDAR, 1995) ...	5
Figura 2. Diferentes designs de discos atomizadores (MUJUMDAR, 1995)	5
Figura 3. Bico hidráulico ou de pressão (MUJUMDAR, 1995).....	6
Figura 4. Bico pneumático duplo-fluido (MUJUMDAR, 1995).....	7
Figura 5. Esquema de um bico pneumático quadri-fluido (OZEKI, et al., 2005)	7
Figura 6. Configurações típicas em <i>spray drying</i> (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011; VEGA-MERCADO, et al., 2001)	11
Figura 7. Microcápsulas com diferentes morfologias (GIBBS, et al., 1999; GHARSALLAOUI, et al., 2007).....	18
Figura 8. Esquema básico de um processo de <i>spray congealing</i>	20
Figura 9. Estrutura química do DMDS: representação linear e em 3D (SIGMA- ALDRICH; KALINOVÁ, et al., 2010).....	22
Figura 10. Distribuição geográfica do <i>Aedes aegypti</i> nas Américas nos anos 30, 70 e 1998 (GUBLER, 1998)	26
Figura 11. Evolução do dengue hemorrágico nas Américas (GUBLER, 1998).....	26
Figura 12. Evolução do dengue no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).....	28

Figura 13. Evolução do dengue hemorrágico no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)	28
Figura 14. Evolução do número de óbitos decorrentes de casos de dengue/dengue hemorrágico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)	28
Figura 15. Distribuição dos casos de dengue no Brasil durante o ano de 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)	29
Figura 16. Sorotipos de dengue isolados no Brasil por estado, janeiro-agosto de 2011 (COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE, 2011)	30
Figura 17. Principal vetor do dengue - <i>Aedes aegypti</i> (MS JÁ, 2011).....	31
Figura 18. Murta de Cheiro (<i>Murraya Paniculata</i> spp.) (PATRO).....	39
Figura 19. <i>Diaphorina citri</i> (MEAD, 1998)	40
Figura 20. Plantas afetadas pelo greening (FUNDECITRUS, 2009)	41
Figura 21. Folhas afetadas pelo greening vs. folhas saudáveis (MEAD, 1998)	41
Figura 22. Semente abortada (FUNDECITRUS, 2009)	42
Figura 23. Fruto mal formado (ASATO, 2010)	42
Figura 24. Frutos afetados pelo greening (NOGUEIRA, 2008; FRESH FRUIT PORTAL, 2011)	42
Figura 25. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes concentrações	49

Figura 26. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes conc. após 24 hs.....	50
Figura 27. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes conc. após 24 hs.....	50
Figura 28. Mini <i>Spray Dryer</i> LM MSD 0.5 da Labmaq do Brasil Ltda.	54
Figura 29. Esquema representativo para medida do ângulo de repouso	58
Figura 30. Gráfico de estudo de calorimetria diferencial de varredura (DSC)	63
Figura 31. Gráfico da análise termogravimétrica (TGA)	64
Figura 32. Gráfico de superfície relacionando rendimento (Re), proporção goma arábica/DMSO (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0	67
Figura 33. Curva Padrão obtida no CG no dia 10/08 (cromatogramas - ver apêndice)	69
Figura 34. Curva Padrão obtida no CG no dia 17/08 (cromatogramas - ver apêndice)	70
Figura 35. Curva Padrão obtida no CG no dia 06/09 (cromatogramas - ver apêndice)	70
Figura 36. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 2 – Mag. 2,00 K X	77
Figura 37. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 2 – Mag. 5,00 K X	77
Figura 38. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 5 – Mag. 2,00 K X	78

Figura 39. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 5 – Mag. 5,00 K X	78
Figura 40. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 8 – Mag. 2,00 K X	79
Figura 41. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 8 – Mag. 5,00 K X	79
Figura 42. Fotomicrografia das partículas obtidas de goma arábica pura – Mag. 2,00 K X	80
Figura 43. Fotomicrografia das partículas obtidas de goma arábica pura – Mag. 5,00 K X	80
Figura 44. Gráfico de superfície relacionando umidade residual (Um), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0.....	82
Figura 45. Gráfico de superfície relacionando atividade de água (AA), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0.....	85
Figura 46. Gráfico de superfície relacionando densidade aparente (DA), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0.....	88
Figura 47. Gráfico de superfície relacionando índice de Carr (IC), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0	93
Figura 48. Gráfico de superfície relacionando ângulo de repouso (AR), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0.....	97

Figura 49. Perfil do saldo acumulado (em valor presente) pela empresa em função do tempo	119
Figura 50. Balanço de projeto para diferentes taxas de juros de mercado.....	122
Figura 51. Balanço de projeto para diferentes preços do produto	123
Figura 52. Balanço de projeto para diferentes taxas de inflação	124
Figura 53. Balanço de projeto para diferentes variações no preço das matérias primas	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de atomizadores (MUJUMDAR, 1995; CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011).....	8
Tabela 2. Aplicações do processo de <i>spray drying</i> (MUJUMDAR, 1995)	15
Tabela 3. Candidatos a vacina contra o dengue (GUZMAN, et al., 2010).....	36
Tabela 4. Fatores e níveis do planejamento experimental.....	50
Tabela 5. Planejamento experimental.....	51
Tabela 6. Condições de secagem.....	53
Tabela 7. Resultados dos estudos de aditivação do enxofre	65
Tabela 8. Dados e resultados dos testes de secagem do planejamento fatorial.....	66
Tabela 9. Dados da análise estatística dos testes de secagem por <i>spray drying</i>	67
Tabela 10. Coeficientes obtidos na análise estatística dos testes de secagem por <i>spray drying</i>	68
Tabela 11. Dados das curvas padrão (cromatogramas - ver apêndice)	70
Tabela 12. Dados de concentração (cromatogramas - ver apêndice).....	71
Tabela 13. Dados de concentração dos experimentos – Após 60 dias (cromatogramas - ver apêndice)	71

Tabela 14. Percentagem de perda de DMDS em 60 dias	72
Tabela 15. Concentrações de DMDS nos pós obtidos.....	72
Tabela 16. Concentrações teóricas de DMDS nas soluções analisadas	73
Tabela 17. Rendimento do processo de microencapsulação.....	74
Tabela 18. Coeficiente de Recuperação (CR) (cromatogramas - ver apêndice).....	74
Tabela 19. Rendimento do processo de microencapsulação corrigido	75
Tabela 21. Dados da análise estatística do rendimento de microencapsulação	76
Tabela 23. Dados da análise estatística do teor de umidade residual	81
Tabela 24. Coeficientes obtidos na análise estatística do teor de umidade residual	83
Tabela 25. Atividade de água.....	84
Tabela 26. Dados da análise estatística da atividade de água	84
Tabela 27. Coeficientes obtidos na análise estatística da atividade de água.....	86
Tabela 28. Densidade Aparente	87
Tabela 29. Dados da análise estatística da densidade aparente	87
Tabela 30. Coeficientes obtidos na análise estatística da densidade aparente	89
Tabela 31. Densidade Compactada.....	90

Tabela 32. Dados da análise estatística da densidade compactada.....	90
Tabela 33. Fator de Hausner	91
Tabela 34. Dados da análise estatística do fator de Hausner	91
Tabela 35. Índice de Carr	92
Tabela 36. Dados da análise estatística do índice de Carr	92
Tabela 37. Coeficientes obtidos na análise estatística do índice de Carr	94
Tabela 38. FH, IC e características de fluxo preditas (UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION, 2007).....	95
Tabela 39. Ângulo de Repouso	96
Tabela 40. Dados da análise estatística do ângulo de repouso	96
Tabela 41. Coeficientes obtidos na análise estatística do ângulo de repouso	98
Tabela 42. AR e características de fluxo preditas (United States Pharmacopeia Convention, 2007)	99
Tabela 43. Percentagens típicas do CTE para custos diretos e indiretos (PETERS, et al., 2003)	100
Tabela 44. Descrição dos itens que compõem os custos diretos e indiretos	101
Tabela 45. Custos free on board (FOB) dos equipamentos por diferentes fontes, em R\$.....	103

Tabela 46. Detalhamento dos equipamentos adotados para realização da viabilidade econômica	104
Tabela 47. Custos free on board (FOB) dos equipamentos adotados para realização da viabilidade econômica e custo total.....	104
Tabela 48. Capital Total Investido	106
Tabela 49. Itens que compõem o custo total de produção.....	107
Tabela 50. Custo total anual de matéria-prima (GOSHENLINK NIGERIA, 2012; INDIAN CHEMICAL INDUSTRIES, 2012; CEPEA, 2012; SABESP, 2012)	108
Tabela 51. Receita bruta adquirida com a venda dos produtos Erro! Indicador não definido.	
Tabela 52. Investimento de Custo Total de Produção para construção da fábrica..	114
Tabela 53. Taxa de inflação nos últimos anos (IBGE, 2012).....	117
Tabela 54. Variação dos parâmetros analisados para diferentes taxas de juros de mercado	123
Tabela 55. Variação dos parâmetros analisados para diferentes preços do produto	123
Tabela 56. Variação dos parâmetros analisados para diferentes taxas de inflação	124
Tabela 57. Variação dos parâmetros analisados para diferentes variações no preço das MP's.....	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Valor da parcela de pagamento do empréstimo
AA	Atividade de Água
AA _{méd}	Atividade de Água Média
AD	Valor da parcela de pagamento do empréstimo Descontado
AL	Análises Laboratoriais
ANOVA	Analysis of Variance
AR	Ângulo de Repouso
ArC	Vazão de Ar Comprimido
Arctan	Inverso da tangente
AR _{méd}	Ângulo de Repouso Médio
ATP	Adenosina Trifosfato
BC	Banco Central
BNDES	Banco Nacional do Desenvolvimento
CA	Custos Administrativos
CD	Custos Diretos
CDA	Coordenadoria de Defesa Agropecuária
CG	Cromatografia Gasosa ou Cromatógrafo a Gás
CG	Capital de Giro
CI	Custos Indiretos
CL50	Concentração Letal Média (causa 50% de morte)
cm ²	Centímetro quadrado
C _{méd}	Concentração Média
C _{méd cor}	Concentração Média Corrigida
Conc	Concentração
COP	Custos de Overhead da Planta
C _{pó}	Concentração de DMDS no pó
CR	Coeficiente de Recuperação
CR _{méd}	Coeficiente de Recuperação Médio
CS	Catalisadores e Solventes
CTE	Custo Total de aquisição dos Equipamentos
CTI	Capital Total Investido

CTP	Custo Total de Produção
CTPD	Custo Total de Produção Descontado
CTPD'	Custo Total de Produção Descontado sem correção da inflação
C _{teó}	Concentração Teórica
CV	Cavalo(s)
CVC	Clorose Variegada dos Citrus
CVP	Custos Variáveis de Produção
d	depreciação
DA	Densidade Aparente
DA _{méd}	Densidade Aparente Média
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
D.C.	Depois de Cristo
DC	Densidade Compactada
DC _{méd}	Densidade Compactada Média
DENV-x	Sorotipo x do vírus do dengue
DIC	Detector por Ionização de Chama (flame ionization detector – FID)
DM	Distribuição e Marketing
DMDS	Dimetil Dissulfeto
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
DPBP	<i>Discounted Payback Period</i> (período de retorno do investimento descontado)
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i> (Calorimetria diferencial de Varredura)
E	Valor do Empréstimo
EUA	Estados Unidos da América
Exp	Experimento
FC	Fluxo de Caixa
FCD	Fluxo de Caixa Descontado
FCFRP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FH	Fator de Hausner
FH _{méd}	Fator de Hausner Médio
FOB	<i>Free On Board</i>
FP	Folha de Pagamento
g	Gramas(s)

GA	Goma Arábica
h	Hora ou Altura
HLC	<i>Huanglongbing</i> (Doença do Dragão Amarelo)
I	Impostos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de Carr
ICF	Investimento de Capital Fixo
IC _{méd}	Índice de Carr médio
IPCA	Índice nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IR	Imposto de Renda
J	Joule(s)
kg	kilograma
kgf	Kilograma-força
L	Litro
LB	Lucro Bruto
LBD	Lucro Bruto Descontado
LBD'	Lucro Bruto Descontado sem correção da inflação
LL	Lucro Líquido
LLD	Lucro Líquido Descontado
m ²	Metro quadrado
m ³	Metro cúbico
Mag	Magnitude
m _{aditivo}	Massa de aditivo
m _{DMDS}	Massa de DMDS
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
m _{enxofre}	Massa de enxofre
m _{GA}	Massa de Goma Arábica
min	Minuto(s)
mL	Mililitro
mm	Milímetro
MP	Matéria-prima
m _{Pó}	Massa de pó
MR	Manutenção e Reparos

MSC	Morte Súbita dos Citrus
NPV	<i>Net Present Value</i> (valor presente líquido)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Pesquisa e Desenvolvimento
pH	Potencial de Hidrogênio Iônico
PID	Proporcional-Integral-Derivativo
P_0	Valor a ser pago devido ao empréstimo
PR	Patentes e Royalties
Prop	Proporção Goma Arábica/DMS
PVR	<i>Present Value Ratio</i> (razão valor presente)
PWC	<i>Present Worth Cost</i> (custo em valor presente)
R	Rendimento
r	raio
RB	Remuneração Básica do BNDES
RIFC	Remuneração da Instituição Financeira Credenciada
RFB	Retorno do investimento no mercado Financeiro Bruto (valor presente)
RFL	Retorno do investimento no mercado Financeiro Líquido (valor presente)
R_{Mi}	Rendimento de Microencapsulação
$R_{Mi\ cor}$	Rendimento de Microencapsulação Corrigido
RSM	<i>Response Surface Methodology</i> (método das superfícies de resposta)
S	Seguro
SA	Saldo Acumulado
SAD	Saldo Acumulado Descontado
SO	Suprimentos de Operação
Sop	Vazão do Soprador
SSE	Supervisão e serviços de escritório
t_{agit}	Tempo de agitação
tan	Tangente
T_e	Temperatura de Entrada
TJLP	Taxa de Juros de Longo Prazo
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i> (Análise Termogravimétrica)
T_i	Taxa de Inflação

T_f	Taxa de retorno do investimento financeiro
T_s	Temperatura de Saída
T_{so}	Temperatura de Solidificação
T_{som}	Temperatura de Solidificação Média
T_x	Taxa de juros total
T_v	Temperatura de Transição Vítrea
U_m	Umidade residual
$U_{m\text{ méd}}$	Umidade residual média
UT	Utilidades
USP	Universidade de São Paulo
USP-NF	<i>The United States Pharmacopeia and The National Formulary</i>
V_b	Vazão da bomba peristáltica
V_{DMDS}	Volume de DMDS
VGLM	<i>Visual General Linear Model</i> (modelo linear generalizado visual)
V_{hex}	Volume de Hexano
W	Watt

LISTA DE SÍMBOLOS

μ	Micro (10^{-6})
%	Porcentagem
°	Grau(s)
ϕ	Ângulo
°C	Grau(s) Celsius

1. Introdução e revisão bibliográfica

Spray Drying

Spray drying é uma técnica versátil que tem sido cada vez mais utilizada tanto na secagem e obtenção de pós como na microencapsulação de substâncias. É tradicionalmente utilizada para secagem e obtenção de pós na indústria alimentícia, química, bioquímica e farmacêutica (BENITA, 2006).

A técnica de secagem por *spray drying* é uma operação unitária que consiste na transformação de um produto no estado líquido, podendo o mesmo ser uma solução, emulsão ou suspensão, em um produto particulado, seco através da nebulização do líquido e exposição da névoa formada a uma substância gasosa aquecida. É um processo único no qual as partículas são formadas de forma quase instantânea, na mesma hora em que são secas; muito utilizado para a produção de forma contínua de sólidos na forma de pós, grânulos ou aglomerados (BARBOSA-CÁNOVAS, et al., 2005; PEIGHAMBARDOUST, et al., 2011; CAL, et al., 2010; GHARSALLAOUI, et al., 2007). É uma ideia antiga que foi mencionada pela primeira vez em 1860, sendo que a primeira patente envolvendo essa técnica foi registrada em 1872 (PERCY, 1872). Entretanto, os *sprays dryers* primitivos possuíam muitos problemas com relação à eficiência, desempenho em modo contínuo e segurança do processo, problemas esses que impediram a imediata utilização do processo em escala industrial e atrapalharam a evolução da técnica até a década de 20 quando foi utilizado pela primeira vez em escala industrial para a produção de leite. A fabricação de leite não só foi a primeira aplicação industrial como continua sendo uma das mais importantes até hoje (CAL, et al., 2010).

A disseminação da técnica de *spray drying* se deu com o advento da Segunda Guerra Mundial devido à necessidade de transporte de grandes quantidades de alimentos e aos problemas com a conservação dos mesmos. *Spray drying* era a técnica perfeita para redução do peso e volume de alimentos e para melhorar sua conservação (MASTERS, 2002; BAKER, 1997). Através da remoção de água e diminuição, portanto, da atividade de água, a secagem por *spray drying* garante uma maior estabilidade microbiológica, diminui o risco de degradação química/biológica e reduz custos de transporte e armazenamento (GHARSALLAOUI, et al., 2007). Após esse período, o *spray dryer* foi então descoberto pela indústria farmacêutica na qual ainda é muito utilizado (CAL, et al., 2010).

O processo de *spray drying* pode ser dividido em três etapas principais, a saber: atomização do líquido; secagem através da exposição da névoa a um gás de

secagem em temperatura apropriada; separação das partículas secas do gás de secagem e coleta das mesmas. Todas essas etapas são de extrema importância para as propriedades finais do produto e eficácia do processo de secagem (CAL, et al., 2010; PRINN, et al., 2002). Basicamente, um *spray dryer* consiste de uma bomba de alimentação de produto líquido, um atomizador, um aquecedor de ar, um soprador/aspirador para fornecimento do gás de secagem, uma câmara de secagem, um separador para separar o pó formado do gás e um frasco coletor. Pode haver ainda um sistema de filtragem e lavagem de gases, se necessário (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011).

A atomização ou nebulização é a formação de uma suspensão de líquido em um gás, em geral ar mas também pode ser, mais raramente, um gás inerte como o nitrogênio (MASTERS, 2002; GHARSALLAOUI, et al., 2007). É a parte mais importante do *spray dryer*. Em qualquer tipo de atomização, precisa-se de energia; no caso de líquidos, a energia deve ser suficiente para promover a divisão do líquido em pequenas gotículas (MUJUMDAR, 1995; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011). A atomização de líquidos pode ser feita por pressão, energia centrífuga, energia cinética ou energia ultrasônica e faz com que haja a formação de grandes áreas superficiais. Um metro cúbico de líquido atomizado em gotículas de 100 μm , por exemplo, resulta numa área superficial de 60.000 m^2 , o equivalente à área de 8,4 campos de futebol (padrão internacional). O objetivo é justamente criar a máxima área de transferência de calor possível, o que facilita a transferência de calor do gás para as gotículas evaporando o solvente e otimizando assim a transferência de calor e massa (GHARSALLAOUI, et al., 2007; CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011). A escolha do tipo de atomizador é, portanto, muito importante pois as características finais do produto dependem não só das propriedades do produto atomizado e condições de processo mas também da eficiência do atomizador. Quanto maior a energia fornecida ao líquido menores são as gotículas formadas e, para uma mesma quantidade de energia, o tamanho das gotículas vai ser dependente da vazão de alimentação. Quanto maior a vazão de alimentação, maior é o tamanho das gotículas e, portanto, maiores são as partículas formadas (GHARSALLAOUI, et al., 2007). Devido ao diminuto tamanho das gotículas formadas e à eficiente troca de calor e massa, a evaporação do solvente se dá quase que instantaneamente e o material seco nunca atinge a temperatura de entrada do gás. Dessa forma, o sistema de atomização faz do *spray drying* uma

técnica que permite a secagem de substâncias termolábeis e uma das poucas técnicas que permite o controle das propriedades morfológicas e físico-químicas das partículas formadas (CAL, et al., 2010; VEHRING, 2008).

De acordo com o tipo de energia empregada na nebulização, os atomizadores podem ser classificados em quatro tipos principais: discos rotativos, bicos de atomização por pressão (hidráulicos), bicos pneumáticos e atomizadores ultrassônicos (DEVAHASTIN, 2000; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011). O transporte de líquido para o atomizador é feito através de bombas de alimentação sendo que bombas peristálticas são as mais utilizadas, mas é possível utilizar qualquer tipo de bomba desde que apresente eficiência e repetibilidade. As características do fluido a ser atomizado devem permitir uma alimentação uniforme e capaz de ser repetida e, portanto, a viscosidade do fluido é uma característica importante. Fluidos muito viscosos não conseguem ser transportados por bombas peristálticas, por exemplo, além de a atomização poder ficar comprometida e poder haver o entupimento de dutos do sistema de atomização (CAL, et al., 2010).

Os discos atomizadores rotativos, como o próprio nome diz, possuem a forma de discos que rodam na horizontal com o auxílio de um motor elétrico e possuem canais internos por onde passa o fluido e orifícios por onde esse fluido deixa o disco. Esses canais internos possuem características específicas e ajudam a se obter um maior controle sobre as propriedades da dispersão. Outras características que variam de um disco para o outro e que podem influenciar na qualidade de atomização e nas características finais do produto são o diâmetro do disco, diâmetro e formato dos orifícios e quantidade de canais e orifícios. A atomização é baseada na força centrífuga e, portanto, dependente da rotação do disco que se torna um importante parâmetro de secagem juntamente com a vazão de alimentação (MUJUMDAR, 1995; CAL, et al., 2010). É um atomizador que quase não apresenta problema de entupimento, pode ser utilizado para secagem de produtos abrasivos e que pode funcionar por longos períodos sem a interferência do operador. Entretanto, produz uma grande quantidade de partículas finas, o que pode gerar problemas de controle de poluentes, e são caros quando comparados com o custo de instalação de outros tipos de atomizadores (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011). Um disco atomizador pode ser visto na Figura 1.

Figura 1. Disco atomizador com canais de distribuição retos (MUJUMDAR, 1995)

Figura 2. Diferentes *designs* de discos atomizadores (MUJUMDAR, 1995)

Os discos atomizadores rotativos tendem a direcionar a névoa formada em direção às paredes da câmara de secagem. Isso faz com que nesse caso o diâmetro da câmara de atomização deva ser um pouco maior e o comprimento possa ser um pouco menor. Entretanto, devido a essa peculiaridade, os discos atomizadores tendem a produzir maiores depósitos nas paredes da câmara o que acaba muitas vezes por inviabilizar seu uso para produtos de alto custo, como geralmente é o caso de produtos farmacêuticos. Mesmo assim é o tipo de atomizador mais utilizado, principalmente em escala industrial, por apresentar baixo custo de operação e ser considerado por alguns autores o meio mais eficaz de atomização em *spray drying* (CAL, et al., 2010).

Os bicos hidráulicos ou de pressão, Figura 3, também são conhecidos por bicos de fluido único já que seu funcionamento é baseado no escoamento sob

pressão de um fluido por um canal com diâmetro decrescente. A diminuição do diâmetro causa aumento da pressão e faz com que quando o fluido saia do bico parte da pressão seja transformada em velocidade e o líquido seja então nebulizado. Em geral, o orifício tem diâmetro de 0,4 a 4 mm e o ângulo de atomização varia de 40 a 140°, o que faz com que seja possível a utilização de câmaras de secagem mais estreitas (menor diâmetro). No caso do bico hidráulico o único parâmetro que pode ser ajustado é a pressão que depende da vazão de alimentação. Esse tipo de bico não é adequado para fluidos muito viscosos e, devido à pressão com que o fluido passa pelo bico, geralmente se desgasta com facilidade; qualquer partícula sólida presente no fluido pode acelerar consideravelmente a abrasão do bico danificando-o. É também o tipo de bico com maior risco de entupimento (MUJUMDAR, 1995).

Figura 3. Bico hidráulico ou de pressão (MUJUMDAR, 1995)

Os bicos pneumáticos ou bicos multifluido atomizam o líquido através da utilização de um gás comprimido, em geral ar. Depende, portanto, das características do gás de atomização como velocidade e densidade. O gás de atomização e o líquido são conduzidos por dutos separados se encontrando no final. Há duas configurações possíveis, com o encontro gás-líquido podendo ocorrer dentro do bico ou fora. A configuração com gás encontrando o líquido externamente é mais utilizada por apresentar maior facilidade operacional, já que é mais difícil de entupir. Apesar da construção duplo-fluido ser a mais utilizada, o bico pneumático permite ainda variações como no caso em que se utilizam duas vazões de gases distintas para atomização. Se houver a atomização de apenas um líquido, tem-se uma configuração tri-fluido; se houver a atomização de dois líquidos diferentes, tem-se uma configuração quadri-fluido (CAL, et al., 2010). A configuração quadri-fluido permite a produção de partículas menores que 1 μm de diâmetro e com distribuição de tamanho bem mais estreita que para o bico duplo-fluido e pode ser utilizada, por exemplo, para produção de partículas poliméricas com liberação modificada. Um

exemplo de bico pneumático quadri-fluido pode ser visto na Figura 5 (CHEN, et al., 2008; OZEKI, et al., 2005).

Figura 4. Bico pneumático duplo-fluido (MUJUMDAR, 1995)

Figura 5. Esquema de um bico pneumático quadri-fluido (OZEKI, et al., 2005)

Os bicos pneumáticos possuem vazão máxima de 1000 kg/h (para vazões maiores é necessário um sistema com mais de um bico) e produzem boa dispersão de fluidos com baixa viscosidade, mas também são eficientes para fluidos mais viscosos. A nebulização é dependente da relação entre as vazões de gás atomizador e de líquido (CHEN, et al., 2008; CAL, et al., 2010). É um tipo de bico que permite a utilização de câmaras menores e por isso são bastante utilizados em escala laboratorial e plantas piloto (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011). Permite a produção de vários tipos de produtos farmacêuticos como sistemas autoemulsificantes (YAN, et al., 2011), microcápsulas (POLAVARAPU, et al., 2012), dispersões sólidas (DONTIREDDY, et al., 2011), partículas com liberação modificada (LEAROYD, et al., 2008), pós proteicos com boa estabilidade (FORBES, et al., 1998), entre outros. Sua

utilização em escala industrial, entretanto, é dificultada pelos altos custos operacionais já que a produção de gás comprimido em larga escala é cara.

Nos bicos ultrassônicos têm-se dois eletrodos, colocados entre dois transdutores piezelétricos, aos quais é aplicado um sinal elétrico de alta frequência fazendo com que vibrações ocorram. Essas vibrações são então amplificadas por uma ponta de titânio que vibra em frequência ultrassônica atomizando o líquido que passa por ela. Algumas vantagens desse tipo de bico é a auto-limpeza e o fato de que as gotículas que saem do bico se movem com baixa velocidade diminuindo a possibilidade de acúmulo de material nas paredes da câmara de secagem (CAL, et al., 2010). É, entretanto, um sistema com capacidade limitada (baixas vazões de alimentação) e que pode ocasionar problemas ambientais acústicos (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011).

Um resumo das vantagens e desvantagens de cada tipo de atomizador encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de atomizadores (MUJUMDAR, 1995; CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011)

Atomizador	Vantagens	Desvantagens
Disco Rotativo	<ul style="list-style-type: none"> • É possível a secagem de substâncias abrasivas • Fácil controle do tamanho de partícula • Alta eficiência • Baixo risco de entupimento 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto custo • Necessidade de câmaras maiores
Bico Hidráulico	<ul style="list-style-type: none"> • Construção simples • Baixo consumo de energia • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência à corrosão • Baixa eficiência • Fácil entupimento
Bico Pneumático	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de controle de ampla gama de parâmetros da partícula • Boa eficiência • Dispersão homogênea 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de grandes quantidades de gás comprimido • Pressão do gás comprimido deve ser constante – boa repetibilidade
Bico ultrassônico	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-limpeza • Baixo risco de acúmulo nas paredes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ocasionar problemas ambientais acústicos • Baixa capacidade

Após a etapa de atomização, vem a etapa da secagem propriamente dita. Ao saírem do nebulizador, as gotículas são expostas ao gás de secagem que em geral é ar atmosférico que pode passar por um sistema de filtros se necessário. É possível também a utilização de gases inertes, como o nitrogênio. Não são muito utilizados

devido ao alto custo do gás e da instalação que deve conter um sistema fechado de circulação para que seja viável. Esse sistema fechado de circulação e recuperação de inerte é um módulo a parte comumente chamado de *inert looping* e permite não apenas a recuperação do gás de secagem, mas também do solvente. Apesar do alto custo, sua utilização pode se fazer necessária quando da utilização de substâncias instáveis na presença de oxigênio, insolúveis em água, tóxicas ou quando se tem solventes inflamáveis, já que a combinação desses solventes com alta temperatura e a presença de oxigênio gera risco de explosão do equipamento. Geralmente, esses sistemas fechados são operados com solventes não aquosos e gases inertes, mas podem ser utilizados para secagem de dispersões aquosas de microorganismos quando o vazamento para o meio ambiente dos mesmos é estritamente proibido (CAL, et al., 2010).

O gás de secagem é geralmente aquecido a temperaturas de 100 a 200°C, mas que podem ser mais baixas ou mais altas dependendo da necessidade. Em escala laboratorial esse aquecimento é realizado por resistência elétrica, mas na indústria, devido ao alto custo da eletricidade, costuma-se utilizar queimadores a gás e/ou trocadores de calor. A temperatura de entrada e umidade do gás tem um efeito importante na evaporação de líquido e no teor residual de solvente no produto. Apesar de a temperatura ser a única variável cujo controle é viável, já se mostrou que a secagem com ar seco melhora consideravelmente as propriedades do produto como densidade, escoabilidade e solubilidade (GOULA, et al., 2005; CAL, et al., 2010).

A transferência de calor decorrente do contato da névoa com o gás de secagem faz com que a temperatura das gotículas aumente até um valor constante que é o valor da temperatura de saída do gás úmido. Após atingir essa temperatura, a evaporação de solvente das gotículas se dá a temperatura constante. Entretanto, como a evaporação na superfície de cada gotícula é muito intensa e rápida, e a exposição é curta, a maior parte da gotícula se mantém em baixa temperatura (abaixo dos 40°C) apesar das altas temperaturas de entrada usualmente empregadas no processo pois o calor é utilizado na vaporização do líquido. A secagem termina quando a temperatura da partícula como um todo, parte externa e interna, atinge a temperatura de saída do gás (GHARSALLAOUI, et al., 2007; PAPADAKIS, et al., 1988).

O tipo de câmara de secagem mais utilizado é o vertical cilíndrico que

converge para um cone invertido no fundo, mas o tamanho e forma da câmara de secagem devem ser escolhidos levando em consideração o tipo de atomizador a ser utilizado. Deve-se ter a preocupação de garantir que as maiores gotículas formadas tenham tempo suficiente para secarem antes de atingir as paredes da câmara, pois do contrário haverá grande depósito de produto nas paredes (MUJUMDAR, 1995).

O atomizador pode ser colocado em diversas posições dentro da câmara de secagem, o que gera várias configurações possíveis. Existem três tipos possíveis de configuração fluxo de produto/fluxo de gás de secagem em *spray drying*: co-corrente, contra-corrente e fluxo misto. Na configuração co-corrente, as gotículas/pó seco e o gás de secagem possuem a mesma direção, seja ela do topo para a base com saída da câmara de secagem pelo fundo (mais comum) ou da base para o topo com saída da câmara pela parte superior (menos comum). Nessa configuração as gotículas encontram o gás de secagem com a maior temperatura (pois ele ainda não trocou calor com as paredes da câmara) o que leva a uma rápida evaporação e o produto seco é menos aquecido pois grande parte da energia térmica é utilizada para evaporação do solvente. Isso cria condições seguras para secagem de materiais termolábeis. Neste tipo de configuração podem-se utilizar atomizadores na forma de disco ou bico. É o sistema mais universal e mais utilizado (CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011).

Na configuração contra-corrente o líquido é atomizado na direção oposta à da corrente de gás de secagem. Como o gás de secagem nesse caso já passou pela câmara ele já perdeu boa quantidade de calor quando entra em contato com as gotículas. Essa configuração expõe o produto a elevadas temperaturas, pois é depois de seco que ele entra em contato com o gás mais quente, o que faz com que a temperatura final do produto seja maior do que a temperatura de saída do gás. Portanto, esse sistema só pode ser utilizado para produtos que não são sensíveis à temperatura. Poucas substâncias são secas nessa configuração que acaba sendo bem menos utilizada que a co-corrente. Produtos secos nessa configuração tendem a apresentar maior porosidade, menor densidade e maior diâmetro das partículas. É comum a aglomeração de partículas, o que pode ser bom para algumas aplicações. A principal vantagem desse tipo de configuração é o fato de ser mais econômico energeticamente (CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011; MUJUMDAR, 1995; OAKLEY, 1997; GHARSALLAOUI, et al., 2007).

Na configuração de fluxo misto tem-se uma mistura dos dois sistemas

anteriores. O atomizador é instalado na base da câmara e o líquido é atomizado para cima. As gotículas sobem até que são vencidas pela força da gravidade e pelo fluxo de gás de secagem que vem de cima. É um sistema bom para secagem de vazões baixas de produto, formando assim gotículas maiores, em uma câmara de secagem relativamente pequena pois o caminho do produto pela câmara é longo. Além disso, acaba havendo o contato de produto úmido com produto seco o que favorece a formação de partículas maiores. É o design mais econômico para substâncias termoestáveis (BARBOSA-CÁNOVAS, et al., 2005; MUJUMDAR, 1995; CAL, et al., 2010; PEIGHAMBARDoust, et al., 2011).

Os três tipos possíveis de configuração estão representados na Figura 6.

Figura 6. Configurações típicas em *spray drying* (PEIGHAMBARDoust, et al., 2011; VEGA-MERCADO, et al., 2001)

A separação e coleta do produto seco são feitas de diferentes formas. Após a secagem, o produto é direcionado para o fundo da câmara de secagem onde pode se acumular para ser coletado por dispositivos apropriados ou então ele deixa a câmara juntamente com o gás de secagem e a separação ocorre em outro dispositivo que pode ser, por exemplo, um ciclone ou um filtro (ou ambos). Lavadores químicos podem ser utilizados, após esses coletores, se for necessária a remoção das partículas mais finas ou de poluentes voláteis. No geral, partículas menores tendem a ser carregadas para os dispositivos de separação e partículas maiores tendem a se acumular no fundo da câmara de secagem. Ciclones são os dispositivos de separação mais comumente utilizados. O produto deve então ser coletado e a forma de coleta vai depender do processo ser contínuo ou em batelada. Para processos contínuos é comum a utilização de válvulas rotativas, mas elas não são boas para pós higroscópicos e nesses casos deve-se recorrer a outros métodos. Para processos em batelada, o mais comum é a coleta em um frasco que é retirado ao final do processo (MUJUMDAR, 1995; GHARSALLAOUI, et al., 2007; CAL, et al.,

2010).

Como pode ser observado, o processo de *spray drying* possui muitas variáveis e sua modelagem acaba sendo complexa. Pode-se moldar o processo para que se obtenham as características de produto desejadas, mas para isso é necessário um profundo conhecimento prático e teórico da técnica. Para o operador, o processo de *spray drying* pode ser considerado como um dos processos de secagem mais complicados já que o operador tem papel muito importante no resultado final. Ele tem o controle dos parâmetros de secagem podendo influenciar diretamente, por exemplo, na temperatura de entrada do gás de secagem, na vazão desse gás, na vazão de alimentação de líquido, entre outros. Esses parâmetros, por sua vez, quando combinados vão influenciar na temperatura de saída do processo, no tamanho da gotícula, na eficiência de secagem, e nas propriedades físicas do produto seco como tamanho de partícula, densidade, teor de solvente residual, higroscopicidade, e outros. Além disso, a heterogeneidade de comportamento das diferentes substâncias durante o processo de secagem faz com que, em geral, o operador tenha que trabalhar baseado na experiência ou na tentativa e erro (CAL, et al., 2010; GHARSALLAOUI, et al., 2007).

A temperatura de entrada do gás de secagem é a temperatura com a qual o líquido terá o primeiro contato. Ela pode influenciar na eficiência da secagem, quantidade de solvente removido, teor de solvente residual e propriedades do produto final obtido em geral, dependendo da vazão de alimentação e da vazão de gás de secagem. Já a temperatura de saída é derivada da temperatura de entrada, vazão de gás de secagem, vazão de alimentação, entalpia de evaporação do solvente, quantidade de sólidos no produto líquido, etc. Essa interdependência das variáveis é que torna o controle do processo complexo (CAL, et al., 2010).

A temperatura de saída é um dos parâmetros mais importantes (se não for o mais importante) do processo de secagem em *spray dryer*, pois é a maior temperatura à qual o produto seco será aquecido influenciando diretamente nas suas propriedades finais. É a referência de controle do secador. Como no processo de *spray drying* a temperatura dentro da câmara cai acentuadamente devido à alta troca de calor envolvida, aproximadamente na metade da câmara já se tem temperatura constante igual à de saída. Essa temperatura de saída é comumente medida no caminho entre a câmara de secagem e o ciclone (CAL, et al., 2010; GHARSALLAOUI, et al., 2007).

No caso da vazão de gás de secagem, alguns autores recomendam ajustá-la na vazão máxima possível já que ela vai impactar não somente na secagem do produto, mas também na eficiência de separação do pó no ciclone (CAL, et al., 2010; MAURY, et al., 2005).

Os parâmetros do atomizador como vazão de gás comprimido (no caso de bico pneumático) ou velocidade de rotação (no caso de disco atomizador) vão influenciar diretamente no tamanho de gotícula. Quanto menor o tamanho das gotículas formadas, maior a área superficial e, portanto, mais rápida e eficiente é a secagem e menores são as partículas formadas, e vice-versa (MUJUMDAR, 1995; CAL, et al., 2010).

As melhores condições de secagem são obtidas quando se tem um conjunto de alta temperatura do gás de entrada, alta percentagem de sólidos no líquido e facilidade de pulverização e secagem. A alta percentagem de sólidos facilita o processo de secagem aumentando o rendimento e o tamanho de partícula. Outra característica do líquido que é importante é a temperatura já que diferentes temperaturas fazem com que se tenham diferentes viscosidades e fluidez, o que interfere na atomização (GHARSALLAOUI, et al., 2007).

Um dos principais problemas a ser enfrentado quando se seca por *spray drying* é a adesividade. Sabe-se que materiais ricos em açúcares, especialmente açúcares de baixo peso molecular, e/ou ácidos não são passíveis de secagem por *spray drying* pois possuem alta adesividade (GHARSALLAOUI, et al., 2007; SOLLOHUB, et al., 2010). As condições usuais de secagem faz com que se atinja a temperatura de transição vítrea (T_v) o que causa maior depósito de material nas paredes da câmara diminuindo o rendimento. Além disso, o produto apresenta maior viscosidade e higroscopicidade. Não existe solução para esse problema, mas em geral busca-se trabalhar em uma temperatura pelo menos 10°C abaixo da T_v . Entretanto, a T_v de açúcares de baixo peso molecular é tão baixa que dificulta muito o processo. Outra opção seria a incorporação de aditivos de secagem, excipientes de alto peso molecular como a maltodextrina, mas nem sempre se conseguem resultados satisfatórios (SOLLOHUB, et al., 2010).

Outro desafio imposto pela técnica é o escalonamento. Apesar do desenvolvimento da secagem em escala laboratorial ser essencial, o escalonamento para escala industrial quase nunca é algo simples. Mas apesar das dificuldades, existem muitos casos de sucesso no escalonamento do processo de secagem para

a escala industrial. É o caso da secagem de formulações contendo ibuprofeno ou paracetamol e carboidratos (SOLLOHUB, et al., 2010; GONNISSEN, et al., 2008).

Algumas das aplicações do *spray drying* são: produção de leite em pó, café, chá, temperos, clara de ovo em pó, proteínas de soja e leite, pigmentos para tintas, materiais cerâmicos, fertilizantes, polpas de frutas, vegetais, carboidratos, vacinas, medicamentos, resíduos industriais, entre outros – Tabela 2 (MUJUMDAR, 1995). Na indústria farmacêutica em especial o *spray drying* tem sido cada vez mais utilizado para produção de pós devido à vasta utilização de formas de dosagem orais (MAA, et al., 1999). Apesar de utilizar altas temperaturas o tempo de residência na câmara de secagem é muito pequeno o que o torna um dos principais processos utilizados na secagem de produtos termolábeis como enzimas, bactérias, proteínas, etc.

A sua versatilidade é reconhecida por permitir o controle de diversas características do produto seco, como tamanho de partícula, morfologia, densidade aparente, escoabilidade, higroscopicidade, atividade de água e compressibilidade. No entanto, o preço pela sua versatilidade é a necessidade, por parte do operador, de obter o conhecimento científico sobre o processo de secagem por atomização como um todo e das diversas variáveis que podem interferir no processo e, portanto, na qualidade final do material seco.

Tabela 2. Aplicações do processo de *spray drying* (MUJUMDAR, 1995)

Área	Tipo de Aplicação
Indústria Química	Resinas, catalizadores (KIM, et al., 2011; MATSUMOTO, et al., 2010; WRIGHT, et al., 2011), amino-ácidos (SOU, et al., 2011)
Indústria Cerâmica	Óxido de alumínio (XU, et al., 2010), óxido de ferro (HUANG, et al., 2010), caolin (YAN, et al., 2008), carbetos
Tintas e Pigmentos	Amarelo cromo, corante alimentício, dióxido de titânio, pigmentos de tintas (CANON, 1985; METZ, et al., 2001)
Fertilizantes	Nitratos, sais de amônio (CHEN, et al., 2011), fosfatos, quitosana e sais inorgânicos (LUBKOWSKI, et al., 2009)
Detergentes e tenso-ativos	Alvejantes (SARAN, et al., 1983; BALLIELLO, et al., 1987; ARUMUGAM, et al., 2002), agentes emulsificantes, detergentes (SOMERVILLE, et al., 2011; MURKUNDE, et al., 2011; SOMERVILLE, et al., 2011)
Indústria de Alimentos	Leite, proteína do leite (GAIANI, et al., 2011), proteína de soja (KEERATI-U-RAI, et al., 2011), ovo
Frutas e Vegetais	Banana (EVELIN, et al., 2007), tomate, leite de coco, coco (ZHANG, 2009; LIN, et al., 2010), açaí (TONON, et al., 2011)
Carboidratos	Glucose (NIPPON SHIRYO KOGYO, 2004), maltodextrina (WANG, et al., 2011)
Bebidas	Café (UCC UESHIMA KOHI, 2003), chá (NADEEM, et al., 2011)
Farmacêuticos	Penicilina, derivados do sangue (JAMROZ, et al., 2012), enzimas, vacinas (AÑO, et al., 2011; OHTAKE, et al., 2010)
Indústria Bioquímica	Algas (ZHENG, 2011; LI, et al., 2011), enzimas, extratos de leveduras (TEIXEIRA, et al., 2011), antibióticos (YAO, et al., 2004; KHO, et al., 2010)
Controle de Poluição Ambiental (Efluentes)	Dessulfurização de gases de combustão (SCALA, et al., 2011), Liquor negro da indústria papeleira (ISHIDA, et al., 1996)

Microencapsulação

A microencapsulação consiste no aprisionamento de substâncias sólidas, líquidas ou gasosas em uma matriz polimérica ou outra substância que consiga formar um invólucro (BENITA, 2006). As partículas obtidas nesse processo são chamadas de micropartículas, microcápsulas ou microesferas (JYOTHI, et al., 2010). É uma técnica que depende das propriedades físicas e químicas do material a ser microencapsulado (JACKSON, et al., 1999). A microencapsulação permite proteger a substância das condições ambientais, estabilizar substâncias sensíveis, eliminar incompatibilidades, mascarar um gosto desagradável ou outra propriedade organoléptica como cor e odor, manejar substâncias tóxicas de forma mais segura e desenvolver formas de dosagem com liberação modificada, sendo este último muito estudado na área farmacêutica (BENITA, 2006; PU, et al., 2011; JYOTHI, et al., 2010). Algumas vantagens de se obter uma liberação prolongada ou sítio-específica são a liberação precisa de baixas doses de fármacos potentes, redução da concentração do fármaco em outros locais que não os órgãos ou tecidos alvo e

proteção dos compostos lábeis, antes e depois da administração, até exercerem a sua ação farmacológica (SILVA, et al., 2003). Outra finalidade para o uso da microencapsulação que está sendo bastante estudada é a melhora da solubilidade de fármacos com baixa solubilidade.

Várias técnicas podem ser utilizadas para a produção de microcápsulas, como *spray drying*, *spray congealing*, secagem em leite fluidizado, extrusão, coacervação, e extrusão centrífuga. Entretanto, o *spray drying*, apesar de ser comumente considerado uma técnica de desidratação de substâncias, é uma das técnicas preferidas sendo a técnica mais utilizada para microencapsulação na indústria de alimentos, por exemplo, devido ao seu baixo custo e à disponibilidade de equipamento. A secagem pelo método de *spray drying*, ainda que seja considerada como uma operação em que há perda de energia já que é impossível utilizar todo o calor gerado, chega a ser até 50 vezes mais barata que a secagem por liofilização (PU, et al., 2011; JYOTHI, et al., 2010; GHARSALLAOUI, et al., 2007).

De modo geral a substância é microencapsulada em um polímero biodegradável ou biocompatível formando partícula com diâmetro da ordem de 1 a 1000 μm (BENITA, 2006). Quando o tamanho da partícula é menor que 1 μm ela é chamada de nanopartícula, nanocápsula ou nanoesféra; partículas cujo diâmetro se encontra na faixa de 3-800 μm são chamadas de micropartículas, microcápsulas ou microesferas; e partículas maiores que 1000 μm são chamadas de macropartículas (JYOTHI, et al., 2010). As microcápsulas ou micropartículas são formadas por dois componentes, o material central ou *core* e o material encapsulante ou *casca*. O *core* é composto de uma ou mais substância(s) ativa(s) e o material encapsulante recobre essa(s) substância(s). Como exemplos de classes de polímeros biodegradáveis utilizados podem ser citados poliésteres poliamidas, poliaminoácidos, policarbonatos, poliuretanos, quitosanas, gelatina, gomas naturais, entre outras. Já as substâncias ativas podem ser proteínas, peptídeos, óleos voláteis, pigmentos, catalisadores, pesticidas, etc. (BENITA, 2006; JYOTHI, et al., 2010). Para se escolher o material encapsulante, devem-se levar em consideração as propriedades físico-químicas do material como solubilidade, peso molecular, cristalinidade, difusibilidade, propriedades de formação de filme, propriedades emulsificantes, etc., o objetivo pretendido através da microencapsulação (aplicação) e o custo. A escolha correta é muito importante já que tem impacto direto na eficiência de microencapsulação, estabilidade da microcápsula e adequação da microcápsula à aplicação

(GHARSALLAOUI, et al., 2007).

Entretanto, nem sempre é uma escolha simples de ser feita, acabando por envolver, muitas vezes, um processo de tentativa e erro no qual se produz a microcápsula e avalia-a através da determinação da eficiência de encapsulação, estabilidade, grau de proteção conferido à substância ativa, entre outros (PÉREZ-ALONSO, et al., 2003). Apesar disso, algumas substâncias como maltodextrina, goma arábica e gelatina, por exemplo, são consideradas bastante adequadas para microencapsulação, pois possuem a propriedade de formar um invólucro denso com boa proteção da substância ativa contra oxidação e deterioração (GHARSALLAOUI, et al., 2007).

A goma arábica é uma resina natural extraída de duas espécies de acácia, *Acacia senegal* e *Acacia seyalda*, da região sub-saariana e composta de ácido D-glucorônico, L-ramnose, D-galactose e L-arabinose, além de alguns ácidos derivados e aproximadamente 2% de proteínas. É amplamente utilizada devido à sua excelente capacidade emulsificante atribuída a essa fração de proteínas, à capacidade de proteção da substância ativa e à boa propriedade de fluxo conferida às partículas. A goma arábica é preferida em relação a outras gomas por produzir emulsões estáveis em uma gama grande de pH com a maioria dos óleos. Apesar dessas vantagens, deve-se ressaltar que a goma arábica apresenta proteção parcial contra a oxidação já que ela acaba agindo como uma membrana semipermeável e isso pode impactar na durabilidade e estabilidade das microcápsulas (DICKINSON, 2003; KRISHNAN, et al., 2005; GHARSALLAOUI, et al., 2007; SANTOS, 2008).

O enxofre, por sua vez, não é um material comumente empregado na microencapsulação de substâncias, especialmente através de *spray drying* ou *spray congealing*. Entretanto, a proposta de tentar utilizá-lo deve-se ao fato dele já ser uma substância empregada nas lavouras de citrus como fungicida e acaricida (NAKANO, 2011). Sua utilização como microencapsulante traria portanto um benefício extra ao juntar dois produtos em um. Além disso, por ser um produto já utilizado nas lavouras, não se faz necessário um estudo do impacto ambiental do agente microencapsulante no solo.

Dois tipos de micropartículas podem ser formadas: microcápsulas e microesferas. Basicamente, microcápsulas são partículas nas quais se tem um núcleo formado pela(s) substância(s) ativa(s) e envolto por um invólucro polimérico. O(s) fármaco(s) que compõe(m) o núcleo pode(m) se encontrar no estado sólido,

líquido ou gasoso e a camada polimérica que forma o invólucro é contínua e pode ser porosa ou não porosa. Dependendo da composição da camada polimérica, das propriedades físico-químicas da(s) substância(s) ativa(s) e da técnica utilizada para microencapsulação pode-se obter diferentes tipos de micropartículas, com formatos variados, a presença de múltiplos núcleos e invólucro simples ou duplo (Figura 7). Microesferas por sua vez são micropartículas nas quais o fármaco encontra-se homogeneamente dissolvido ou disperso na matriz polimérica. Não apenas a micromorfologia das microesferas e microcápsulas é diferente, mas também as propriedades de liberação da substância ativa. As microesferas apresentam a vantagem de eliminarem a possibilidade de ocorrência de uma super dosagem, o que pode vir a ser catastrófico, devido ao rompimento do invólucro (BENITA, 2006; GHARSALLAOUI, et al., 2007).

Figura 7. Microcápsulas com diferentes morfologias (GIBBS, et al., 1999; GHARSALLAOUI, et al., 2007)

Há várias técnicas de microencapsulação e elas podem ser divididas em três tipos: métodos químicos, métodos físico-químicos e métodos físico-mecânicos. A escolha da técnica deve ser baseada na natureza física da substância ativa (JYOTHI, et al., 2010).

Dentre os métodos químicos temos a polimerização interfacial, onde a membrana encapsulante é formada na superfície da gotícula por polimerização de monômeros multifuncionais reativos. Os monômeros multifuncionais encontram-se dissolvidos na substância ativa e uma amina multifuncional é adicionada à mistura para iniciar a reação. Outra técnica é a polimerização *in situ*, na qual a cápsula também é formada por monômeros polimerizantes, mas nesse caso não há a adição

de agentes reativos (JYOTHI, et al., 2010).

Os métodos físico-químicos englobam a coacervação e separação de fase e a encapsulação polimérica por rápida expansão de fluidos supercríticos, por exemplo (JYOTHI, et al., 2010).

E dentre os métodos físico-mecânicos temos *spray drying*, *spray congealing*, leite fluidizado, evaporação de solvente, etc. O *spray drying* é um processo comercial de baixo custo utilizado principalmente para microencapsulação de fragrâncias, óleos e sabores (JYOTHI, et al., 2010). O processo de *spray drying* foi desenvolvido ligado à produção de leite que nada mais é que um processo de microencapsulação onde a gordura forma o núcleo protegida contra oxidação por uma barreira composta de lactose e proteínas (GHARSALLAOUI, et al., 2007). Enquanto no *spray drying* a substância ativa é dispersa em uma solução polimérica que é nebulizada em uma câmara quente (secagem através de gás aquecido) de forma que a cápsula é formada por evaporação do solvente, no *spray congealing* a substância ativa é dispersa em um material encapsulante fundido ao invés de numa solução encapsulante e a solidificação e formação da capsula se dá através de atomização em câmara fria (solidificação através de gás resfriado) (JYOTHI, et al., 2010). Essa técnica é ideal para se realizar a microencapsulação utilizando-se materiais sólidos à temperatura ambiente mas com baixo ponto de fusão como alguns polímeros, ceras e gorduras, entre outros, como agente encapsulante.

A retenção da substância ativa durante o processo de microencapsulação por *spray drying* depende das propriedades da dispersão/emulsão a ser seca e das condições de secagem. Propriedades como funcionalidade química, solubilidade e difusão na matriz formada impactam diretamente no grau de retenção da(s) substância(s) ativa(s) durante o processo de secagem por *spray drying*. A eficiência de microencapsulação pode ser aumentada, por exemplo, através do aumento do teor de sólidos da solução encapsulante. A maior perda de voláteis durante a microencapsulação se dá na parte inicial do processo, quando não houve ainda a formação da “casca”. Mas o uso de alguns compostos específicos pode modificar as propriedades de secagem das microcápsulas. (GHARSALLAOUI, et al., 2007).

Spray Congealing

No processo de *spray congealing* (também chamado de *spray chilling* ou *spray cooling* por alguns pesquisadores), da mesma forma que no *spray drying*, a

substância de interesse é dissolvida ou dispersa em um veículo e este é nebulizado. A diferença é que o veículo neste caso encontra-se fundido e é utilizada uma corrente de ar frio para solidificação do veículo e formação de micropartículas. Assim como no *spray drying*, a técnica é rápida e ocorre em um único passo (SILVA, et al., 2003). A grande diferença do *spray congealing* para o *spray drying*, e que pode ser apontada como a principal vantagem da técnica para a produção de micropartículas, é que não há necessidade de utilização de solventes orgânicos ou aquosos (PASSERINI, et al., 2003). Além disso, o processo é mais rápido e energeticamente econômico quando comparado a outras técnicas de microencapsulação, inclusive o *spray drying*. Além disso, o *spray congealing* é um método atrativo para microencapsulação, pois é uma técnica versátil, com ampla utilização e boa eficiência na encapsulação (PASSERINI, et al., 2006).

O esquema básico do processo *spray congealing* encontra-se ilustrado na Figura 8. Esse esquema aplica-se também ao processo de *spray drying* com a diferença de que, neste processo, o produto encontra-se no estado líquido ao invés de fundido e a secagem ocorre através de ar aquecido ao invés de ar resfriado.

Figura 8. Esquema básico de um processo de *spray congealing*

Por ser uma técnica muito parecida com a de *spray drying*, pode-se utilizar o mesmo equipamento com algumas adaptações. Como se trabalha com o veículo fundido, além de se manter o veículo em um recipiente aquecido, deve-se ter uma

bomba peristáltica, mangueiras e bico todos com aquecimento e isolamento para evitar a perda excessiva de calor no caminho até o bico, o que poderia ocasionar solidificação antecipada e entupimento da mangueira e/ou do bico.

Assim como no *spray drying*, a eficiência do processo de *spray congealing* está relacionada à eficiência da atomização. Essa atomização pode ser feita pelos mesmos dispositivos citados para o processo de *spray drying* (ALBERTINI, et al., 2008).

Na indústria farmacêutica, é possível com o uso do *spray congealing* melhorar a taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade do fármaco ou produzir partículas com liberação modificada através da escolha correta do veículo e outros aditivos (MACKAPLOW, et al., 2006).

A técnica de *spray congealing* é relativamente nova, com uma quantidade de estudos bem menor que a técnica de *spray drying*, e tem sido muito utilizada principalmente para microencapsulação de substâncias. Há estudos mostrando sua utilização, por exemplo, para produção de dispersões sólidas (MARTINS, et al., 2012), preparação de micropartículas mucoadesivas para melhorar atividade antifúngica (ALBERTINI, et al., 2009), produção de micropartículas lipídicas para uso tópico (PASSERINI, et al., 2009), incorporação de ácido aminolevulínico em veículo de baixo ponto de fusão para uso tópico visando melhorar a estabilidade (AL-KASSAS, et al., 2009), microencapsulação de fármacos com baixa solubilidade em água visando melhorar a taxa de dissolução (QI, et al., 2010; ELKORDY, et al., 2010), entre outros.

O dimetil dissulfeto

O dimetil dissulfeto (DMDS) por sua vez é um composto sulfúrico volátil muito utilizado como agente de extração, odorífero para gases, matéria prima para produção de dimetilsulfóxido, em refinarias de óleo como agente de sulfidação, nas petroquímicas para reduzir o número de operações de decarbonização, nas indústrias metalúrgicas devido às suas propriedades anti-corrosivas e em indústrias de química fina como um intermediário químico (ARKEMA; MASHKINA, 2011). Nos últimos anos, no entanto, tem despertado um crescente interesse devido a sua comprovada atividade repelente e inseticida (GAUTIER, et al., 2008; ROUSEFF, et al., 2008) além de ação nematicida e desinfetante do solo (COOSEMANS, 2005).

Figura 9. Estrutura química do DMDS: representação linear e em 3D (SIGMA-ALDRICH; KALINOVÁ, et al., 2010)

O DMDS é uma substância derivada de plantas. Algumas plantas possuem a capacidade de liberar compostos sulfúricos voláteis na atmosfera, como o DMDS, em resposta a ataques de insetos (DUGRAVOT, et al., 2003). Esses compostos secundários voláteis são também conhecidos como defensivos químicos e podem alterar o metabolismo e a atividade do sistema nervoso dos insetos (RAUSCHER, 1992). Dessa forma, são letais para insetos generalistas mas, entretanto, são inofensivos para insetos especialistas (DUGRAVOT, et al., 2003; BRATTSEN, 1992). Outras plantas produzem substâncias que não estão diretamente relacionadas ao seu sistema metabólico, mas que diminuem ou inibem a palatabilidade da planta para organismos herbívoros. O alho porró (*Allium porrum* L.), por exemplo, produz compostos baseados no enxofre como defesa a ataque de insetos. Os compostos ativos presentes no alho (*Allium sativum* L.), que é usualmente utilizado como um inseticida e repelente natural, também são substâncias sulfúricas. No Vietnã verificou-se que plantações de laranja intercaladas com goiabeiras não eram afetadas pelo *greening* ou huanglongbing (HLB), uma doença devastadora transmitida pelo *Diaphorina citri* (forma asiática da doença) ou *Trioza erytreae* (forma africana da doença) que tem se espalhado pelo mundo todo e despertado preocupação por ser incurável, quando comparadas com plantações próximas infestadas (ROUSEFF, et al., 2008; COELHO, et al., 2002). O *greening* é causado pela bactéria *Candidatus liberibacter* spp e as plantas infectadas entram em declínio e começam a produzir frutos deformados com sabor ruim, amargo. É uma doença incurável e leva à morte da planta em poucos anos (ROUSEFF, et al., 2008). Um estudo posterior demonstrou que as folhas da goiabeira quando feridas produzem DMDS como uma resposta defensiva, sendo este composto responsável pelo efeito repelente contra o *D. citri*. Substâncias sulfúricas voláteis são extremamente potentes em termos de efeitos fisiológicos e aroma, e compostos como o DMDS são altamente tóxicos para a maioria das espécies de insetos (ROUSEFF, et al., 2008).

Outro estudo demonstrou que o composto Di-*n*-propil dissulfeto, identificado como o maior constituinte volátil da semente de neem, possui atividade larvídica

para alguns mosquitos entre eles o *Aedes aegypti*, mosquito vetor do dengue (BALADRIN, et al., 1988).

Fumigantes são inseticidas gasosos muito utilizados no controle de pestes. O fumigante volátil brometo de metila ou bromometano (CH_3Br) tem sido amplamente utilizado contra uma ampla gama de pestes (GAUTIER, et al., 2008). No estado gasoso, ele é particularmente efetivo contra ovas e insetos adultos. Entretanto, apesar da sua alta toxicidade para uma ampla gama de pragas, o brometo de metila possui também várias desvantagens como uma redução da germinação de sementes e uma grande contribuição para a destruição da camada de ozônio (WATSON, 1992). Seu uso está sendo coibido, portanto, por fazer parte da lista de substâncias redutoras do ozônio estratosférico do Protocolo de Montreal (GAUTIER, et al., 2008). Além do brometo de metila, há apenas mais um fumigante em uso que é a fosfina ou hidreto de fósforo (PH_3). Apesar da fosfina não interferir na germinação de sementes (SITTISUANG, et al., 1985), ela possui outras desvantagens como o longo tempo requerido para eliminar a praga (3 a 7 dias), o desenvolvimento de resistência a essa substância em várias espécies de insetos que atacam produtos estocados (ZETTLER, et al., 1989; PRICE, 1991) e o dano oxidativo considerável observado em mamíferos (DUGRAVOT, et al., 2003). O dimetil dissulfeto (DMDS) tem sido considerado um promissor substituto para o brometo de metila (GAUTIER, et al., 2008), já que se espera um crescimento do uso de compostos sulfúricos voláteis devido à limitação legal do uso do brometo de metila e da fosfina. Além disso, o DMDS não só é altamente volátil como se mistura prontamente com o ar e, devido à sua pequena molécula, se difunde e penetra nos produtos mais rapidamente que outros fumigantes. O DMDS atua nos insetos diminuindo a produção de ATP através da inibição do complexo IV (citocromo c oxidase) da cadeia respiratória mitocondrial (DUGRAVOT, et al., 2003; ROUSEFF, et al., 2008); e o fato de que ele altera a cadeia de transferência de elétrons de forma diferente dos outros compostos utilizados indica que provavelmente insetos resistentes apresentariam baixa resistência cruzada ao DMDS (DUGRAVOT, et al., 2003).

Deve-se ressaltar, entretanto, que estudos prévios mostraram que o DMDS também apresenta toxicidade aos mamíferos. Um estudo conduzido por Dugravot et al. mostrou que o CL_{50} , fator que mede a toxicidade de uma substância, para o inseto mais susceptível testado (o *Dinarmus basalis*) é apenas cinco vezes menor

que o medido para ratos. Dessa forma, apesar do DMDS apresentar um grande potencial de utilização como fumigante e inseticida, precauções devem ser tomadas e novos estudos devem ser realizados devido à sua toxicidade para os mamíferos (DUGRAVOT, et al., 2003).

O dengue

O dengue e o dengue hemorrágico são considerados como as arboviroses mais importantes do ponto de vista da saúde pública além de serem também as mais disseminadas (NOGUEIRA, et al., 2001). Arbovirose é uma abreviação derivada do termo *arthropod-borne virus*, em outras palavras, é uma infecção viral transmitida por artrópodes, como os mosquitos (BENENSON, 2012).

O dengue é uma virose muito antiga. Há relatos de doenças clinicamente compatíveis com o dengue desde 265 D.C., quando o primeiro relato aparece em uma Enciclopédia Chinesa de Sintomas de Doenças e Remédios, publicada durante a Dinastia Chin. Nessa enciclopédia há a descrição de uma doença com sintomas compatíveis com o dengue e nomeada pelos chineses como Envenenamento da Água (*water poison*) já que eles achavam que a doença estava associada com a água e tinha de alguma forma conexão com insetos. Os primeiros relatos de grandes epidemias que são consideradas como sendo possivelmente dengue, entretanto, ocorreram nos anos de 1779 e 1780, na Ásia, África e América do Norte. Através dos relatos existentes verifica-se que o dengue, ou então uma doença muito similar a ele, já estava disseminada por uma ampla área geográfica antes mesmo do século XVIII, quando se iniciou a primeira pandemia de uma doença parecida com o dengue (GUBLER, 1998).

A partir da constatação da primeira pandemia de dengue verifica-se um padrão de epidemias não tão frequentes mas de grandes proporções. Com o aumento das transmissões epidêmicas, cidades do sul da Ásia desenvolveram hiperendemicidade, que é a cocirculação de vários sorotipos do vírus do dengue, e o dengue hemorrágico epidêmico apareceu pela primeira vez nas Filipinas. Em vinte anos a forma epidêmica do dengue hemorrágico havia se espalhado por todo o sudeste asiático e por volta de 1975 era a principal causa de hospitalização e morte de crianças na região (WHO, 1986). Entretanto, já havia epidemias de dengue no mundo todo.

Nos anos 50, 60 e boa parte dos anos 70 epidemias de dengue eram algo

raro na América pois o principal vetor do dengue na região, o mosquito *Aedes aegypti*, havia sido erradicado da maior parte da América Central e do Sul, inclusive do Brasil, através de programas de erradicação nacionais centralizados, verticalizados e com estruturação militar nos quais disciplina e hierarquia eram características marcantes. Mas os programas de erradicação foram cancelados no início dos anos 70 e o *Aedes Aegypti* voltou a invadir os países dos quais ele havia sido banido de forma que nos anos 90 a distribuição geográfica do *Aedes aegypti* nas Américas já é praticamente igual ao que era antes dos programas de erradicação, como pode ser visto na Figura 10. Por conseguinte, como poderia ser esperado, o dengue epidêmico voltou a surgir nos países reinfestados. Nessa época, novos sorotipos do dengue foram gradualmente introduzidos e muitos países passaram a apresentar hiperendemicidade ao invés de não apresentar endemicidade (não apresentar a doença de forma endêmica) ou apresentar hipoendemicidade (quando se tem apenas um sorotipo). O dengue hemorrágico epidêmico surge então também na América e a partir de 1981 se alastra por boa parte do território – Figura 11. (TAUIL, 2002; GUBLER, 1998).

No Brasil, após sessenta anos sem registro de casos de dengue (1923-1983), o *Aedes aegypti* foi reintroduzido no país a partir de Salvador. Em 1976 foi detectada uma infestação que não pôde ser eliminada e que se disseminou para outros estados culminando posteriormente na infestação de todos os estados brasileiros. Em 1982 houve a primeira epidemia em muitos anos que ocorreu em Boa Vista, Roraima. A partir de então, o país tem sofrido constantemente com epidemias de dengue, pois assim como em qualquer país tropical, a temperatura e umidade favorecem a proliferação do *Aedes aegypti* (TAUIL, 2001; TAUIL, 2002).

Figura 10. Distribuição geográfica do *Aedes aegypti* nas Américas nos anos 30, 70 e 1998 (GUBLER, 1998)

Figura 11. Evolução do dengue hemorrágico nas Américas (GUBLER, 1998)

Atualmente, estima-se que 2,5 bilhões de pessoas no mundo todo estejam sob risco de infecção, dos quais quase 1 bilhão vive em regiões urbanas de países tropicais e subtropicais do sudeste asiático, do pacífico e das Américas. Estima-se que mais de 50 milhões de infecções ocorram anualmente, sendo meio milhão de hospitalizações por dengue hemorrágico com taxa de fatalidade excedendo 5% em algumas áreas (GUZMAN, et al., 2010; WHO/TDR, 2009). Em 2011 (até o dia primeiro de outubro), o Brasil registrava uma taxa de mortalidade por dengue de 6,1%

(considerando-se a totalidade dos óbitos em relação ao total de casos graves notificados). No Rio de Janeiro, estado que apresentou maior número de mortes, a taxa de mortalidade foi de assustadores 23% (COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE, 2011).

Um fato de grande importância que veio para reconhecer o impacto do dengue no mundo foi a revisão de 2005 do Regulamento Sanitário Internacional (*International Health Regulations*) que menciona o dengue e a febre amarela como exemplos de doenças que podem vir a se tornar casos internacionais de emergência de saúde pública e que nesse caso deveriam ser notificadas à Organização Mundial de Saúde (OMS) (GUZMAN, et al., 2010).

No Brasil, os casos de dengue e dengue hemorrágico têm aumentado sistematicamente nos últimos vinte anos, apesar dos esforços de controle e combate empregados. Segundo estatísticas fornecidas pelo Ministério da Saúde, de 1990 a 2011 foram relatados mais de 6,7 milhões de casos de dengue no país. Destes, 51% concentra-se em apenas 5 estados: Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Bahia e Ceará (ordem decrescente de número de casos registrados de 1990 a 2011). Essa tendência se manteve em 2011 em que esses mesmos estados foram responsáveis por 55% dos 764 mil casos registrados no país. O número de casos de dengue hemorrágico também vem crescendo, especialmente a partir de 2001, sendo que só no ano de 2011 foram registrados 2.800 casos no país. Mas ainda mais alarmante é o número de óbitos decorrentes de casos de dengue e dengue hemorrágico. Apenas nos últimos dois anos foram registrados 647 mortes devido a casos de dengue com complicações e 491 mortes devido a casos de dengue hemorrágico. O ano de 2010 foi o ano de maior número de mortes por dengue e dengue hemorrágico registrado no Brasil. A evolução do dengue, dengue hemorrágico e dos casos de óbito no país pode ser visualizada nas Figuras 12 a 15 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Figura 12. Evolução do dengue no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Figura 13. Evolução do dengue hemorrágico no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Figura 14. Evolução do número de óbitos decorrentes de casos de dengue/dengue hemorrágico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Figura 15. Distribuição dos casos de dengue no Brasil durante o ano de 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Atualmente no Brasil, os dados relativos aos casos de dengue estão cada vez mais precisos desde que a portaria 104/2011 estabeleceu a obrigatoriedade de notificação imediata dos casos graves e óbitos por dengue pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Essa medida teve por objetivo, além de tornar mais sensível o sistema de vigilância do dengue, orientar a organização da assistência nos estados e municípios através de informações oportunas (COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE, 2011).

Em 2011, em balanço sobre o dengue emitido pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle do Dengue da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ribeirão Preto foi apontado como destaque no Estado de São Paulo como município com maior número de casos, 29.494 notificações até o dia primeiro de outubro. Um dado alarmante sobre a gravidade do problema em nossa região (COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE, 2011).

O dengue é uma doença febril aguda causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* que é a mesma família à qual pertencem os vírus causadores da febre amarela e diversos outros vírus que causam encefalite. Há aproximadamente setenta viroses nesta família de vírus (SIEGEL, 1999; KUNO, et al., 1998). Os flavivírus são relativamente pequenos, com tamanho variando entre 40 e 50 nm, são esféricos e apresentam um envelope lipídico. Todos os flavivírus possuem um grupo comum de epitopos ou determinantes antigênicos (menor porção de antígeno com potencial de gerar resposta imune) na proteína do envelope que

resulta em extensas reações cruzadas em testes sorológicos, o que dificulta o diagnóstico de flaviviroses, especialmente no caso dos vírus do dengue. Existem quatro sorotipos do vírus do dengue chamados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A infecção por um sorotipo do dengue confere à pessoa imunidade contra aquele vírus, mas não confere imunidade cruzada contra os outros sorotipos, o que quer dizer que uma mesma pessoa poderia ser infectada com até quatro sorotipos do dengue em sua vida (GUBLER, 1998). No Brasil, observa-se um predomínio marcante do sorotipo DENV-1, isolado em 86,1% das amostras positivas de 2011 (de Janeiro a Agosto). Apenas cinco estados apresentaram os quatro sorotipos do dengue: São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Ceará e Pernambuco, todos com predomínio do sorotipo DENV-1. Verificou-se, entretanto, que apenas três estados não apresentavam hiperendemicidade. Até agosto, o Amapá era o único estado em 2011 em que nenhum sorotipo foi identificado. A distribuição dos sorotipos de dengue isolados no Brasil por estado, de janeiro a agosto de 2011, pode ser observada na Figura 16.

Figura 16. Sorotipos de dengue isolados no Brasil por estado, janeiro-agosto de 2011
(COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE, 2011)

O dengue é transmitido ao homem pela picada do mosquito *Aedes aegypti* (Figura 17) ou *Aedes albopictus* sendo esse segundo reconhecido como vetor secundário na Ásia (TAUIL, 2001). O *Aedes albopictus* naturalmente infectado com o vírus do dengue, entretanto, também já foi encontrado na América tendo sido identificado pela primeira vez durante um surto da doença no México (IBANEZ-BERNAL, et al., 1997). O *Aedes aegypti*, principal vetor, é um mosquito pequeno,

preto e branco, que prefere colocar seus ovos em água limpa presente em recipientes artificiais comumente encontrados nas casas como vasos, pneus velhos, baldes, e lixo em geral. Recipientes utilizados para acúmulo de água como caixas d'água e cisternas oferecem grande risco devido à possibilidade de criação de um grande número de mosquitos (GUBLER, 1998). Os ovos do mosquito têm uma alta capacidade de resistir à dessecação, mantendo-se viáveis por até 450 dias o que faz com que seja uma espécie de difícil erradicação. Além disso, o *Aedes aegypti* tem mostrado uma grande capacidade de adaptação tendo sido encontrados mosquitos em altitudes elevadas e larvas em água poluída, condições consideradas desfavoráveis (TAUIL, 2002). As fêmeas do *Aedes aegypti* em geral se alimentam do sangue de várias pessoas numa mesma refeição, comportamento favorecido pela seleção natural e pelo impacto do vírus no mosquito que faz com que mosquitos infectados necessitem de um tempo maior para se alimentar e podem, portanto, transmitir o dengue para muitas pessoas num espaço curto de tempo. A transmissão do vírus pode ocorrer mesmo se elas apenas picarem sem conseguir sugar o sangue. Assim, é comum a detecção da doença em vários membros da mesma família num intervalo de 24 a 36 horas e é esse tipo de comportamento que faz com que o *Aedes aegypti* seja um vetor epidêmico tão eficiente (GUBLER, 1998; PLATT, et al., 1997; SCOTT, et al., 1997). Algumas das principais diferenças entre o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* são seus hábitos já que o *Aedes aegypti* possui hábitos domésticos, mais comum nas regiões urbanas, enquanto que o *Aedes Albopictus* é um mosquito que também pode ser encontrado em áreas rurais e que dificilmente entra nas casas. Além disso, o *Aedes aegypti* possui clara preferência por sangue humano, o que não ocorre com o *Aedes Albopictus* (TAUIL, 2001).

Figura 17. Principal vetor do dengue - *Aedes aegypti* (MS JÁ, 2011)

Do ponto de vista da saúde pública, o ciclo de transmissão do dengue mais importante é o ciclo endêmico/epidêmico urbano que ocorre em grandes centros

urbanos, nos quais os vírus são mantidos em um ciclo *Aedes aegypti*-Homem-*Aedes aegypti* com a ocorrência de epidemias periódicas (GUBLER, 1998). Epidemias de dengue podem ter um grande impacto na economia e na saúde. O DALY é um indicador utilizado para medir o impacto de uma doença levando em consideração a mortalidade (anos perdidos devido à morte prematura) e a incapacidade decorrente de um estado pobre de saúde ocasionado pela doença (anos de vida saudável perdidos em virtude de saúde comprometida ou incapacidade). Para isso, considera-se a expectativa de vida japonesa como padrão visto que é a maior do mundo e é medido em anos por número de pessoas. Ele é muito utilizado pela OMS. Em países endêmicos da Ásia e das Américas o impacto do dengue é de aproximadamente 1.300 DALYs por milhão de pessoas, um número similar ao de outras doenças como tuberculose (GUZMAN, et al., 2010; WHO, 2012; SCHRAMM, et al., 2004).

Após ser picado por um mosquito infectado com o vírus do dengue, o vírus entra em período de incubação 4 a 7 dias em média, podendo chegar até a 14 dias. Após esse período, a pessoa pode sentir febre alta abrupta acompanhada de vários sintomas e sinais não específicos como cefaleia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, exantema, prurido cutâneo e hepatomegalia dolorosa. Alguns aspectos clínicos dependem do paciente e da sua idade podendo estar presente em um paciente mas não em outro, de forma que dor abdominal generalizada, por exemplo, tem sido observada mais frequentemente em crianças. A febre pode receder após alguns dias voltando 12 a 48 horas depois. Manifestações hemorrágicas como petéquias, epistaxe, gengivorragia, metrorragia e hemorragia gastro intestinal não são incomuns e podem variar em intensidade de leve a severa, sendo mais comuns em adultos (PORTAL DA SAÚDE, 2012; GUBLER, 1998). O período de febre aguda pode durar de 2 a 10 dias, dependendo da pessoa, e durante esse período o vírus circula no sangue periférico ficando disponível para infectar outros mosquitos *Aedes aegypti* que por ventura venham a picar o doente. Esses mosquitos, se não infectados, assim o podem tornar-se e, conseqüentemente, passar a infectar outras pessoas após um período de incubação de 8 a 12 dias. O dengue raramente é fatal, podendo ser fatal quando o paciente sofrer de alguma doença crônica como asma ou diabetes, e apesar de o período de febre aguda durar de 3 a 7 dias, o período de convalescença pode prolongar-se por várias semanas sendo possivelmente acompanhado de debilidade física e depressão. Não há, entretanto, nenhuma sequela conhecida associada a essa

doença (GUBLER, 1998; GUZMAN, et al., 2010). O tratamento de casos de dengue comum, sem complicações, é dar apenas suporte, com a ingestão de bastante líquido durante o período febril (GUZMAN, et al., 2010).

O dengue hemorrágico possui sintomas iniciais muito semelhantes ao do dengue clássico. Entretanto, há um agravamento do quadro que ocorre geralmente entre o 3º e o 4º dia de evolução da doença caracterizado pelo aparecimento de manifestações hemorrágicas e colapso circulatório. Além das hemorragias que podem acompanhar o dengue comum, podem aparecer ainda hemorragias em vários órgãos (gastrointestinal, intracraniana e hemorragia espontânea pelos locais de punção venosa). Nos casos graves de dengue hemorrágico, em que se tem a síndrome da permeabilidade vascular aguda, o choque, decorrente do aumento de permeabilidade vascular, seguida de extravasamento plasmático e falência circulatória, é precedido por dor abdominal intensa, ocorre entre o 3º e 7º dias de doença e é caracterizado por pulso rápido e fraco, com diminuição da pressão de pulso e arterial, extremidades frias, pele pegajosa e agitação. Manifestações neurológicas como convulsões e irritabilidade podem surgir em alguns pacientes. O choque é de curta duração e pode levar ao óbito em um período de 12 a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada (PORTAL DA SAÚDE, 2012; GUZMAN, et al., 2010). O período crítico no dengue hemorrágico é quando a febre começa a ceder, mas sinais de falência circulatória ou manifestações hemorrágicas podem ocorrer no período de 24 horas antes a 24 horas depois da temperatura voltar ao normal. Em geral, hemorragia gastrointestinal é detectada na autópsia da maioria das vítimas fatais. Pacientes em choque estão correndo o risco de morrer caso não sejam tratados apropriadamente, mas o diagnóstico precoce aliado a uma terapia agressiva de substituição de fluidos e cuidados médicos pode reduzir o taxa de mortalidade para 1% ou menos. A recuperação tanto pós terapia antichoque quanto de pacientes que não chegaram a sofrer choque é geralmente rápida e sem maiores complicações (GUBLER, 1998).

Ainda não se sabe exatamente o que faz com que se adquira uma infecção de dengue hemorrágico ao invés de dengue comum. Há duas teorias que tentam explicar as mudanças patogénicas que ocorrem no dengue hemorrágico. A primeira e mais amplamente aceita é a hipótese de segunda infecção que diz que uma segunda infecção causada por um vírus de sorotipo diferente aumenta significativamente o risco de desenvolver o dengue na sua forma hemorrágica

(HALSTEAD, et al., 1970; HALSTEAD, 1980). Anticorpos existentes devido à infecção anterior com sorotipo distinto reconheceriam o vírus infectante e formariam complexos antígeno-anticorpo que seriam internalizados por receptores de imunoglobulina Fc da membrana de leucócitos, em especial macrófagos. Como o anticorpo é derivado de um sorotipo distinto o vírus não é neutralizado e, uma vez dentro do macrófago, fica livre para se replicar. Em outras palavras, isso potencializaria a infecção e replicação viral nas células de linhagem mononuclear. Acredita-se que estas células produzam e secretem mediadores vasoativos em resposta à infecção do dengue o que causaria um aumento da permeabilidade que por sua vez levaria a hipovolemia e choque. Alguns estudos mostram ainda que a gravidade da segunda infecção por dengue estaria relacionada ao intervalo entre a primeira e a segunda infecção, de forma que quanto maior o intervalo, mais severa é a segunda infecção. Infecções terciárias também podem ser hemorrágicas, mas é mais raro (GUZMAN, et al., 2010). A segunda teoria assume que há variação genética nos vírus decorrente da seleção natural e haveria então cepas de vírus com maior potencial epidêmico (ROSEN, 1977; GUBLER, 1998). A expressão fenotípica de mudanças genéticas no genoma viral pode incluir maior replicação viral, viremia, virulência, e potencial epidêmico. As duas teorias não são mutuamente exclusivas e existem evidências epidemiológicas e laboratoriais que dão suporte a ambas. Além disso, o estado imunitário do paciente e a concomitância com outras doenças também são fatores de risco para casos graves. Conclui-se, portanto, que tanto fatores virais quanto fatores imunológicos do próprio paciente estão envolvidos na patogênese do dengue hemorrágico (GUBLER, 1998; TAIL, 2002).

As primeiras tentativas de criação de uma vacina contra o dengue se deram logo após os vírus terem sido isolados pelos americanos e japoneses, mas apesar dos esforços de pesquisa empregados na tentativa de criação e desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o dengue, devido à complexa patologia da doença, à necessidade de controle simultâneo de quatro sorotipos virais e à falta de investimentos, ainda não se obteve sucesso (GUBLER, 1998; HOMBACH, 2007). O alastramento contínuo da doença, entretanto, juntamente com o aumento gradativo de intensidade do dengue renovou o interesse no desenvolvimento de uma vacina trazendo maiores investimentos. O desenvolvimento de uma vacina eficaz, segura e economicamente viável é atualmente uma prioridade global em saúde pública (HOMBACH, 2007; GUZMAN, et al., 2010). A OMS estabeleceu que o

desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra o dengue deva ser prioridade para que se tenha uma prevenção eficaz do ponto de vista econômico (GUBLER, 1998). O desenvolvimento de uma vacina tetravalente também é essencial para prevenção contra o dengue hemorrágico já que a presença de um anticorpo diferente do vírus de uma segunda infecção é considerada um fator de risco para o dengue hemorrágico. Essa constatação de que o dengue hemorrágico possa estar associado com uma segunda infecção traz um desafio maior para o desenvolvimento de uma vacina, pois ela teria que induzir uma resposta imune robusta contra os quatro sorotipos tanto em pessoas nunca infectadas quanto em pessoas que já foram infectadas pelo dengue. Resposta imune fraca e que se enfraquece ainda mais com o tempo chegando a cair abaixo do nível necessário para proteção não é possível quando se trata do dengue, pois isso poderia potencializar a infecção pelo vírus do dengue levando a um quadro severo de dengue hemorrágico (MURPHY, et al., 2011). Com o apoio da organização mundial de saúde, houve um progresso considerável em direção ao desenvolvimento de uma vacina. Há dois aspectos da imunobiologia do dengue que fazem com que seja possível a criação de uma vacina: a proteção é mediada principalmente por anticorpos neutralizadores cuja produção pode ser eficazmente induzida tanto por vacinas vivas quanto mortas e vacinas que utilizam vírus vivo podem infectar mesmo na presença de imunidade homóloga (MURPHY, et al., 2011). Atualmente, as frentes de pesquisa envolvem vacinas utilizando vírus ativo atenuado, vírus inativo, vírus clonado e modificado por engenharia genética, vírus quiméricos baseados na vacina da febre amarela e em vírus da dengue atenuados, entre outros. Já existem candidatos promissores (Tabela 3) como uma vacina quimérica tetravalente baseada na febre amarela e no dengue produzida pela Acambis/Sanofi Pasteur que está na Fase II de testes, sendo testada em crianças na Tailândia (GUZMAN, et al., 2010).

Tabela 3. Candidatos a vacina contra o dengue (GUZMAN, et al., 2010)

Abordagem da vacina	Desenvolvedor	Situação
Vacina tetravalente viva atenuada quimérica Febre Amarela-DENV	Sanofi Pasteur	Fase II
Vacina viva atenuada de isolados virais	WRAIR e GSK	Fase II
Vacina viva atenuada quimérica DENV2-DENV	CDC e Inviragen	Fase I
Vacina de subunidade recombinante E	Merck	Fase I
Vacina viva atenuada quimérica composta de mutações por deleção e quimeras DENV-DENV	US NIH LID e NIAID	Fase I
Vacina de subunidades recombinantes do antígeno (domínio III)	IPK/CIGB	Pré-clínico
Vacina viva atenuada quimérica Febre Amarela-DEN	Fundação Oswaldo Cruz	Pré-clínico
Vacina tetravalente de DNA	US NMRC e GenPhar	Pré-clínico
Vacina tetravalente inativa purificada	WRAIR e GSK	Pré-clínico

O progresso em direção a uma vacina é promissor e talvez uma vacina licenciada esteja disponível em dez anos. Enquanto não existir uma vacina contra o dengue, o vetor continuará sendo o único elo vulnerável do ciclo epidemiológico. O combate ao *Aedes aegypti* que, diga-se de passagem, também é vetor da forma urbana da febre amarela é, portanto, essencial no controle do dengue. O vírus do dengue é largamente propagado hoje em dia devido ao grande aumento da intensidade e velocidade do tráfego aéreo e terrestre, o que faz com que o vírus possa ser transportado por longas distâncias no sangue de pessoas infectadas. Outro agravante é o fato do período de viremia ser longo, podendo chegar até a dez dias, o que facilita a disseminação do vírus pelo mosquito vetor (GUBLER, 1998; TAUIL, 2001).

Em muitos casos, a luta contra o mosquito se concentra em aplicação de espacial de inseticida em ultra-baixo volume para matar mosquitos adultos, medida eficaz em caso de epidemia, mas que não tem se mostrado eficiente para a obtenção e manutenção de baixos índices de infestação predial, a não ser que sejam aplicados dentro das casas. A maneira mais efetiva de se controlar o mosquito é a redução das fontes de procriação de larvas, ou seja, a eliminação ou constante higienização de recipientes de armazenamento de água como caixas d'água e cisternas, correta destinação de embalagens descartáveis, tão privilegiadas pela indústria moderna, eliminação do acúmulo de água em vasos de flores e a eliminação de pneus dispostos inadequadamente no meio ambiente, recipientes prioritários para reprodução do mosquito e que permitem o transporte passivo de ovos, larvas e insetos adultos (TAUIL, 2002; GUBLER, 1998; WHO/TDR, 2009).

Devido ao comportamento do *Aedes aegypti* e sua proximidade com o ser humano, é necessária uma combinação de métodos de controle do vetor com métodos de controle químico baseados na aplicação espacial de inseticidas e no uso de larvicidas (WHO/TDR, 2009). O combate ao *Aedes aegypti*, no entanto, apresenta suas limitações como a falta de legislação de apoio para a vigilância sanitária, práticas de fiscalização ineficientes, coleta e destinação do lixo insuficiente e/ou inadequada, difícil acesso dos servidores públicos encarregados da fiscalização aos domicílios e prédios por razões de segurança, entre outros. Isso faz com que haja muitos focos de mosquito/larvas não identificados e, portanto, não tratados. Além disso, a inspeção de domicílios é uma atividade que demanda intensiva mão de obra para que se consiga fazer uma cobertura abrangente dos domicílios, mão de obra esta que deve ser treinada e supervisionada. Devido à dificuldade legal de contratação, esse serviço acaba sendo frequentemente terceirizado, como contratos temporários, dificultando o treinamento dos servidores e fazendo com que, mesmo que sejam bem treinados, não tenham experiência suficiente para desenvolver um bom trabalho. Além disso, com o passar do tempo e a redução do número de casos o combate ao vetor perde o apelo político e, conseqüentemente, verbas, materiais e recursos humanos, fatores na maioria das vezes escassos, em benefício de outras atividades prioritárias em saúde (TAUIL, 2002).

Atualmente, o combate ao *Aedes aegypti* se depara com um novo ponto crítico que é o desenvolvimento de uma resistência crescente do *Aedes aegypti* aos larvicidas e inseticidas mais comumente utilizados como substâncias organocloradas, organofosforadas e piretróides. A pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos inseticidas/larvicidas são, portanto, fundamentais; assim como o monitoramento constante da resistência dos mosquitos (TAUIL, 2002).

Assim, o combate ao vetor do dengue é um assunto de grande importância nacional, já que o dengue é um problema nacional de saúde pública e surtos da doença têm ocorrido anualmente no país desde 1986 (NOGUEIRA, et al., 2001). O DMDS surge, portanto, como mais um possível inseticida/repelente natural; uma possível nova arma para contornar problemas de resistência dos mosquitos aos produtos já existentes e auxiliar no controle desta doença.

O greening

A citricultura é a terceira atividade rural mais importante do estado de São Paulo, responsável por quatrocentos mil empregos diretos e por movimentar nove bilhões de reais por ano. São Paulo é o maior produtor mundial de laranja. O Brasil é responsável por 40% da produção mundial de laranja e por 59% do processamento de suco desta fruta sendo que exporta anualmente US\$ 2 bilhões em suco de laranja o que lhe garante um domínio sobre nada menos que 80% do mercado internacional (SAMPAIO, 2008). É, portanto, uma atividade produtiva de grande importância estadual e nacional.

A citricultura brasileira, entretanto, sofre com as diversas doenças que atacam os citros a cada ano, causando grandes prejuízos. Doenças estas como o cancro cítrico, a Clorose Variegada dos Citros (CVC), a Morte Súbita dos Citros (MSC) e, mais atualmente, o *greening* (RIECKMANN, et al., 2008).

O *greening* ou huanglongbing (HLB), que significa “doença do dragão amarelo” em chinês, é uma doença de difícil controle e rápida disseminação que afeta seriamente a produção de citros na Ásia, África e América. É considerada a pior doença de citros do mundo. O primeiro relato da doença se deu na China por volta dos anos 1900 e os primeiros casos da doença no Brasil se deram em 2004 nas regiões Centro e Sul do Estado de São Paulo (RIECKMANN, et al., 2008). Não existe variedade comercial de copa ou porta enxerto resistente à doença. Atualmente a doença ocorre nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná, sendo que apenas no estado de São Paulo existem pelo menos 165 municípios com registro de *greening* (FUNDECITRUS, 2009; RIECKMANN, et al., 2008).

O *greening* é uma doença causada pela bactéria *Candidatus Liberibacter* spp. Essa bactéria se aloja no floema, vasos internos que têm por função conduzir a seiva elaborada, de plantas cítricas e da murta, falsa murta ou murta de cheiro (*Murraya Paniculata* spp.) (RIECKMANN, et al., 2008), que é uma planta ornamental muito utilizada para formação de cercas-vivas e que produz flores de cor branca ou branca-creme e perfume que lembra jasmim e flor de laranjeira (Figura 18) (PATRO).

Figura 18. Murta de Cheiro (*Murraya paniculata* spp.) (PATRO)

Existem três formas da bactéria causadora do *greening*: *Candidatus Liberibacter africanus*, associada à forma africana da doença, *Candidatus Liberibacter asiaticus*, associada à forma asiática da doença, e *Candidatus Liberibacter americanus*, forma nova da bactéria associada à forma americana da doença e que foi detectada pela primeira vez em pomares paulistas (ROUSEFF, et al., 2008). Os postulados de Koch, entretanto, não foram ainda preenchidos, pois a bactéria não foi isolada em cultura pura (o termo *Candidatus* é utilizado para espécies de bactérias que não podem ser cultivadas. Quando esse termo é utilizado, os termos referentes ao gênero e à espécie não são colocados em itálico) (HALBERT, et al., 2004). Mas através de evidências indiretas incontestáveis, como a verificação da presença de organismos com parede celular gram negativa nas plantas infectadas, entre outras, assume-se que estas bactérias sejam os agentes causais da doença (BOVÉ, 2006). Como o agente causal nunca foi obtido em cultura acabou sendo caracterizado por técnicas baseadas no DNA, técnicas essa que possibilitaram a confirmação do agente causal como uma bactéria gram-negativa (TEIXEIRA, et al., 2008). Atualmente, no Brasil, a forma asiática está mais disseminada que a americana e não há constatação da forma africana. As duas formas da bactéria presentes no Brasil são transmitidas pelo psílideo *Diaphorina citri* (Figura 19), vetor que é encontrado também na Ásia e na África. Há também outro vetor, o psílideo *Trioza erythrae*, que ocorre apenas na África. Não há disseminação da bactéria por outra forma, vento, água, operários ou instrumentos agrícolas, que não seja pelo inseto contaminado (ROUSEFF, et al., 2008; FUNDECITRUS, 2009).

Figura 19. *Diaphorina citri* (MEAD, 1998)

O inseto adquire a bactéria através de plantas doentes e uma vez infectado, mesmo que no estado de ninfa, não tem mais volta (FUNDECITRUS, 2009). Devido a limitações metabólicas, o psílideo não é capaz de voar por longas distâncias (RIECKMANN, et al., 2008), aproximadamente um quilômetro por voo no máximo e, portanto, especula-se que a disseminação se dê através de sucessivos voos de curta distância (ARAKAWA, et al., 2007) não sendo tão comum a disseminação da doença a longas distâncias (maiores que 3,5 quilômetros). Esse tipo de disseminação é mais comum de ocorrer através de mudas contaminadas. Por impedir a condução de seiva elaborada, plantas novas contaminadas são incapazes de produzir frutos e plantas adultas tornam-se improdutivas em 2 a 5 anos (FUNDECITRUS, 2009).

As plantas infectadas não só produzem menos frutos, mas os que se desenvolvem apresentam tamanho menor, deformações, reduzido teor de sólidos solúveis, maior acidez titulável, menor índice de maturação, menor quantidade de suco, sabor do suco alterado (amargo) e os frutos não apresentam coloração normal ficando manchados e com coloração verde clara (daí o nome *greening*). Podem surgir ainda nos frutos pequenas manchas amarelas circulares que contrastam com o verde normal do restante dos frutos. A ocorrência de sementes abortadas, pequenas escuras e mal formadas, é comum (RIECKMANN, et al., 2008; HALBERT, et al., 2004).

O sintoma inicial da doença é a presença de um ramo que se destaca pela presença de folhas amareladas que se contrastam com a coloração verde dos ramos não afetados. O fato de ter apenas um ramo com esse tipo de coloração, entretanto, não significa que outros ramos, o caule e as raízes não tenham sido afetados ainda. Esse amarelado geralmente se dá na forma de mosqueamento, ou seja, o surgimento de manchas irregulares, amareladas ou verde-claras, mescladas com o

verde normal, sem uma nítida divisão entre elas. As folhas podem ficar ainda com aspecto parecido ao da clorose produzida pela deficiência de zinco. A deficiência de outros nutrientes, como o manganês, o cobre e o magnésio, além de outras doenças como a gomose e a CVC (Clorose Variegada dos Citros) também causam sintomas semelhantes e deve-se tomar cuidado para não confundi-las com o *greening*. O desenvolvimento da doença leva ao aparecimento destes sintomas em outros ramos até que tome a copa toda da árvore. Ocorrem ainda desidratação e morte dos ponteiros (FUNDECITRUS, 2009; HALBERT, et al., 2004). Os sintomas da doença acima descritos podem ser vistos nas Figuras 20 a 24.

Figura 20. Plantas afetadas pelo greening (FUNDECITRUS, 2009)

Figura 21. Folhas afetadas pelo greening vs. folhas saudáveis (MEAD, 1998)

Figura 22. Semente abortada (FUNDECITRUS, 2009)

Figura 23. Fruto mal formado (ASATO, 2010)

Figura 24. Frutos afetados pelo greening (NOGUEIRA, 2008; FRESH FRUIT PORTAL, 2011)

O *greening* é uma doença incurável, mas existem algumas formas de controle da doença para que não se agrave ainda mais. Há ações preventivas como realização de inspeções periódicas nos pomares verificando planta por planta, controle dos vetores por meio de monitoramento e aplicação de inseticidas, eliminação de murtas que são hospedeiras tanto do psíldeo quanto da bactéria, e a utilização de mudas saudáveis, com origem garantida, produzidas em viveiros protegidos e devidamente cadastrados na Coordenadoria de Defesa Agropecuária

(CDA); e há ações de controle como arrancar árvores com qualquer indício da doença para que não sirva de fonte de contaminação para outras plantas, pois além de possuírem a bactéria causadora da doença, as plantas contaminadas exalam odor característico que atrai os psílídeos mas é imperceptível aos seres humanos (FUNDECITRUS, 2011; RIECKMANN, et al., 2008).

Portanto, o uso de inseticidas e repelentes é uma importante medida de controle da doença já que sem o psílídeo, não há contaminação das plantações. É nesse cenário que se insere a utilização do DMDS como forma de prevenção da doença. Como dito anteriormente, verificou-se que plantações de laranja em que goiabeiras eram plantadas de forma intercalada não eram afetadas pelo *greening* mesmo havendo plantações próximas infestadas e isso se deve ao fato da goiabeira produzir compostos sulfúricos voláteis, sendo o principal o DMDS, como forma de defesa. O DMDS acaba por repelir o mosquito evitando a contaminação do laranjal (ROUSEFF, et al., 2008). Esse método é tão efetivo que entre as recomendações dadas no relatório final de um projeto sobre administração do HLB, ou *greening*, para o Vietnã, Indonésia e Austrália, publicado em 2010 na Austrália e subsidiado pelo Australian Centre for International Agricultural Research (Centro Australiano para Pesquisas em Agricultura Internacional), está a determinação da densidade ótima de goiabeiras a serem intercaladas nas plantações de citros, a busca e identificação de substâncias que possam repelir o *D. citri* em outras plantas além da goiabeira, e a identificação e avaliação de repelentes voláteis para incorporação em formulações de liberação retardada para aplicação direta nas plantas (BEATTIE, et al., 2010).

Um estudo recente conduzido no Vietnã (ICHINOSE, et al., 2011) questionou a eficácia do plantio de goiabeiras intercalado com os citros, e, se existente, a razão da proteção contra o *greening* concedida pela presença das goiabeiras. Realizaram-se ensaios em que plantações com e sem o interplantio de goiabeiras eram monitoradas em diferentes regiões do país. Verificou-se não só o efeito do interplantio, mas também se esse efeito era curativo ou preventivo. Concluiu-se que as goiabeiras conferem proteção aos citros contra o *greening*, pelo menos no primeiro ano, não havendo efeito curativo algum. Entretanto, foi constatado que após o primeiro ano, esse efeito protetor diminuiu até que no terceiro ano não havia mais sinal algum de diferença, em questão de plantas infectadas, entre plantações de citros com e sem interplantio de goiabeiras. A hipótese levantada é de que a

diminuição do efeito se dá devido à diferença de tamanho entre as árvores de citros e de goiabeira, já que a partir do segundo ano as árvores de citros são bem maiores que as de goiaba. Essa diferença de tamanho poderia diluir o efeito protetivo das goiabeiras. Isso seria eliminado se o ativo repelente fosse isolado e aplicado diretamente nas árvores na proporção adequada. A combinação desse repelente com interplântio de goiabeiras e o uso de inseticidas poderia reduzir ainda mais o risco de infecção por *greening*, como sugere Ichinose et. al, e portanto tem-se novamente o DMDS como um importante agente no controle da doença.

2. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver um método de microencapsulação por *spray drying* e *spray congealing* para o dimetil dissulfeto (DMDS), visando a redução da sua volatilidade através de uma liberação controlada para o ambiente. Dessa forma, tornar-se-ia viável sua utilização como repelente, larvicida e inseticida no combate ao vetor do dengue além da sua utilização como repelente no controle do *greening* nas lavouras de citrus. Objetivou-se a produção de dois produtos sendo o primeiro utilizando enxofre como microencapsulante por *spray congealing* para atender ao mercado agrícola; e o segundo utilizando goma arábica como microencapsulante por *spray drying* para atender ao mercado de produtos de combate ao dengue. Por último, visou-se fazer uma análise técnico-econômica simplificada do processo de produção desenvolvido para verificar a viabilidade de instalação de uma planta industrial.

3. Materiais e métodos

3.1. Materiais

O dimetil dissulfeto foi adquirido da Sigma-Aldrich (EUA). O enxofre que será testado como material microencapsulante foi fornecido pela BaseQuímica (Ribeirão Preto – SP). A goma arábica que foi utilizada como material microencapsulante foi fornecida pela Labsynth (Diadema – SP).

3.2. Caracterização das propriedades térmicas do enxofre

3.2.1. Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

Para avaliar as propriedades térmicas do enxofre, como temperatura de fusão, foi realizado um estudo de calorimetria de varredura diferencial (DSC). Para o estudo de calorimetria de varredura diferencial (DSC) utilizou-se um aparelho de DSC SHIMADZU modelo DSC-50. Para análise por DSC foram pesados em cadinho de alumínio cerca de 4mg da amostra de enxofre. O cadinho foi selado e inserido no aparelho. O aumento de temperatura foi realizado na razão de 10°C/min até 250°C em atmosfera de nitrogênio a 50 ml/min. Os resultados obtidos foram analisados pelo software TA60 da SHIMADZU.

3.2.2. Análise termogravimétrica (TGA)

Uma análise termogravimétrica (TGA) foi realizada para complementar a análise por DSC na avaliação das propriedades térmicas do enxofre. Para a análise termogravimétrica (TGA) utilizou-se um aparelho TGA-50 da SHIMADZU. Cerca de 4mg da amostra de enxofre foram pesados em cadinho de platina e submetidos à análise termogravimétrica no aparelho. A amostra foi submetida a um aumento de temperatura na razão de 10°C/min até 500°C e os dados obtidos foram analisados através do software TA60 da SHIMADZU.

3.3. Estudos de aditivação do enxofre

Foram realizados estudos de aditivação do enxofre com diversos materiais como uma tentativa de redução da temperatura de fusão do mesmo para que fosse possível a sua utilização como veículo no processo de *spray congealing* visto que sem aditivos este apresenta ponto de fusão maior do que o ponto de ebulição do DMDS inviabilizando o seu uso.

Após aditivação, o enxofre foi aquecido até completa fusão e então resfriado, em temperatura ambiente, até solidificação. A temperatura durante todo o processo foi monitorada com um Mini Multímetro ET-1110 fabricado pela Minipa e um

termômetro infravermelho PIT 574 fabricado pela Fluke Co. e as respectivas temperaturas de solidificação foram anotadas. Cada teste foi realizado em triplicata e foi calculada a temperatura média de solidificação.

Para aquecimento e fusão do enxofre foi utilizado um aquecedor/agitador mecânico modelo 752A da Fisatom. A temperatura durante todo o processo foi monitorada com um multímetro Mini Multímetro ET-1110 fabricado pela Minipa Ltda., São Paulo, Brasil e um termômetro infravermelho PIT 574 fabricado pela Fluke Co., Alemanha.

3.4. Preparação das micropartículas

3.4.1. Preparação das micropartículas por *spray drying*

A goma arábica é um material que já vem sendo usado há bastante tempo para microencapsulação de materiais voláteis como, por exemplo, óleos essenciais e por isso foi escolhida como material microencapsulante para secagem por *spray drying*. Como o DMDS é pouco solúvel em água e muito solúvel em etanol, enquanto que a goma arábica apresenta comportamento inverso, foram testadas diferentes proporções etanol/água para confecção de dispersões de goma arábica. As dispersões foram preparadas com uma concentração de 20% (em massa) de goma arábica em soluções etanol/água de 25, 30, 35, 40, 45 e 50% (em volume) de etanol. A dispersão da goma arábica foi feita através de agitação mecânica por duas horas. Após preparo as dispersões foram deixadas em repouso por 24 horas para eliminação completa da espuma formada e verificação da ocorrência de precipitação. Conforme pode ser observado nas Figuras 25 a 27, somente na solução de 25% de etanol em água não houve precipitação da goma arábica.

Figura 25. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes concentrações

Figura 26. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes conc. após 24 hs

Figura 27. Dispersões de goma arábica a 20% em soluções etanol/água de diferentes conc. após 24 hs

Foram então preparadas dispersões de 250 mL de goma arábica a 20% em massa (50 g), em solução de 25% em volume (62,5 ml) de etanol em água (187,5 ml). Essas dispersões foram utilizadas para microencapsular DMDS em diferentes concentrações por *spray drying*. Montou-se um planejamento fatorial completo de duas variáveis e três níveis onde foram variados dois parâmetros de processo: a temperatura de saída do ar de secagem, que em *spray drying* é uma das variáveis mais importantes (se não for a mais importante) do processo para as características finais do produto, principalmente a perda de substância ativa; e o segundo parâmetro escolhido foi a proporção de goma arábica em relação ao DMDS, variável que pode influenciar na eficiência de microencapsulação. A temperatura de saída do ar de secagem foi variada entre 40, 60 e 80°C e a proporção de goma arábica/DMDS, em massa, foi variada entre 3, 5 e 7. Optou-se por temperaturas mais baixas que o usual no caso de *spray drying* visando minimizar a perda de DMDS no processo de secagem já que o mesmo é uma substância muito volátil. O planejamento fatorial pode ser visto nas Tabelas 4 e 5:

Tabela 4. Fatores e níveis do planejamento experimental

	Níveis dos Fatores		
	Baixo	Médio	Alto
T_s	40	60	80
Prop	3	5	7

onde T_s é a temperatura de saída e Prop é a proporção goma arábica/DMDS

Tabela 5. Planejamento experimental

EXP	Fator 1	Fator 2	X ₁	X ₂
1	40	3	-1	-1
2	40	5	-1	0
3	40	7	-1	1
4	60	3	0	-1
5	60	5	0	0
6	60	7	0	1
7	80	3	1	-1
8	80	5	1	0
9	80	7	1	1
10	60	5	0	0

onde X₁ e X₂ são as variáveis codificadas referentes aos fatores TS e Prop

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x₁ e x₂ são as variáveis independentes codificadas e os A_i são os coeficientes obtidos através de análise estatística. As variáveis que representam os níveis são codificadas para serem utilizadas no planejamento fatorial e permitir a análise ANOVA pelo programa de análise estatística. A fórmula geral de codificação é dada por:

$$V_{cod} = \frac{\left(V_R - \frac{(V_{alto} + V_{baixo})}{2} \right)}{\frac{(V_{alto} - V_{baixo})}{2}} \quad (2)$$

na qual V_{cod} é a variável codificada, V_R é a variável real (não codificada), V_{alto} e V_{baixo} são os valores de nível alto e baixo da variável. Os níveis baixo, médio e alto de cada variável estão listados na Tabela 4. Aplicando-se essa fórmula substituindo-se V_R pelo valor do respectivo fator para cada experimento, chega-se aos valores das variáveis codificadas (X₁ e X₂) apresentados na Tabela 5. Por exemplo, para o experimento 1 no qual o valor do fator 1 é 40°C, tem-se que X₁:

$$X_1 = \frac{\left(40 - \frac{(80 + 40)}{2} \right)}{\frac{(80 - 40)}{2}} = -1 \quad (3)$$

A análise de variância para os dados experimentais foi feita pelo método das superfícies de resposta (*response surface methodology* – RSM) utilizando o modelo linear generalizado visual (*Visual General Linear Model* – VGLM) do software Statistica 7.0 da StatSoft Inc., EUA. O RSM é um método estatístico que explora as relações entre várias variáveis independentes e uma ou mais variáveis dependentes

ou de resposta. A ideia é utilizar uma sequência de experimentos para obtenção de uma resposta ótima. Já o modelo linear generalizado é uma generalização flexível da regressão linear comum que aceita variáveis dependentes que não tenham uma distribuição normal. Através da análise estatística dos resultados obtidos, feita no *software* Statistica 7.0, foram obtidos os coeficientes que serão substituídos na Equação 1. Se substituirmos os respectivos valores de V_{alto} e V_{baixo} na Equação 2, obtemos as Equações 4 e 5 referentes à temperatura de saída (T_s) e proporção goma arábica/DMS (Prop) respectivamente.

$$X_1 = \frac{\left(T_s - \frac{(80+40)}{2}\right)}{\frac{(80-40)}{2}} = \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (4)$$

$$X_2 = \frac{\left(Prop - \frac{(7+3)}{2}\right)}{\frac{(7-3)}{2}} = \frac{(Prop - 5)}{2} \quad (5)$$

Substituindo essas equações no lugar das variáveis X_1 e X_2 da Equação 1, e os coeficientes obtidos por análise estatística, obtém-se uma equação de predição da propriedade analisada estatisticamente (Y) em função da temperatura de saída (T_s) e da proporção goma arábica/DMS (Prop). O efeito dos fatores foi considerado estatisticamente significativo quando se obteve valores de valor p menores que 0,05. Para esses casos construiu-se um gráfico de superfície relacionando a variável dependente com as variáveis independentes e obteve-se uma equação de predição da variável dependente em função da variável independente estatisticamente significativa a partir das Equações 1, 4 e 5 e dos coeficientes dados pela análise estatística. Se nenhum fator for estatisticamente significativo, ou seja, nenhum valor p for menor que 0,05, conclui-se que os parâmetros estudados (variáveis independentes, ou seja, T_s e Prop) não possuem relação direta com a variável dependente em questão. Logo, nesses casos não foi construído gráfico de superfície nem obtida equação de predição da variável dependente.

Para a secagem foi utilizado um sistema de *spray drying* em escala laboratorial que possui um bico pneumático responsável pela produção das gotículas da emulsão de DMS em goma arábica. Para isso é necessário um compressor para geração de ar comprimido. Essas gotículas são secas ao entrar em contato com o ar aquecido na câmara de secagem. O aquecimento do ar de secagem se dá através de uma resistência interna e é introduzido na câmara de secagem por um

soprador. Foi utilizado um mini *spray drying* LM MSD 0.5 (Figura 28) gentilmente cedido para utilização pela Labmaq do Brasil Ltda., Ribeirão Preto, Brasil. A capacidade nominal de secagem é de meio litro por hora a 180°C. O ar de secagem é fornecido por um soprador de 1/2 CV, com vazão variando de 1 a 2 m³/min. Esse ar é aquecido através de uma resistência de 2500 W. A temperatura de saída do processo é controlada através de um controlador PID digital. A câmara de secagem e o ciclone são confeccionados em vidro borossilicato, sendo que a câmara de secagem é cilíndrica com 130 mm de diâmetro interno e 510 mm de altura. A vazão de ar comprimido usada na atomização é controlada através de um rotâmetro que opera de 0 a 50 l/min. A alimentação do líquido para o atomizador é feita através de bombas, neste caso a emulsão de DMDS em goma arábica era transportada através de uma bomba peristáltica. O produto em pó seco é coletado na saída inferior do ciclone através de um frasco coletor do tipo Schott também em vidro borossilicato. Além da temperatura de saída, que era um dos parâmetros variados no planejamento experimental, as demais condições de secagem, que foram mantidas fixas para todos os experimentos, estão descritas na Tabela 6:

Tabela 6. Condições de secagem

Parâmetro	Valor
Vazão de alimentação (bomba peristáltica)	0,32 L/h
Vazão de Ar Comprimido	40 l/min
Pressão do Ar Comprimido	5 kgf/cm ²
Vazão do Soprador	1,8 m ³ /min
Diâmetro do bico atomizador	1,0 mm
Modo de operação	Cocorrente

Figura 28. Mini *Spray Dryer* LM MSD 0.5 da Labmaq do Brasil Ltda.

3.4.2. Rendimento do processo de *spray drying*

O rendimento de micropartículas foi determinado pela razão entre a quantidade de micropartículas obtidas pelo total da matriz ou da substância ativa e da matriz carregada. O resultado é representado como percentagem (peso/peso) (MASCHKE, et al., 2007). Em outras palavras, é a relação da massa de produto seco obtido dividida pela soma da massa da matriz (goma arábica) e da massa da substância ativa encapsulada (DMDS). O resultado dessa divisão é multiplicado por cem para que o valor seja expresso em percentagem.

3.4.3. Preparação das micropartículas por *spray congealing*

Foi utilizado um sistema de *spray drying* devidamente adaptado para o processo de *spray congealing* que possui um bico pneumático responsável pela nebulização e consequente produção das micropartículas. Essas gotículas são então solidificadas ao entrar em contato com o ar resfriado. O resfriamento do ar se dá através de um resfriador próprio para isso e o ar é fornecido para o resfriador e introduzido na câmara de secagem por um soprador. O veículo é fundido em banho termostático e é bombeado para o sistema de nebulização através de uma bomba peristáltica com cabeça aquecida. Não só a bomba tem que ser aquecida como toda a tubulação e o extensor (corpo) do bico por onde passa o produto para que não haja solidificação e entupimento. Os equipamentos periféricos e um mini *spray dryer*

LM MSD 0.5, modelo idêntico ao utilizado para secagem por *spray drying*, foram disponibilizados para utilização pelo Laboratório de Física Industrial da FCFRP/USP. Novamente tem-se que a capacidade nominal de “secagem” ou resfriamento (visto que o que ocorre no caso do *spray congealing* não é um processo de secagem mas sim de resfriamento) é de meio litro por hora e o ar de resfriamento é fornecido por um soprador de 1/2 CV, com vazão variando de 1 a 2 m³/min. Esse ar é resfriado através de um resfriador de ar para *spray congealing* fornecido pela Labmaq do Brasil Ltda. A temperatura de saída do processo é controlada através de um controlador PID digital. A câmara de secagem e o ciclone são confeccionados em vidro borossilicato, sendo que a câmara de secagem é cilíndrica com 130 mm de diâmetro interno e 510 mm de altura. A vazão de ar comprimido usada na atomização é controlada através de um rotâmetro que opera de 0 a 50 l/min. A alimentação do líquido para o atomizador é feita através de uma bomba peristáltica com cabeça aquecida. As mangueiras de silicone e o extensor do bico atomizador também são aquecidos e essas temperaturas controladas através de um módulo de controle de temperatura. O bico utilizado possui orifício de 1,2 mm. Os parâmetros de processo utilizados foram os mesmos do processo de secagem por *spray drying* apresentados na Tabela 6, com exceção do diâmetro do bico atomizador que neste caso foi de 1,2 mm ao invés de 1,0 mm.

Como o enxofre possui ponto de fusão relativamente alto (aproximadamente 115°C) e maior que o ponto de ebulição do DMDS, tentou-se aditivar o enxofre com a finalidade de diminuir sua temperatura de fusão, mas não se obteve sucesso. Assim, decidiu-se fazer a microencapsulação por *spray drying* em primeiro lugar para depois utilizar o produto obtido em nova microencapsulação com o enxofre por *spray congealing*. Como o DMDS já estaria microencapsulado a perda do mesmo devido à alta temperatura de fusão do enxofre seria provavelmente bem menor.

3.4.4. Rendimento do processo de *spray congealing*

O rendimento de micropartículas foi determinado pela razão entre a massa de micropartículas obtidas pela massa total da matriz ou do fármaco e da matriz carregada. O resultado foi representado como percentagem (peso/peso) (MASCHKE, et al., 2007). Em outras palavras, é a relação da massa de produto seco obtido dividida pela soma da massa da matriz e da massa da substância ativa encapsulada (DMDS). O resultado dessa divisão é multiplicado por cem para que o valor seja

expresso em percentagem.

3.5. Caracterização das micropartículas

Dentre as análises que são importantes para a caracterização das micropartículas obtidas, encontram-se as relacionadas com propriedades físicas e morfológicas, como o tamanho, densidade, forma e atividade de água. Além destas, propriedades de escoamento como o ângulo de repouso, índice de Carr e fator de Hausner, importantes durante o uso em aplicações por pulverização, também foram determinadas. Outras características importantes são o teor de DMDS nas microcápsulas, que está relacionado com a eficiência de encapsulação e as propriedades de liberação controlada.

3.5.1. Análise morfológica

As características morfológicas das partículas foram determinadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) com intuito de determinar a forma e tamanho das partículas. A técnica também evidencia qual é a faixa de tamanho majoritária e determina diferentes aspectos do formato das partículas (FINI, et al., 2008).

Foram feitas quatro análises: selecionaram-se três amostras secas a partir de uma mesma proporção de goma arábica/DMDS, mas em temperaturas diferentes já que a temperatura do processo tem maior influência na forma das partículas que a quantidade de substância ativa, e uma amostra de goma arábica seca pelo mesmo processo mas sem DMDS.

As amostras foram primeiramente revestidas com ouro em atmosfera de argônio. Para esse revestimento utilizou-se um metalizador Sputter Coater Bal-Tec SCD 050 da Bal-Tec, Fürstentum Liechtenstein, Alemanha. As características morfológicas foram analisadas em um microscópio SS-550 da Shimadzu, Kyoto, Japan, e as fotomicrografias foram feitas em uma voltagem de aceleração de 20,00 kV e magnitudes de 2,00 e 5,00 kX.

3.5.2. Análise da atividade de água e umidade residual

O teor de umidade residual do pó obtido foi determinado em balança com sistema de aquecimento por infravermelho (marca OHAUS, modelo MB-45) fornecida pelo Laboratório de Física Industrial da FCFRP/USP.

Para a realização da análise de atividade de água utilizou-se um

termohigrômetro TEXTO 650, número de série 01200270/604 da Testo AG, Lenzkirch, Alemanha. Amostras do produto obtido foram colocadas na câmara hermética e as pressões parciais de vapor de água foram determinadas pelo equipamento. As análises foram realizadas em temperatura ambiente (25°C).

Todas as análises foram realizadas em triplicata.

3.5.3. Densidade aparente e compactada

Em uma proveta graduada de 10 mL, previamente pesada, adicionou-se a amostra até a marca de 3 mL e pesou-se a proveta novamente para determinação da massa da amostra. A densidade aparente (DA) é fornecida pela razão de massa de amostra adicionada pelo respectivo volume ocupado, como mostra a Equação 6.

$$DA \left(\frac{g}{mL} \right) = \frac{\text{massa da amostra}}{\text{volume inicial}} \quad (6)$$

A mesma proveta já com a amostra é então submetida à compactação manual até o volume final permanecer constante. Com o volume final obtido foi calculada a densidade compactada (DC) das amostras, conforme é mostrado na Equação 7.

$$DC \left(\frac{g}{mL} \right) = \frac{\text{massa da amostra}}{\text{volume final}} \quad (7)$$

3.5.4. Determinação do fator de Hausner e Índice de Carr

O índice de Carr (IC) e o fator de Hausner (FH) são determinados a partir dos valores de densidade aparente e densidade compactada. O FH é dado pelo quociente da divisão da densidade compactada pela densidade aparente como mostra a Equação 8.

$$FH = \frac{DC}{DA} \quad (8)$$

O índice de Carr (IC), por sua vez, é determinado através da Equação 9:

$$IC(\%) = \left(\frac{DC - DA}{DC} \right) \times 100 \quad (9)$$

onde:

DA = densidade aparente das partículas (g/mL);

DC = densidade compactada das partículas (g/mL).

3.5.5. Ângulo de repouso

Para a avaliação do ângulo de repouso (AR), foi utilizado um sistema com funil de plástico e uma base redonda também de plástico de 2,40 cm de diâmetro como suporte. A saída do funil estava a uma distância de 3,20 cm de altura em relação à base. Aproximadamente 1 g de amostra foi colocada no funil e a altura do cone formado pelas micropartículas foi medida. A Figura 29 ilustra o ensaio do ângulo de repouso. O ângulo de repouso é então calculado segundo a Equação 11.

$$\tan(\phi) = \frac{h}{r} \quad (10)$$

$$\phi = \arctan\left(\frac{h}{r}\right) \quad (11)$$

onde:

h : altura do monte formado (cm)

r : raio da base (cm)

Figura 29. Esquema representativo para medida do ângulo de repouso

3.5.6. Teor de DMDS e taxa de liberação

O teor de DMDS presente no produto obtido por *spray drying* foi analisado por cromatografia gasosa realizada num equipamento Agilent 6890 GC da Network GC System equipado com um injetor *split/splitless* e detector por ionização de chama (DIC ou FID). Utilizou-se uma coluna capilar de sílica fundida HP-5 com 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno, recoberta com 5% fenil metil siloxano (filme de 0,25 µm de espessura). Os resultados foram gravados utilizando a estação de trabalho. O cromatógrafo a gás (CG) foi gentilmente cedido para utilização pelo professor doutor Jairo Kenupp Bastos do Laboratório de Farmacognosia e Princípios Ativos Naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP Ribeirão Preto.

Foi proposto um método de análise com base no método feito por JIEMIN et al. (JIEMIN, et al., 2004). O método estabelecido foi de temperatura inicial do forno de 40°C, temperatura final de 150°C e rampa de aquecimento de 10°C/min,

finalizando a corrida em 11 minutos. As temperaturas do injetor e do detector foram mantidas a 240 e 280°C respectivamente. O gás carreador utilizado foi hidrogênio numa vazão de 2,0 ml/min. Utilizou-se como solvente n-hexano com 95% de pureza fornecido pela TEDIA, lote 1006396R. Verificou-se com essa metodologia uma boa separação dos picos do DMDS e do solvente.

A construção da curva padrão ou de calibração para verificação da linearidade e cálculo da concentração presente nas microcápsulas foi feita através da adição de DMDS puro em hexano e análise no CG. Escolheram-se cinco pontos de concentrações 1, 3, 5, 7 e 9 µl/ml de DMDS. Foram construídas três curvas em dias distintos.

A extração do DMDS das microcápsulas obtidas foi feita através da dissolução das mesmas em água deionizada. Para isso, pesou-se 0,80g de amostra em balões volumétricos de 10 ml e adicionou-se 10 ml de água deionizada. O balão volumétrico foi então agitado vigorosamente e colocado em banho de ultrassom por 10 min a 15 min para que o pó se dissolvesse totalmente. A suspensão foi então transferida para um funil de separação, adicionou-se 10 ml de n-hexano e agitou-se. O funil de separação com a mistura foi deixado em repouso por 15 min, com leve agitação a cada 3 min. Após os 15 min realizou-se a separação do hexano que foi analisado no cromatógrafo a gás. As análises foram feitas em triplicata. Após sessenta dias realizou-se nova análise, também em triplicata, para verificação da percentagem de perda do DMDS no período.

Para verificar o erro associado ao método de extração do DMDS das microcápsulas estabelecido, realizaram-se experimentos de determinação do coeficiente de recuperação (CR) do DMDS. Adicionou-se 50 µl de DMDS juntamente com 0,75g de goma arábica pura (massa necessária para completar os 0,80g de pó adicionado quando da análise de concentração de DMDS no pó) a 10 ml de água destilada. Realizou-se o mesmo processo de agitação, exposição ao ultrassom e extração com hexano feito para extração do DMDS das microcápsulas obtidas no processo de secagem. Procedeu-se então com a leitura das concentrações obtidas no CG.

No período entre a secagem do material e a realização da primeira determinação do teor de DMDS no CG, assim como nos dois meses entre a primeira e a segunda determinação, as amostras foram mantidas em embalagens de polietileno de alta densidade com fecho do tipo zip lock, que por sua vez foram

acondicionados em potes plásticos, e congeladas.

3.6. Análise da viabilidade econômica de uma planta de produção de DMDS microencapsulado

Foi feita uma análise técnico-econômica simplificada baseado nas metodologias propostas por Peters et al (2003) e Turton et al (1998) visto que são metodologias bem aceitas para análise de plantas químicas. A concepção da planta foi baseada no processo de microencapsulação de DMDS por *spray drying* estudado. Logo, assumiu-se a utilização de goma arábica como microencapsulante a ser disperso em solução etanol/água. Foram mantidas as proporções de etanol e goma arábica. As condições de processo utilizadas como parâmetro foram as condições de processo que deram melhores resultados de rendimento de secagem e de microencapsulação, quando se levam ambos em consideração, que foram as condições do experimento 8. Manteve-se, portanto, a proporção de DMDS utilizada nesse experimento e utilizou-se como parâmetro de produção o rendimento de secagem aproximado de 56% obtido nesse experimento.

Considerou-se que a empresa seria de pequeno porte, considerando-se para isso a aquisição de um *spray dryer* de 500 l/h, equipamento de tamanho mediano, trabalhando vinte quatro horas por dia, cinco dias por semana. Foi definido que se trabalharia com o *spray dryer* cinco dias por semana considerando-se que um sexto dia (o sábado) seria utilizado para limpeza e manutenção. Dessa forma, a empresa trabalharia um total de 288 dias por ano.

O preço das matérias primas e dos equipamentos, assim como informações de taxa de juros de mercado, taxa de inflação, rendimento no mercado financeiro, etc., foram obtidos através de pesquisa e cotações realizadas na internet.

Verificou-se a rentabilidade do projeto através do balanço de projeto e de critérios de rentabilidade como PVR, DPBP, break-even e razão potencial de ganho/capital sujeito a risco de perda, que são critérios muito utilizados por darem uma boa idéia da rentabilidade.

A PVR (*present value ratio*) ou razão valor presente é obtida pela razão do NPV (*net present value*) ou valor presente líquido sobre o PWC (*present worth cost*). O NPV é a soma dos fluxos de caixa positivos em valor presente, ou seja, a soma

dos lucros obtidos em valor presente sem levar em conta o capital total investido (CTI), durante toda a vida do projeto. Já o PWC, por sua vez, nada mais é que o CTI.

O DPBP (discounted payback period) ou período de retorno do investimento descontado é definido como o tempo requerido a partir do início do projeto para que se recupere o investimento de capital fixo descontado o valor gasto com o terreno.

O *break-even* é muito parecido com o DPBP mas leva em conta o gasto com o terreno. É definido como o ponto no tempo no qual o saldo acumulado é zero, ou seja, recuperou-se todo o dinheiro investido.

A razão potencial de ganho/capital sujeito a risco de perda é obtida de forma gráfica através do balanço de projeto. A área do gráfico localizada na região negativa do gráfico, ou seja, onde se tem saldos acumulados negativos, é referente ao capital sujeito a risco de perda. Já a área do gráfico localizada na região positiva do gráfico, é referente ao potencial de ganho.

Além disso, foi feita comparação com investimento em mercado financeiro para verificar se o rendimento possivelmente obtido com o investimento na planta compensaria o risco associado a esse tipo de investimento. Para isso, escolheu-se o investimento financeiro de longo prazo com maior retorno, que é aplicação no Tesouro Direto, e simulou-se a aplicação nesse tipo de investimento do dinheiro que seria pego emprestado no banco pelo tempo de vigência do projeto (11 anos).

A sensibilidade do projeto com relação a fatores externos foi verificada através de uma análise de sensibilidade na qual os principais parâmetros, taxa de juros de mercado cobrada pelo banco sobre o empréstimo, preço de venda dos produtos, inflação e preço das matérias primas, foram analisados. Para cada parâmetro considerou-se a hipótese de variação positiva e negativa e verificou-se o impacto dessas variações no balanço de projeto e nos parâmetros de rentabilidade.

4. Resultados e Discussão

4.1. Caracterização das propriedades térmicas do enxofre

Os resultados obtidos e analisados através do software TA60 da SHIMADZU estão apresentados nas Figuras 30 e 31.

Figura 30. Gráfico de estudo de calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Pode-se observar que houveram três eventos térmicos representados por três picos presentes no gráfico da Figura 30. Os dois primeiros picos, que ocorreram nas temperaturas de 105,6 e 120,2°C, são provavelmente referentes à fusão das duas principais estruturas cristalinas do enxofre, o octaedro ortorrômbico (enxofre α) e o prisma monoclinico (enxofre β). Verifica-se para estes eventos uma entalpia associada de -1,03 J/°C e -4,08 J/°C para o primeiro e segundo pico respectivamente.

Já o terceiro pico deve-se muito provavelmente à degradação do enxofre já que a temperatura em que este ocorre, de 178,6°C, é próxima da temperatura de início de degradação verificada na análise termogravimétrica, como pode ser verificado na Figura 31.

Como a temperatura de fusão obtida para o enxofre é maior do que a temperatura de ebulição do DMDS, com o agravante do DMDS ser muito volátil, realizou-se estudos de aditivação do enxofre como uma tentativa de redução desta

temperatura de fusão para que fosse possível utilizar o enxofre como veículo no processo de *spray congealing*. Esses estudos, assim como os resultados obtidos, encontram-se detalhados no item 4.2.

Figura 31. Gráfico da análise termogravimétrica (TGA)

Pode-se verificar através da análise termogravimétrica (TGA) que o enxofre se mostrou estável até uma temperatura de aproximadamente 162°C. A partir dessa temperatura até uma temperatura de aproximadamente 296°C o enxofre sofre degradação térmica, ocorrendo uma perda de 2,804 mg que corresponde a 9,35% da massa total da amostra restando assim uma massa de cinzas de 90,65% que se manteve estável até o final do experimento (500°C).

4.2. Estudos de aditivação do enxofre

Os resultados encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados dos estudos de aditivação do enxofre

Aditivo	m_{enxofre} (g)	Aditivo (%)	m_{aditivo} (g)	T_{so} 1 (°C)	T_{so} 2 (°C)	T_{so} 3 (°C)	T_{som} 3 (°C)
PEG 6000	6,0	2,5	0,15	100	107	105	104
PEG 6000	6,0	5,0	0,30	107	100	110	106
PEG 6000	6,0	10,0	0,60	103	97	100	100
PEG 4000	6,0	2,5	0,15	109	104	96	103
PEG 4000	6,0	5,0	0,30	95	107	108	103
PEG 4000	6,0	10,0	0,60	100	104	104	103
PEG 400	6,0	2,5	0,15	100	101	108	103
PEG 400	6,0	5,0	0,30	102	104	110	105
PEG 400	6,0	10,0	0,60	98	110	109	106
Óleo de Soja	6,0	1,0	0,06	106	100	108	105
Óleo de Soja	6,0	2,0	0,12	100	98	101	100
Óleo de Soja	6,0	4,0	0,24	106	105	108	106
Óleo de Soja	6,0	8,0	0,48	109	111	107	109
Óleo de Algodão	6,0	1,0	0,06	101	100	103	101
Óleo de Algodão	6,0	2,0	0,12	100	105	99	101
Óleo de Algodão	6,0	4,0	0,24	108	105	107	107
Óleo de Algodão	6,0	8,0	0,48	109	109	111	110
Óleo Mineral	6,0	1,0	0,06	103	101	105	103
Óleo Mineral	6,0	2,0	0,12	109	106	110	108
Óleo Mineral	6,0	4,0	0,24	106	105	101	104
Óleo Mineral	6,0	8,0	0,48	107	105	109	107
Parafina	6,0	2,5	0,15	95	100	100	98
Parafina	6,0	5,0	0,30	93	95	110	99
Parafina	6,0	10,0	0,60	93	100	111	101
Etileno glicol	6,0	2,5	0,15	103	105	105	104
Etileno glicol	6,0	5,0	0,30	100	98	101	100
Etileno glicol	6,0	10,0	0,60	105	98	102	102
Propileno glicol	6,0	2,5	0,15	107	105	105	106
Propileno glicol	6,0	5,0	0,30	109	105	108	107
Propileno glicol	6,0	10,0	0,60	113	109	111	111

onde m_{enxofre} = massa de enxofre, m_{aditivo} = massa de aditivo, T_{so} = temperatura de solidificação e T_{som} = temperatura de solidificação média

Como pôde ser observado pelos resultados obtidos, não foi possível encontrar um aditivo que quando adicionado ao enxofre fosse capaz de reduzir a temperatura de solidificação em pelo menos quinze graus abaixo da temperatura de ebulição do DMDS, que é de 110°C, sendo que essa diferença de quinze graus abaixo é a faixa mínima de segurança que foi adotada devido a alta volatilidade do

composto em questão para se trabalhar sem riscos de perda excessiva de material e comprometimento dos resultados.

4.3. Preparação de micropartículas por *spray congealing*

Como não se obteve sucesso na aditivação do enxofre com a finalidade de diminuir sua temperatura de fusão, decidiu-se fazer a microencapsulação por *spray drying* em primeiro lugar para depois utilizar o produto obtido em nova microencapsulação com o enxofre por *spray congealing* visto que como o DMDS já estaria microencapsulado a perda do mesmo devido à alta temperatura de fusão do enxofre seria provavelmente bem menor.

Foi feita então uma tentativa de secagem por *spray congealing* utilizando enxofre fundido mas devido às características do enxofre não foi possível obter produto algum. O enxofre ficou todo retido nas paredes da câmara de secagem e ciclone. Concluiu-se portanto que não é possível a utilização de enxofre como material microencapsulante por *spray congealing*.

4.4. Preparação de micropartículas por *spray drying*

Os dados referentes às variáveis do processo em cada teste e resultados obtidos encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8. Dados e resultados dos testes de secagem do planejamento fatorial

Teste	T _e	T _s	ArC	Sop	t _{agit}	V _b	m _{pó}	R	Prop	m _{DMDS}
1	60	40	40,0	2,00	15	0,32	17,832	26,75	3	16,67
2	62	40	40,0	2,00	15	0,32	21,072	35,12	5	10,00
3	62	40	40,0	2,00	15	0,32	20,508	35,89	7	7,14
4	91	60	40,0	2,00	15	0,32	28,594	42,89	3	16,67
5	93	60	40,0	2,00	15	0,32	28,846	48,08	5	10,00
6	92	60	40,0	2,00	15	0,32	21,010	36,77	7	7,14
7	114	80	40,0	2,00	15	0,32	34,370	51,55	3	16,67
8	122	80	40,0	2,00	15	0,32	33,697	56,16	5	10,00
9	119	80	40,0	2,00	15	0,32	33,007	57,76	7	7,14
10	89	60	40,0	2,00	15	0,32	29,434	49,06	5	10,00

Onde: T_e é a temperatura de entrada em °C; T_s é a temperatura de saída em °C; ArC é a vazão do ar comprimido em l/min; Sop é a vazão de ar do soprador em m³/min; t_{agit} é o tempo de agitação da solução em min; V_b é a vazão da bomba em l/h; m_{pó} é a massa de pó obtido em gramas; R é o rendimento do processo em percentagem; Prop é a proporção goma arábica/DMDS; m_{DMDS} é a massa de DMDS em gramas.

4.5. Análise dos resultados obtidos na produção de micropartículas por *spray drying*

Os dados obtidos nos testes de secagem por *spray drying* do planejamento fatorial foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 32 e na Tabela 9.

Tabela 9. Dados da análise estatística dos testes de secagem por *spray drying*

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	6140,724	1	6140,724	282,8338	0,000073
Ts	764,107	1	764,107	35,1938	0,004047
Ts²	0,702	1	0,702	0,0323	0,866024
Prop	14,199	1	14,199	0,6540	0,464047
Prop²	64,593	1	64,593	2,9751	0,159644
Ts*Prop	2,146	1	2,146	0,0989	0,768928
Erro	86,846	4	21,711		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 32. Gráfico de superfície relacionando rendimento (Re), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que o único fator estatisticamente significativo foi a temperatura de saída (Ts) pois foi o único fator com um valor p menor que 0,05 – Tabela 9. Esse efeito pode ser graficamente demonstrado através do gráfico de superfície obtido no qual se verifica uma inclinação bem acentuada dos valores de rendimento (R) em função da temperatura de saída (Ts).

A proporção de goma arábica em relação à quantidade de DMDS, não foi relevante influenciando assim muito pouco o comportamento da curva, que possui aspecto de sela, visto que não há grande variação do rendimento de secagem (Re) com relação a essa variável.

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,9523$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes codificadas e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Coeficientes obtidos na análise estatística dos testes de secagem por *spray drying*

Efeito	Parâmetro
Intercepto	46,8307
Ts	11,2850
Ts ²	0,5486
Prop	-1,5383
Prop ²	-5,2614
Ts*Prop	0,7325

Como a temperatura de saída (Ts) foi o único fator estatisticamente relevante, a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 12, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_1 * x_1 \quad (12)$$

Substituindo-se a Equação 4 para a variável codificada X_1 na Equação 12, chega-se à Equação 13:

$$X_1 = \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (4)$$

$$y = A_0 + A_1 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (13)$$

E substituindo-se os coeficientes A_0 (relativo ao intercepto) e A_1 (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 46,8307 + 11,2850 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (14)$$

$$R = 46,8307 + 11,2850 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (15)$$

Assim, através da Equação 15, é possível estimar o rendimento (R) para diferentes temperaturas de saída (T_s).

4.6. Caracterização das micropartículas

4.6.1. Análise do teor de DMDS no produto obtido por *spray drying*

Os resultados obtidos na análise por cromatografia gasosa encontram-se detalhados nas Figuras 33 a 35 e Tabelas 11 a 20:

Figura 33. Curva Padrão obtida no CG no dia 10/08 (cromatogramas - ver apêndice)

Figura 34. Curva Padrão obtida no CG no dia 17/08 (cromatogramas - ver apêndice)

Figura 35. Curva Padrão obtida no CG no dia 06/09 (cromatogramas - ver apêndice)

Tabela 11. Dados das curvas padrão (cromatogramas - ver apêndice)

Concentração (µl/ml)	Área (pA*s)		
	10/ago	17/ago	06/set
1	53,75547	70,42287	72,23576
3	222,19838	203,90166	221,57851
5	354,67789	387,85193	327,40051
7	603,83575	556,97388	427,15714
9	772,36481	727,82275	589,91858

Tabela 12. Dados de concentração (cromatogramas - ver apêndice)

Exp	Area (pA*s)	Conc. 1	Conc. 2	Conc. 3	Cméd
1	252,51309	3,36	3,36	3,79	3,50
2	115,69447	1,86	1,72	1,58	1,72
3	207,70085	2,87	2,82	3,07	2,92
4	468,03656	5,73	5,94	7,26	6,31
5	341,23593	4,34	4,42	5,11	4,57
6	171,13503	2,47	2,38	2,48	2,44
7	423,29129	5,24	5,41	6,54	5,73
8	322,99039	4,14	4,20	4,92	4,42
9	184,42322	2,61	2,54	2,69	2,62
10	297,22519	3,85	3,89	4,51	3,50

Onde Conc. 1 é a concentração obtida com base na curva de 10/08, conc. 2 é a concentração obtida com base na curva de 17/08, conc. 3 é a concentração obtida com base na curva de 06/09 e Cméd é a concentração média.

Todas as concentrações (Tabela 12) encontram-se em µl/ml e referem-se às concentrações das soluções obtidas através dos pós resultantes dos experimentos de secagem.

Tabela 13. Dados de concentração dos experimentos – Após 60 dias (cromatogramas - ver apêndice)

Exp	Area (pA*s)	Conc. 1	Conc. 2	Conc. 3	Cméd
1	215,50072	2,96	2,91	3,19	3,02
2	83,31316	1,50	1,33	1,06	1,30
3	145,71576	2,19	2,08	2,07	2,11
4	312,15125	4,02	4,07	4,75	4,28
5	236,6664	3,19	3,17	3,53	3,30
6	143,19994	2,16	2,05	2,03	2,08
7	274,80115	3,61	3,63	4,15	3,79
8	231,77354	3,14	3,11	3,45	3,23
9	131,74541	2,04	1,91	1,84	1,93
10	225,79655	3,07	3,04	3,36	3,16

Onde Conc. 1 é a concentração obtida com base na curva de 10/08, conc. 2 é a concentração obtida com base na curva de 17/08, conc. 3 é a concentração obtida com base na curva de 06/09 e Cméd é a concentração média. Todas as concentrações encontram-se em µl/ml.

Com os dados de concentração média obtidos (Cméd) e apresentados nas Tabelas 12 e 13, pode-se calcular então a percentagem de perda de DMDS nos sessenta dias decorridos entre as duas análises. Constatou-se assim, que a perda de DMDS neste período variou de aproximadamente 14 a 33%, com média de 25%. Essa perda se deu para o produto armazenado em saquinhos do tipo *zip lock* que

por sua vez foram acondicionados em potes plásticos com tampa e armazenados em freezer comum. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 14:

Tabela 14. Percentagem de perda de DMDS em 60 dias

Exp	C _{méd1}	C _{méd2}	Perda (%)
1	3,50	3,02	13,8
2	1,72	1,30	24,5
3	2,92	2,11	27,7
4	6,31	4,28	32,2
5	4,57	3,30	27,8
6	2,44	2,08	14,9
7	5,73	3,79	33,8
8	4,42	3,23	26,9
9	2,62	1,93	26,2
10	3,50	3,16	22,8

Ainda com os dados de concentração média obtidos para os produtos após a secagem (C_{méd}, Tabela 12) pode-se obter o rendimento do processo de microencapsulação se compararmos esses valores com os valores que deveriam ter sido obtidos (valores teóricos). Para isso deve-se primeiramente calcular a concentração teórica.

Conforme dito anteriormente (Tabela 4), variou-se a concentração de DMDS na solução de secagem em três níveis. Com os dados de massa de DMDS (m_{DMDS}) e massa de goma arábica (m_{GA}), ambos em gramas, pode-se calcular a concentração de DMDS no pó obtido:

$$C_{pó} = \frac{m_{DMDS}}{(m_{DMDS} + m_{GA})} \quad (16)$$

C_{pó} é dada em gDMDS/gPó. Se multiplicarmos essa concentração pela densidade do DMDS, que é d = 1,046 g/ml, podemos obter ainda C_{pó} em mLDMDS/gPó.

Tabela 15. Concentrações de DMDS nos pós obtidos

m _{DMDS} (g)	m _{GA} (g)	C _{pó} (gDMDS/gPó)	C _{pó} (mLDMDS/gPó)
16,67	50,00	0,250	0,239
10,00	50,00	0,167	0,159
7,14	50,00	0,125	0,119

Para realizar a análise da quantidade de DMDS no produto obtido, é preciso desfazer as microcápsulas para que haja a liberação total do DMDS. Para tanto utilizou-se água destilada. Entretanto, como as análises em CG devem ser feitas em solvente volátil, realizou-se uma extração do DMDS da água com hexano. Esse processo é facilitado pela baixa solubilidade do DMDS em água. Pesou-se então uma quantidade de produto de 0,80g, adicionou-se 10 ml de água e agitou-se manualmente. A amostra foi colocada em banho de ultrassom por aproximadamente 10 minutos, certificando-se de que houvesse a total dissolução do pó. Depois, acrescentou-se mais 10 ml de hexano, agitou-se manualmente e deixou-se em descanso por pelo menos 10 min agitando-se de tempo em tempo. Após esse tempo, realizou-se a separação de fases e subsequente análise no cromatógrafo a gás.

Assim, com os valores de massa de pó adicionado ($m_{pó}$), volume de hexano (V_{hex}) e concentrações dos produtos ($C_{pó}$) pôde-se calcular as concentrações teóricas das soluções obtidas ($C_{teó}$) – Tabela 16.

Tabela 16. Concentrações teóricas de DMDS nas soluções analisadas

Exp	$m_{pó}$ (g)	V_{hex} (mL)	m_{DMDS} (g)	V_{DMDS} (mL)	V_{DMDS} (μL)	$C_{teó}$ (μL/mL)
1	0,80	10,00	0,20	0,19	191,23	19,12
2	0,80	10,00	0,13	0,13	127,47	12,75
3	0,80	10,00	0,10	0,10	95,57	9,56
4	0,80	10,00	0,20	0,19	191,23	19,12
5	0,80	10,00	0,13	0,13	127,47	12,75
6	0,80	10,00	0,10	0,10	95,57	9,56
7	0,80	10,00	0,20	0,19	191,23	19,12
8	0,80	10,00	0,13	0,13	127,47	12,75
9	0,80	10,00	0,10	0,10	95,57	9,56
10	0,80	10,00	0,13	0,13	127,47	12,75

Logo, comparando-se as concentrações teóricas (Tabela 16) com as concentrações reais (Tabela 12), obtém-se os rendimentos do processo de microencapsulação:

$$R_{Mi} (\%) = \frac{C_{méd}}{C_{teó}} * 100 \quad (17)$$

Tabela 17. Rendimento do processo de microencapsulação

Exp	C _{méd} (μL/mL)	C _{teó} (μL/mL)	R _{Mi} (%)
1	3,50	19,12	18,32
2	1,72	12,75	13,49
3	2,92	9,56	30,55
4	6,31	19,12	33,01
5	4,57	12,75	35,84
6	2,44	9,56	25,56
7	5,73	19,12	29,96
8	4,42	12,75	34,69
9	2,62	9,56	27,37
10	4,09	12,75	32,06

Para verificar o erro associado ao método de extração do DMDS das microcápsulas estabelecido, realizou-se três experimentos de determinação do coeficiente de recuperação (CR) do DMDS. Adicionou-se 50 μl de DMDS juntamente com 0,75g de goma arábica pura (massa necessária para completar os 0,80g de pó adicionado quando da análise de concentração de DMDS no pó) a 10 ml de água destilada. Realizou-se o mesmo processo de agitação, exposição ao ultrassom e extração com Hexano feito para extração do DMDS das microcápsulas obtidas no processo de secagem. Procedeu-se então com a leitura das concentrações obtidas no CG. Os resultados encontram-se na Tabela 18 abaixo.

Tabela 18. Coeficiente de Recuperação (CR) (cromatogramas - ver apêndice)

Exp	C _{med} (μL/mL)	C _{teó} (μL/mL)	CR (%)	CR _{méd} (%)
CR1	2,66	5,00	53,14	68,42
CR2	3,25	5,00	65,03	
CR3	4,35	5,00	87,08	

Verificou-se que o coeficiente de recuperação (CR) foi de 68,4% em média. Com esse dado, deve-se fazer uma correção dos valores de concentração média e rendimento apresentados na Tabela 17.

Tabela 19. Rendimento do processo de microencapsulação corrigido

	C_{méd} (μL/mL)	C_{méd cor} (μL/mL)	C_{teo} (μL/mL)	R_{Mi} (%)	R_{Mi cor} (%)
1	3,50	5,12	19,12	18,32	26,78
2	1,72	2,51	12,75	13,49	19,72
3	2,92	4,27	9,56	30,55	44,65
4	6,31	9,23	19,12	33,01	48,25
5	4,57	6,68	12,75	35,84	52,38
6	2,44	3,57	9,56	25,56	37,36
7	5,73	8,37	19,12	29,96	43,79
8	4,42	6,46	12,75	34,69	50,71
9	2,62	3,82	9,56	27,37	40,01
10	4,09	5,97	12,75	32,06	46,86

Foi realizado ainda um experimento para determinar a influência do método de preparação da dispersão de DMDS em solução de goma arábica, doravante referenciado como experimento 11. Para tanto repetiu-se o experimento do ponto central do planejamento (experimento 5 que foi repetido no experimento 10 para efeito de repetibilidade, Tabela 5) mudando apenas o modo de preparação. Ao invés de se utilizar um agitador magnético, utilizou-se uma vareta de ultrassom por 18 minutos para fazer a dispersão do DMDS na solução de goma arábica. Logo após a secagem, realizou-se a análise em CG para quantificação do DMDS retido.

Tabela 20. Diferentes condições de preparo (cromatogramas - ver apêndice)

Exp	Área (pA*s)	Conc. 1	Conc. 2	Conc. 3	C_{méd}
5	334,19128	4,26	4,34	5,11	4,57
10	297,22519	3,85	3,89	4,51	4,09
11	294,83902	3,83	3,87	4,47	4,06

Verifica-se que não houve diferença significativa na concentração final de DMDS devido ao método de preparação da dispersão.

Os dados de rendimento do processo de microencapsulação corrigidos, Tabela 19, foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Dados da análise estatística do rendimento de microencapsulação

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	6092,490	1	6092,490	62,57573	0,001382
Ts	313,348	1	313,348	3,21839	0,147265
Ts²	166,916	1	166,916	1,71439	0,260563
Prop	1,707	1	1,707	0,01753	0,901063
Prop²	1,757	1	1,757	0,01805	0,899614
Ts*Prop	117,181	1	117,181	1,20356	0,334221
Erro	389,448	4	97,362		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Através da análise estatística, verificou-se que não houve nenhum fator estatisticamente significativo pois nenhum fator apresentou um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 21. Mesmo se considerarmos nível p menor que 0,10, ou invés de 0,05, ainda assim não há um fator significativo.

Isso significa que os dois fatores variados nos experimentos (Ts e Prop) não afetam a propriedade rendimento de microencapsulação do DMDS de forma significativa.

4.6.2. Análise morfológica

As fotomicrografias obtidas por MEV estão apresentadas nas Figuras 36 a 43. Observa-se que as partículas obtidas apresentam superfície lisa mas não apresentaram forma esférica perfeita. Além disso, percebe-se a formação de aglomerados de partículas menores ao redor de partículas maiores, característica comum ao processo de *spray drying*.

Pode-se observar ainda que todas as fotomicrografias apresentaram grandes quantidades de partículas pequenas, em torno de 2,5 µm, e poucas partículas grandes, tamanho em torno de 10 µm ou maiores.

As fotomicrografias das Figuras 42 e 43 mostram partículas de goma arábica que foram obtidas através da secagem de dispersão de goma arábica em solução água/álcool mas sem a adição de DMDS. Verifica-se que a incorporação de DMDS não causa modificações morfológicas aparentes visto que as partículas mostradas são muito semelhantes às partículas dos experimentos 2, 5 e 8.

Figura 36. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 2 – Mag. 2,00 K X

Figura 37. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 2 – Mag. 5,00 K X

Figura 38. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 5 – Mag. 2,00 K X

Figura 39. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 5 – Mag. 5,00 K X

Figura 40. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 8 – Mag. 2,00 K X

Figura 41. Fotomicrografia das partículas obtidas no exp. 8 – Mag. 5,00 K X

Figura 42. Fotomicrografia das partículas obtidas de goma arábica pura – Mag. 2,00 K X

Figura 43. Fotomicrografia das partículas obtidas de goma arábica pura – Mag. 5,00 K X

4.6.3. Análise do Teor de Umidade e Atividade de Água

Os dados obtidos na análise do teor de umidade residual encontram-se na Tabela 22:

Tabela 22. Teor de umidade residual

Exp	Um 1 (%)	Um 2 (%)	Um 3 (%)	Um Méd (%)
1	10,49	10,38	10,08	10,32
2	10,47	10,74	10,82	10,68
3	11,02	9,89	9,92	10,28
4	6,67	6,05	6,41	6,38
5	6,54	6,03	6,84	6,47
6	6,20	5,73	5,83	5,92
7	4,89	4,75	4,85	4,83
8	4,97	4,46	4,60	4,68
9	5,14	4,91	5,46	5,17
10	6,21	6,24	6,24	6,23
11	7,17	7,72	7,90	7,60

Esses dados foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 44 e na Tabela 23.

Tabela 23. Dados da análise estatística do teor de umidade residual

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	111,1824	1	111,1824	1336,805	0,000003
Ts	45,9267	1	45,9267	552,201	0,000019
Ts²	4,7524	1	4,7524	57,140	0,001641
Prop	0,0043	1	0,0043	0,051	0,831919
Prop²	0,0247	1	0,0247	0,297	0,614841
Ts*Prop	0,0361	1	0,0361	0,434	0,546003
Erro	0,3327	4	0,0832		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 44. Gráfico de superfície relacionando umidade residual (Um), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que os únicos fatores estatisticamente significante foram a temperatura de saída (Ts) e o quadrado da temperatura de saída (Ts^2) pois foram os únicos fatores com um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 23. Esse efeito pode ser graficamente demonstrado através do gráfico de superfície obtido no qual se verifica uma inclinação bem acentuada dos valores de umidade residual (Um) em função da temperatura de saída (Ts). Conforme esperado, não se verifica grande variação da umidade relativa com relação à proporção goma arábica/DMDS (Prop).

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,9967$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Coeficientes obtidos na análise estatística do teor de umidade residual

Efeito	Parâmetro
Intercepto	6,3014
Ts	-2,7667
Ts ²	1,4271
Prop	0,0267
Prop ²	-0,1029
Ts*Prop	-0,0950

Como a temperatura de saída (Ts) e a temperatura de saída ao quadrado (Ts²) foram os únicos fatores estatisticamente relevantes, a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 18, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_4 * x_1^2 \quad (18)$$

Substituindo-se a Equação 4 para a variável codificada X₁ na Equação 18, chega-se à Equação 19:

$$X_1 = \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (4)$$

$$y = A_0 + A_1 * \frac{(T_s - 60)}{20} + A_4 * \left[\frac{(T_s - 60)}{20} \right]^2 \quad (19)$$

E substituindo os coeficientes A₀ (relativo ao intercepto) e A₁ (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 6,3014 - 2,7667 * \frac{(T_s - 60)}{20} + 1,4271 * \left[\frac{(T_s - 60)}{20} \right]^2 \quad (20)$$

$$Um = 6,3014 - 2,7667 * \frac{(T_s - 60)}{20} + 1,4271 * \left[\frac{(T_s - 60)}{20} \right]^2 \quad (21)$$

Assim, através da Equação 21, é possível estimar a umidade residual (Um) para diferentes temperaturas de saída (Ts).

Os resultados obtidos confirmam a relação entre temperatura do processo de secagem e umidade residual no produto seco já que, conforme esperado, a umidade no produto diminui com o aumento da temperatura do processo (para Ts = 40°C, Um ≈ 10%; para Ts = 60°C, Um ≈ 6%; para Ts = 80°C, Um ≈ 5%). Além disso, verifica-se que apesar do experimento 11 ter sido realizado nas mesmas condições de secagem dos experimentos 5 e 10, o mesmo apresentou aproximadamente 8% de

umidade residual ao invés dos 6% verificados no caso dos experimentos 5 e 10. Como a única diferença entre o experimento 11 e os outros dois foi o método de preparação da emulsão (utilizou-se uma ponteira de ultrassom ao invés de agitador magnético), conclui-se que o mesmo possa influenciar na evaporação da água e consequentemente na umidade residual do produto seco. Provavelmente o emulsionamento por ultrassom foi mais eficiente que por agitador magnético e essa maior mistura pode ter dificultado a evaporação da água fazendo com que uma maior quantidade de água ficasse retida no pó.

Os dados obtidos na análise da atividade de água encontram-se na Tabela 25:

Tabela 25. Atividade de água

Exp	AA 1 (%)	AA 2 (%)	AA 3 (%)	AA Méd (%)
1	0,418	0,424	0,043	0,295
2	0,409	0,408	0,408	0,408
3	0,404	0,403	0,404	0,404
4	0,207	0,208	0,208	0,208
5	0,216	0,219	0,219	0,218
6	0,183	0,195	0,185	0,188
7	0,176	0,176	0,179	0,177
8	0,143	0,150	0,146	0,146
9	0,160	0,166	0,163	0,163
10	0,234	0,234	0,233	0,234
11	0,367	0,365	0,363	0,365

Esses dados foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 45 e na Tabela 26.

Tabela 26. Dados da análise estatística da atividade de água

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	0,139152	1	0,139152	139,7973	0,000293
Ts	0,064273	1	0,064273	64,5716	0,001302
Ts ²	0,007619	1	0,007619	7,6544	0,050504
Prop	0,000937	1	0,000937	0,9418	0,386759
Prop ²	0,001115	1	0,001115	1,1199	0,349617
Ts*Prop	0,003782	1	0,003782	3,7998	0,123055
Erro	0,003982	4	0,000995		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 45. Gráfico de superfície relacionando atividade de água (AA), proporção goma arábica/DMSO (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que o único fator estatisticamente significativo foi a temperatura de saída (Ts) pois foi o único fator com um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 26. Esse efeito pode ser graficamente demonstrado através do gráfico de superfície obtido no qual se verifica uma inclinação bem acentuada dos valores de atividade de água (AA) em função da temperatura de saída (Ts). Conforme esperado, não se verifica grande variação da AA com relação à proporção goma arábica/DMSO (Prop).

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,9751$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Coeficientes obtidos na análise estatística da atividade de água

Efeito	Parâmetro
Intercepto	0,2229
Ts	-0,1035
Ts ²	0,0571
Prop	-0,0125
Prop ²	-0,0219
Ts*Prop	0,0308

Como a temperatura de saída (Ts) foi o único fator estatisticamente relevante, a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 22, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_1 * x_1 \quad (22)$$

Substituindo-se a Equação 4 para a variável codificada X₁ na Equação 22, chega-se à Equação 23:

$$X_1 = \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (4)$$

$$y = A_0 + A_1 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (23)$$

E substituindo os coeficientes A₀ (relativo ao intercepto) e A₁ (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 0,2229 - 0,1035 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (24)$$

$$AA = 0,2229 - 0,1035 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (25)$$

Assim, através da Equação 25, é possível estimar a atividade de água (AA) para diferentes temperaturas de saída (Ts).

A atividade de água é um fator determinante para o crescimento de micro-organismos. Valores de atividade de água menores que 0,5 impedem o crescimento de micro-organismos. Esse é um dado importante visto que a contaminação por micro-organismos pode acarretar em mudanças físicas e/ou físico-químicas do produto levando possivelmente a uma liberação antecipada ou inativação da substância ativa, diminuindo assim sua eficácia (ARAÚJO, et al., 2010).

Através dos resultados apresentados na Tabela 25, verifica-se que todos os produtos obtidos apresentaram AA menor que 0,5 garantindo que não haja

proliferação de micro-organismos. Pode-se constatar ainda que assim como no caso da umidade residual, a temperatura tem efeito direto sobre a AA de forma que quanto maior a temperatura de saída do processo, menor a AA. Além disso, o pó obtido no exp. 11 apresentou AA maior que a AA dos pós dos exp. 5 e 10, mostrando a influência do método de preparação da emulsão de DMDS em GA, o que era esperado devido aos resultados de umidade residual.

4.6.4. Densidade Aparente e Compactada

Os dados obtidos na análise da densidade aparente e compactada encontram-se nas Tabelas 28 e 31:

Tabela 28. Densidade Aparente

Exp	DA 1 (g/mL)	DA 2 (g/mL)	DA 3 (g/mL)	DA Méd (g/mL)
1	0,25	0,24	0,24	0,24
2	0,24	0,23	0,23	0,23
3	0,22	0,23	0,24	0,23
4	0,24	0,24	0,24	0,24
5	0,23	0,24	0,23	0,23
6	0,23	0,23	0,24	0,23
7	0,23	0,24	0,24	0,24
8	0,24	0,24	0,24	0,24
9	0,25	0,24	0,23	0,24
10	0,22	0,24	0,25	0,24
11	0,30	0,30	0,32	0,31

Esses dados foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 46 e nas Tabelas 29 e 32.

Tabela 29. Dados da análise estatística da densidade aparente

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	0,152756	1	0,152756	6259,259	0,000000
Ts	0,000017	1	0,000017	0,683	0,455024
Ts²	0,000019	1	0,000019	0,780	0,426893
Prop	0,000150	1	0,000150	6,146	0,068271
Prop²	0,000019	1	0,000019	0,780	0,426893
Ts*Prop	0,000100	1	0,000100	4,098	0,112950
Erro	0,000098	4	0,000024		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 46. Gráfico de superfície relacionando densidade aparente (DA), proporção goma arábica/DMDS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que não houve nenhum fator estatisticamente significativo pois nenhum fator apresentou um valor de p menor que 0,05 – Tabela 29. Entretanto, se formos menos rígidos e considerarmos nível p menor que 0,10, ou invés de 0,05, verifica-se que a proporção goma arábica/DMDS apresenta-se como um fator significativo. Podemos observar no gráfico de superfície obtido que há uma inclinação relativamente acentuada dos valores de densidade aparente (DA) em função da proporção goma arábica/DMDS (Prop), e uma variação menor em função da temperatura de saída (Ts).

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,8729$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 30.

Tabela 30. Coeficientes obtidos na análise estatística da densidade aparente

Efeito	Parâmetro
Intercepto	0,2336
Ts	0,0017
Ts ²	0,0029
Prop	0,0050
Prop ²	0,0029
Ts*Prop	-0,0050

Como a proporção goma arábica/DMS foi o único fator estatisticamente relevante (para $p < 0,10$), a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 26, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_2 * x_2 \quad (26)$$

Substituindo-se a Equação 5 para a variável codificada X_2 na Equação 26, chega-se à Equação 27:

$$X_2 = \frac{(Prop-5)}{2} \quad (5)$$

$$y = A_0 + A_2 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (27)$$

E substituindo os coeficientes A_0 (relativo ao intercepto) e A_1 (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 0,2336 + 0,0050 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (28)$$

$$DA = 0,2336 + 0,0050 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (29)$$

Assim, através da Equação 29, é possível estimar a densidade aparente (DA) para diferentes valores da proporção de goma arábica/DMS (Prop).

Tabela 31. Densidade Compactada

Exp	DC 1 (g/mL)	DC 2 (g/mL)	DC 3 (g/mL)	DC Méd (g/mL)
1	0,38	0,37	0,36	0,37
2	0,37	0,38	0,38	0,38
3	0,39	0,41	0,39	0,40
4	0,39	0,40	0,38	0,39
5	0,38	0,39	0,39	0,39
6	0,38	0,38	0,38	0,38
7	0,36	0,38	0,37	0,37
8	0,36	0,36	0,38	0,37
9	0,39	0,38	0,38	0,38
10	0,40	0,38	0,41	0,40
11	0,41	0,41	0,43	0,42

Tabela 32. Dados da análise estatística da densidade compactada

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	0,427441	1	0,427441	3572,645	0,000000
Ts	0,000150	1	0,000150	1,254	0,325531
Ts²	0,000305	1	0,000305	2,547	0,185719
Prop	0,000150	1	0,000150	1,254	0,325531
Prop²	0,000005	1	0,000005	0,040	0,851601
Ts*Prop	0,000100	1	0,000100	0,836	0,412319
Erro	0,000479	4	0,000120		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Através da análise estatística, verificou-se que não houve nenhum fator estatisticamente significativo pois nenhum fator apresentou um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 32. Mesmo se considerarmos nível p menor que 0,10, ou invés de 0,05, não há um fator significativo.

Isso significa que os dois fatores variáveis nos experimentos (Ts e Prop) não afetam a propriedade densidade compactada de forma significativa.

Os valores de densidade aparente e compactada são utilizados para predição da escoabilidade e compactabilidade dos pós através da determinação do fator de Hausner e do índice de Carr.

O fato de se ter obtido valores baixos de densidade aparente poderia ser problemático se estivéssemos lidando com medicamentos que seriam transformados em comprimidos já que uma densidade menor significa que é necessário um volume maior para que se obtenha a dose necessária do ativo. Para o caso em questão, no

qual o produto será utilizado no ambiente, o fato de se ter baixas densidades aparente não configura causa de grande inconveniente, apesar de não ser ideal.

4.6.5. Fator de Hausner e Índice de Carr

Os dados obtidos no cálculo do fator de Hausner e do índice de Carr encontram-se nas Tabelas 33 e 35:

Tabela 33. Fator de Hausner

Exp	FH 1	FH 2	FH 3	FH Méd
1	1,52	1,54	1,50	1,52
2	1,54	1,65	1,65	1,62
3	1,77	1,78	1,63	1,73
4	1,63	1,67	1,58	1,63
5	1,65	1,63	1,70	1,66
6	1,65	1,65	1,58	1,63
7	1,57	1,58	1,54	1,56
8	1,50	1,50	1,58	1,53
9	1,56	1,58	1,65	1,60
10	1,82	1,58	1,64	1,68
11	1,37	1,37	1,34	1,36

Esses dados foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 47 e nas Tabelas 34 e 36.

Tabela 34. Dados da análise estatística do fator de Hausner

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	7,689143	1	7,689143	1575,337	0,000002
Ts	0,001667	1	0,001667	0,341	0,590355
Ts²	0,009643	1	0,009643	1,976	0,232566
Prop	0,006667	1	0,006667	1,366	0,307425
Prop²	0,000476	1	0,000476	0,098	0,770382
Ts*Prop	0,010000	1	0,010000	2,049	0,225581
Erro	0,019524	4	0,004881		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Através da análise estatística, verificou-se que não houve nenhum fator estatisticamente significativo pois nenhum fator apresentou um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 34. Mesmo se considerarmos nível p menor que 0,10, ou invés de 0,05, não há um fator significativo.

Isso significa que os dois fatores variáveis nos experimentos (Ts e Prop) não afetam a propriedade fator de Hausner de forma estatisticamente significativa.

Tabela 35. Índice de Carr

Exp	IC 1	IC 2	IC 3	IC Méd
1	34,21	35,14	33,33	34,23
2	35,14	39,47	39,47	38,03
3	43,59	43,90	38,46	41,98
4	38,46	40,00	36,84	38,43
5	39,47	38,46	41,03	39,65
6	39,47	39,47	36,84	38,60
7	36,11	36,84	35,14	36,03
8	33,33	33,33	36,84	34,50
9	35,90	36,84	39,47	37,40
10	45,00	36,84	39,02	40,29
11	26,83	26,83	25,58	26,41

Tabela 36. Dados da análise estatística do índice de Carr

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	4373,916	1	4373,916	1121,188	0,000005
Ts	7,393	1	7,393	1,895	0,240671
Ts²	13,241	1	13,241	3,394	0,139227
Prop	20,572	1	20,572	5,273	0,083271
Prop²	0,058	1	0,058	0,015	0,909131
Ts*Prop	11,122	1	11,122	2,851	0,166587
Erro	15,605	4	3,901		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 47. Gráfico de superfície relacionando índice de Carr (IC), proporção goma arábica/DMS (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que não houve nenhum fator estatisticamente significativo pois nenhum fator apresentou um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 36. Entretanto, se formos menos rígidos e considerarmos nível p menor que 0,10, ou invés de 0,05, verifica-se que a proporção goma arábica/DMS apresenta-se como um fator significativo com $p = 0,0833$. Podemos observar no gráfico de superfície obtido que há uma inclinação bem acentuada dos valores de índice de Carr (IC) em função da proporção goma arábica/DMS (Prop) para valores baixos de temperatura. Há ainda uma variação considerável, especialmente para baixos valores de Prop, em função da temperatura de saída (Ts). Essa variação não era esperada e assim, conclui-se que quando há $p > 0,05$, apesar do gráfico e da equação obtidos nos darem uma ideia do comportamento da propriedade analisada em função das variáveis do planejamento experimental, a representatividade dos mesmos fica um pouco comprometida.

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,8791$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas

variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 37. Coeficientes obtidos na análise estatística do índice de Carr

Efeito	Parâmetro
Intercepto	39,5236
Ts	-1,1100
Ts ²	-2,3821
Prop	-1,8517
Prop ²	-0,1571
Ts*Prop	1,6675

Como a proporção goma arábica/DMS foi o único fator estatisticamente relevante (para $p < 0,10$), a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 30, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_2 * x_2 \quad (30)$$

Substituindo-se a Equação 5 para a variável codificada X_2 na Equação 30, chega-se à Equação 31:

$$X_2 = \frac{(Prop-5)}{2} \quad (5)$$

$$y = A_0 + A_2 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (31)$$

E substituindo os coeficientes A_0 (relativo ao intercepto) e A_1 (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 39,5236 - 1,8517 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (32)$$

$$IC = 39,5236 - 1,8517 * \frac{(Prop-5)}{2} \quad (33)$$

Assim, através da Equação 33, é possível estimar o índice de Carr (IC) para diferentes valores da proporção de goma arábica/DMS (Prop).

A determinação do fator de Hausner e do índice de Carr (ou índice de compressibilidade) é um método simples, rápido e popular de predição das

características de fluxo de pós. Através dos dados de fator de Hausner e índice de Carr obtidos tem-se uma ideia das propriedades de fluxo do material. A Tabela 38, retirada da farmacopeia americana USP30-NF25 (30ª revisão, 25ª edição), classifica os materiais quanto ao fluxo de acordo com os valores de FH e IC apresentados. Assim, verifica-se que o produto obtido apresenta propriedades de fluxo muito ruins visto que praticamente todos os produtos foram classificados como apresentando propriedades de fluxo muito pobres ou extremamente pobres. Isso é uma desvantagem pois dificulta seu processamento industrial. O único produto que apresentou valores de FH e IC melhores que para os outros produtos foi o produto obtido no experimento 11, experimento no qual verificou-se a influência do método de preparação da emulsão de DMDS em dispersão de goma arábica. Apesar do fluxo desse produto ainda ser classificado como pobre, já representa melhora significativa em relação aos outros produtos. Isso sugere que o método de preparo da emulsão, embora não tenha influenciado nos rendimentos de secagem e microencapsulação, tem influência nas propriedades de fluxo do produto seco. O estudo para determinação do melhor método de preparo da emulsão pode ajudar portanto na obtenção de produtos com propriedades de fluxo melhores.

Tabela 38. FH, IC e características de fluxo preditas (UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION, 2007)

Característica de fluxo	FH	IC
Excelente	1,00 – 1,11	< 10
Boa	1,12 – 1,18	11 – 15
Mediana	1,19 – 1,25	16 – 20
Razoável	1,26 – 1,34	21 – 25
Pobre	1,35 – 1,45	26 – 31
Muito pobre	1,46 – 1,59	32 – 37
Extremamente pobre	> 1,60	> 38

4.6.6. Ângulo de Repouso

Os dados obtidos na análise de ângulo de repouso encontram-se na Tabela 39:

Tabela 39. Ângulo de Repouso

Exp	AR 1 (graus)	AR 2 (graus)	AR 3 (graus)	AR Méd (graus)
1	64,4	64,4	64,4	64,4
2	66,8	65,2	66,0	66,0
3	66,0	64,4	65,2	65,2
4	66,0	64,4	66,0	65,5
5	66,8	66,8	66,0	66,5
6	65,2	65,2	65,2	65,2
7	66,8	67,5	67,5	67,3
8	67,5	66,8	66,8	67,0
9	69,4	68,8	68,8	69,0
10	67,5	66,8	67,5	67,3
11	66,8	68,2	67,5	67,5

Esses dados foram analisados no software Statistica 7.0 da StatSoft. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 48 e na Tabela 40.

Tabela 40. Dados da análise estatística do ângulo de repouso

Efeito	SS	Grau de liberdade	MS	F	p
Intercepto	12369,00	1	12369,00	11531,27	0,000000
Ts	9,88	1	9,88	9,21	0,038584
Ts²	0,52	1	0,52	0,48	0,525143
Prop	0,81	1	0,81	0,75	0,434759
Prop²	1,07	1	1,07	1,00	0,373550
Ts*Prop	0,20	1	0,20	0,19	0,686342
Erro	4,29	4	1,07		

Onde Ts é a temperatura de saída, Prop é a proporção, em massa, de goma arábica/DMDS.

Figura 48. Gráfico de superfície relacionando ângulo de repouso (AR), proporção goma arábica/DMSD (Prop) e temperatura de saída (Ts) obtido no programa Statistica 7.0

Através da análise estatística, verificou-se que o único fator estatisticamente significativo foi a temperatura de saída (Ts) pois foi o único fator com um valor de valor p menor que 0,05 – Tabela 40. Esse efeito pode ser graficamente demonstrado através do gráfico de superfície obtido no qual se verifica uma inclinação bem acentuada dos valores de ângulo de repouso (AR) em função da temperatura de saída (Ts). Conforme esperado, não se verifica grande variação do ângulo de repouso com relação à proporção goma arábica/DMSD (Prop).

Foi obtido ainda um valor de $R = 0,8608$ comprovando a confiabilidade do método utilizado.

A equação geral para predição da variável dependente, no caso de duas variáveis, é dada por:

$$y = A_0 + A_1 * x_1 + A_2 * x_2 + A_3 * x_1 * x_2 + A_4 * x_1^2 + A_5 * x_2^2 \quad (1)$$

onde y é a variável dependente, x_1 e x_2 são as variáveis independentes e os A_i são os coeficientes.

Os coeficientes da equação também são dados pela análise feita no Statistica 7.0 e estão apresentados na Tabela 41.

Tabela 41. Coeficientes obtidos na análise estatística do ângulo de repouso

Efeito	Parâmetro
Intercepto	66,4643
Ts	1,2833
Ts ²	0,4714
Prop	-0,3667
Prop ²	-0,6786
Ts*Prop	-0,2250

Como a temperatura de saída (Ts) foi o único fator estatisticamente relevante, a Equação 1 pode ser simplificada para a Equação 34, eliminando-se os termos com coeficientes relativos às outras variáveis.

$$y = A_0 + A_1 * x_1 \quad (34)$$

Substituindo-se a Equação 4 para a variável codificada X₁ na Equação 34, chega-se à Equação 35:

$$X_1 = \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (4)$$

$$y = A_0 + A_1 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (35)$$

E substituindo os coeficientes A₀ (relativo ao intercepto) e A₁ (relativo à T_s) tem-se:

$$y = 66,4643 + 1,2833 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (36)$$

$$AR = 66,4643 + 1,2833 * \frac{(T_s - 60)}{20} \quad (37)$$

Assim, através da Equação 37, é possível estimar o ângulo de repouso (AR) para diferentes temperaturas de saída (Ts).

O ângulo de repouso é utilizado em diversos ramos da ciência para caracterização das propriedades de fluxo de sólidos. É uma característica relacionada à fricção, adesão ou resistência ao movimento entre as partículas. Através do resultado de ângulo de repouso confirmou-se o predito pelos resultados de FH e IC, visto que todos os produtos apresentaram valores de ângulo de repouso que os classificam como possuindo características de fluxo muito pobres ou extremamente pobres. Pode ser portanto classificados como pós coesivos.

Tabela 42. AR e características de fluxo preditas (United States Pharmacopeia Convention, 2007)

Característica de fluxo	Ângulo de Repouso
Excelente	25 – 30
Boa	31 – 35
Mediana	36 – 40
Razoável	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muito pobre	56 – 65
Extremamente pobre	> 66

4.7. Análise da viabilidade técnico-econômica de uma planta de produção de DMDS microencapsulado

4.7.1. Determinação do Capital Total Investido

A estimativa do investimento inicial e do custo total de produção foi feita segundo metodologia proposta por Peters et al (2003). Nela, os custos diretos (CD) e indiretos (CI) para a construção da planta e o capital de giro (CG) são frações do investimento de capital fixo (ICF) (PETERS, et al., 2003).

Peters et al (2003) apresenta uma tabela com as faixas de percentagem típica dos custos em relação ao investimento de capital fixo apresentada na segunda coluna da Tabela 43. A partir dos valores destas faixas e do tipo de indústria a ser implementada, foram adotados os valores apresentados na terceira coluna da Tabela 43. Esses valores foram então convertidos de percentagem do ICF para percentagem do custo total de equipamentos (CTE) que é um valor mais fácil de ser obtido (quarta coluna da Tabela 43).

Tabela 43. Percentagens típicas do CTE para custos diretos e indiretos (PETERS, et al., 2003)

Componente	Faixa do ICF (%)	Valor adotado (% do ICF)	Valor adotado (% do CTE)
CUSTOS DIRETOS			
1. Aquisição dos equipamentos	15-40	28	100
2. Instalação dos equipamentos	6-14	7	25
3. Instrumentação e controle	2-12	3	10,7
4. Tubulação	4-17	4	14,3
5. Sistemas elétricos	2-10	3	10,7
6. Edifícios (incluindo serviços)	2-18	7	25
7. Preparação do terreno	2-5	2	7,1
8. Serviços	8-30	11	39,3
9. Terreno	1-2	1	3,6
CUSTOS INDIRETOS			
1. Engenharia e supervisão	4-20	12	42,8
2. Encargos legais	1-3	2	7,1
3. Custo de construção	4-17	8	28,6
4. Pagamento da construtora	2-6	4	14,3
5. Contingências	5-15	8	28,6

Todos os itens que compõem os custos diretos e indiretos apresentados na Tabela 43 estão descritos na Tabela 44.

Tabela 44. Descrição dos itens que compõem os custos diretos e indiretos

CUSTOS DIRETOS		
Item	Descrição dos custos envolvidos	% do CTE
1. Aquisição dos equipamentos	Compra dos equipamentos listados e equipamentos e peças sobressalentes, frete, impostos, seguro, possíveis modificações, etc.	100%
2. Instalação dos equipamentos	Mão de obra, fundação, construção de suportes estruturais, pintura, isolamento e outros fatores diretamente relacionados com a instalação do equipamento.	25%
3. Instrumentação e controle	Compra dos instrumentos, instalação, calibração e controle computadorizado com software de apoio	10,7%
4. Tubulação	Mão de obra, válvulas, flanges, montagem, isolamento, suportes e outros itens relacionados à construção	14,3%
5. Sistemas elétricos	Mão de obra, materiais e equipamentos elétricos (como interruptores, lâmpadas, painéis, disjuntores, fios, motores...)	10,7%
6. Edifícios (incluindo serviços)	Edifícios de processo - galpões, rampas de acesso, elevadores, plataformas, etc.; Edifícios auxiliares - administração, escritórios, refeitório, laboratório de controle, laboratório de pesquisa, guarda, armazém, etc.; Serviços dos edifícios - encanamento, água, ventilação, ar condicionado, telefones, serviços de comunicação, alarmes, pintura, iluminação, etc.;	25%
7. Preparação do terreno	Cercamento, terraplenagem, etc.	7,1%
8. Serviços	Gastos relacionados ao suprimento de vapor, água, energia, ar comprimido e combustíveis. Além de outros serviços como proteção contra incêndios, primeiros socorros, armazenagem, embalagem, carregamento, etc.	39,3%
9. Terreno	Pesquisa, compra do terreno, impostos e taxas.	3,6%
CUSTOS INDIRETOS		
1. Engenharia e supervisão	Planejamento, projeto, supervisão, inspeção, desenho da planta, modelos e escalonamento, consultoria, contabilidade, viagens, comunicação, etc.	42,8%
2. Encargos legais	Identificação da respectiva legislação (federal, estadual e local), preparação de documentos necessários, regularização, negociações e contratos.	7,1%
3. Custos de construção	Construção e manutenção de estruturas temporárias, cercamento, equipamentos e materiais de construção, supervisão, contabilidade, segurança, impostos, seguro, licenças, etc.	28,6%
4. Pagamento da construtora	Taxa relativa ao trabalho da construtora	14,3%
5. Contingências	Eventos inesperados que podem ocorrer acarretando em um aumento dos custos como tempestades, alagamentos, acidentes de transporte, erros de estimativa, variação de preços, mudanças no projetos, etc.	28,6%

4.7.2. Estimativa de dimensionamento e custo dos equipamentos

Primeiramente, determinou-se o tamanho dos equipamentos através da produção anual estimada. Estimou-se um valor de produção anual para uma empresa de pequeno porte, considerando-se para isso a aquisição um *spray dryer* de 500 l/h, equipamento de tamanho mediano, trabalhando vinte quatro horas por dia, cinco dias por semana. Foi definido que se trabalharia com o *spray dryer* cinco dias por semana considerando-se que um sexto dia (o sábado) seria utilizado para limpeza e manutenção. Dessa forma, a empresa trabalhará um total de 288 dias por ano.

Conforme método descrito no item 3.4.1, para cada 250 ml de dispersão de goma arábica em solução de etanol em água utilizam-se 50 g de goma arábica, 62,5 ml de etanol e 187,5 ml de água. Assim, considerando-se a secagem de 500 l/h, 24 horas por dia, 5 dias por semana, tem-se que o consumo mensal é de 48 ton de goma arábica, 60.000 l de etanol e 180 ton de água, e o consumo anual é, portanto, de 576 ton de goma arábica, 720.000 l de etanol e 2.160 ton de água. Como para o experimento 8 utilizou-se 10 g de DMDS para 250 ml de dispersão de goma arábica, o consumo de DMDS é de 9,6 ton/mês que equivale a 115,2 ton/ano. Através desses dados é que se determinou o tamanho dos equipamentos.

Optou-se ainda por utilizar dois tanques de armazenamento tanto para o etanol quanto para o DMDS, sendo que cada tanque tem capacidade para duas semanas de produção, ou seja, tanques de capacidade de 30.000 l para o etanol e 5.000 l para o DMDS, de forma que o reabastecimento de etanol e DMDS será feito mensalmente. A utilização de dois tanques independentes facilita o reabastecimento sem a necessidade de parada na operação da planta além de ser uma segurança no caso de detecção de algum problema em um dos tanques. No caso da água, optou-se pela utilização de um tanque apenas, com capacidade para uma semana de produção, ou seja, um tanque de 50.000 l, visto que é uma matéria prima de fácil obtenção.

O processo de preparação da solução etanol/água, dispersão de goma arábica nessa solução e emulsão de DMDS na dispersão de goma arábica será realizado em batelada, num tanque com agitação, para garantir a manutenção da correta proporção goma arábica/DMDS. Assim, foi prevista a compra de dois tanques com agitação, sendo cada um com capacidade suficiente para uma

autonomia de 12 horas por batelada, ou seja, os tanques com agitação deveriam ter capacidade de 6.000 l pelo menos e optou-se por tanques de 10.000 l de capacidade para que se tenha uma folga e caso um dos tanques venha a apresentar problemas seja possível trabalhar com apenas um tanque sem grandes prejuízos. Além disso, dessa forma, enquanto um está sendo utilizado, o outro está sendo limpo e preparado para utilização de forma que o *spray dryer* trabalhe ininterruptamente.

Diversas fontes de preço de equipamentos foram pesquisadas, como mostra a Tabela 45. A segunda coluna da tabela refere-se a valores obtidos através do software *matche* disponível em endereço eletrônico (MATCHES, 2003) (MATCHES, 2003), e os valores da terceira coluna foram obtidos através de contato direto com fabricantes ou fornecedores.

Tabela 45. Custos free on board (FOB) dos equipamentos por diferentes fontes, em R\$

Preço de equipamentos em R\$		
Equipamento	Website	Fornecedores
Tanque de armazenamento 1	27.750	10.840
Tanque de armazenamento 2	77.256	23.250
Tanque de armazenamento 3	178.266	26.480
Tanque com agitação	101.010	-
Bomba centrífuga 1	24.864	3.500
Bomba centrífuga 2	27.972	4.500
Bomba centrífuga 3	53.058	5.500
Bomba centrífuga 4	72.594	6.500
Spray dryer com forno, filtro e lavador de gases	-	1.160.000

Percebe-se através da pesquisa realizada para custo de equipamentos que as duas fontes citadas na Tabela 45 apresentam valores bastante diversificados. Não foi possível estimar o preço do *spray dryer* através do *website* de estimativa porque não havia esse tipo de equipamento entre as opções de escolha oferecidas. Também não foi possível obter uma cotação real para todos os equipamentos já que nem todas as empresas consultadas deram retorno. Assim, apesar da predição de preços realizada pelo *website matche* ter apresentado valores mais distantes dos valores reais cotados, no caso do tanque com agitação utilizou-se o valor predito pelo *matche* pois não foi possível obter uma cotação. Mesmo sendo um valor provavelmente maior que o real, isso não afetará os cálculos de forma significativa devido à diferença de ordem de grandeza. Quando disponíveis, optou-se por adotar os valores de fornecedores (Tabela 45, coluna 3) por serem valores reais. Os

cálculos de análise econômica foram realizados utilizando-se estes valores.

A Tabela 46 apresenta detalhes dos equipamentos, fornecedores e fontes dos preços cotados:

Tabela 46. Detalhamento dos equipamentos adotados para realização da viabilidade econômica

Equipamento	Sigla	Fornecedor	Especificação	Material
Tanque de armazenamento 1	TD	Interfiber	5.000 L	Fibra
Tanque de armazenamento 2	TE	Interfiber	30.000 L	Aço inox
Tanque de armazenamento 3	TA	Interfiber	50.000 L	Fibra
Tanque com agitação	A	Matche	10.000 L	Aço inox
Bomba centrífuga 1	BD	HELIFAB/NETZSCH	0,02 m3h	Aço inox
Bomba centrífuga 2	BE	HELIFAB/NETZSCH	0,15 m3h	Aço inox
Bomba centrífuga 3	BA	HELIFAB/NETZSCH	0,40 m3h	Aço inox
Bomba centrífuga 4	BEm	HELIFAB/NETZSCH	0,70 m3h	Aço inox
Spray dryer com forno, filtro e lavador de gases	SD	GALAXIE	640 L/h	Aço inox

A Tabela 47 apresenta a quantidade de cada equipamento necessário para o processo, e o custo total:

Tabela 47. Custos free on board (FOB) dos equipamentos adotados para realização da viabilidade econômica e custo total

Equipamento	Quantidade	Custo unitário FOB (R\$)	Custo total FOB (R\$)
Tanque de armazenamento 1	2	10.840	21.680
Tanque de armazenamento 2	2	23.250	46.500
Tanque de armazenamento 3	1	26.480	26.480
Tanque com agitação	2	101.010	202.020
Bomba centrífuga 1	2	3.500	7.000
Bomba centrífuga 2	2	4.500	9.000
Bomba centrífuga 3	1	5.500	5.500
Bomba centrífuga 4	2	6.500	13.000
Spray dryer com forno, filtro e lavador de gases	1	1.160.000	1.160.000
Custos dos Equipamentos			R\$ 1.491.180,00
Frete (10% do Custo)			R\$ 149.118,00
Custo Total de aquisição dos Equipamentos (CTE)			R\$ 1.640.298,00

À soma dos custos de todos os equipamentos apresentados acima (R\$ 1.491.180,00), foi adicionado 10% referente a frete e taxas diversas. O valor final (R\$ 1.640.298,00) foi utilizado para o cálculo dos parâmetros que compõem o investimento de capital fixo (ICF).

A Tabela 48 apresenta o valor destes parâmetros em Reais. Os valores

foram obtidos utilizando-se as porcentagens em relação ao CTE apresentadas anteriormente (Tabela 43). Nesta tabela também é apresentado o capital de giro (CG), que segundo Peters et al (2003), para plantas químicas, costuma ser um valor em torno de 10 a 20% do capital total investido (CTI) (PETERS, et al., 2003). Assim, assumiu-se um valor de 15% do CTI:

$$CG = 0,15.CTI \quad (38)$$

O capital total investido é igual a soma do investimento de capital fixo e do capital de giro:

$$CTI = ICF + CG \quad (39)$$

Na qual:

$$ICF = CD + CI \quad (40)$$

Logo:

$$CG = CTI - CD - CI \quad (41)$$

Como, da Tabela 48, o CD é 235,7 % do CTE e o CI é 121,4 % do CTE, tem-se:

$$CG = CTI - 2,357.CTE - 1,214.CTE \quad (42)$$

$$CG = CTI - 3,571.CTE \quad (43)$$

Substituindo a equação 38 na equação 43:

$$0,15.CTI = CTI - 3,571.CTE \quad (44)$$

$$0,85.CTI = 3,571.CTE \quad (45)$$

$$CTI = 4,201.CTE \quad (46)$$

Logo, substituindo a equação 46 na equação 38:

$$CG = 0,15.4,201.CTE \quad (47)$$

$$CG = 0,630.CTE \quad (48)$$

Tem-se portanto que o CG representa 63,0% do CTE. Todos esses valores estão apresentados na Tabela 48.

O CG é a quantidade de capital requerida para realizar o *start-up* da planta e financiar os primeiros meses de operação antes que se comece a ter um retorno. Tipicamente, este dinheiro é usado para cobrir salários, matéria prima e qualquer contingência neste período (TURTON, et al., 1998)

Tabela 48. Capital Total Investido

CAPITAL TOTAL INVESTIDO (CTI)				
	Base de Cálculo (% CTE)	Valor (R\$)	% do ICF	
I - CUSTOS DIRETOS (CD)				
1. Custo Total dos Equipamentos (CTE)	100,0%	R\$ 1.640.298,00	18,80%	
2. Instalação dos equipamentos	25,0%	R\$ 410.074,50	8,27%	
3. Instrumentação e Controle	10,7%	R\$ 175.511,89	5,26%	
4. Tubulação	14,3%	R\$ 234.562,61	8,27%	
5. Sistemas Elétricos	10,7%	R\$ 175.511,89	5,26%	
6. Edifícios	25,0%	R\$ 410.074,50	3,76%	
7. Preparação do Terreno	7,1%	R\$ 116.461,16	2,26%	
8. Serviços	39,3%	R\$ 644.637,11	15,04%	
9. Terreno (T)	3,6%	R\$ 59.050,73	0,00%	
Valor total de CD	235,7%	R\$ 3.866.182,39	66,92%	
II - CUSTOS INDIRETOS (CI)				
10. Engenharia e Supervisão	42,8%	R\$ 702.047,54	13,53%	
11. Encargos Legais	7,1%	R\$ 116.461,16	1,50%	
12. Despesas de Construção	28,6%	R\$ 469.125,23	7,52%	
13. Pagamento da Construtora	14,3%	R\$ 234.562,61	3,01%	
14. Contingências	28,6%	R\$ 469.125,23	7,52%	
Valor total de CI	121,4%	R\$ 1.991.321,77	33,08%	
III- INVESTIMENTO DE CAPITAL FIXO (ICF)				
III- INVESTIMENTO DE CAPITAL FIXO (ICF)	CD + CI	R\$ 5.857.504,16	100,00%	
IV- CAPITAL DE GIRO (CG)				
IV- CAPITAL DE GIRO (CG)	63,0%	R\$ 1.033.387,74		
V- CAPITAL TOTAL INVESTIDO (CTI)				
V- CAPITAL TOTAL INVESTIDO (CTI)	ICF + CG	R\$ 6.890.891,90		

4.7.3. Estimativa do Custo Total de Produção

Os custos que envolvem a produção de DMDS microencapsulado também foram estimados segundo a metodologia de Peters et al (2003). Nela, o custo total de produção (CTP) é calculado a partir da soma do custo de manufatura com as despesas gerais. O custo de manufatura se divide em custos variáveis de produção, custos fixos e custos de overhead da planta. As despesas gerais, por sua vez, são compostas de despesas administrativas, custos de marketing e distribuição, e custos com pesquisa e desenvolvimento. Essa estimativa apresenta um custo variável, pois varia com o volume de produção (PETERS, et al., 2003). No caso em questão, como dito anteriormente, adotou-se o funcionamento da planta por 288 dias ao ano, sendo três turnos diários, 5 dias por semana de produção e um dia por semana (o sábado) foi reservado para manutenção da planta. Os parâmetros que compõem esses

custos são discriminados e calculados na sequencia.

Tabela 49. Itens que compõem o custo total de produção

Item	Descrição dos custos envolvidos
CUSTOS VARIÁVEIS DE PRODUÇÃO	
1. Matéria Prima	Custos relativos à compra de matérias primas
2. Folha de Pagamento	Salários dos funcionários (incluso benefícios)
3. Supervisão e serviços de escritório	Supervisão do processo e serviços de escritório como contato com clientes, arquivamento de documentos, etc.
4. Utilidades	Gastos com água, vapor, eletricidade, combustíveis, ar comprimido, etc.
5. Manutenção e reparos	Manutenção preventiva e eventuais reparos de equipamentos
6. Suprimentos de operação	Gastos com materiais como lubrificantes, substâncias químicas para testes, etc.
7. Custos de laboratório	Custos relativos à testes de laboratório
8. Royalties e patentes	Custos com direitos de patente e royalties
9. Catalisadores e solventes	Gastos com solventes e catalizadores
CUSTOS FIXOS	
1. Depreciação	Perda de valor dos bens devido à utilização
2. Impostos	Impostos pagos ao governo
3. Seguro	Seguro da planta contra acidentes
CUSTOS DE OVERHEAD DA PLANTA	Segurança, embalagem, refeições, recreação, controle de laboratório, estocagem, etc.
DESPESAS GERAIS	
1. Custos Administrativos	Salários de executivos e trabalhadores de escritório, custos legais, manutenção de escritório, etc.
2. Distribuição e marketing	Custos com departamento de vendas, transporte, propaganda, suporte técnico, etc.
3. Pesquisa e desenvolvimento	Custos com pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e tecnologias

Custos Variáveis de produção (CVP)

1) Matéria-prima (MP)

A matéria-prima na indústria química é responsável por um dos maiores custos de manufatura. Refere-se em geral a todos os materiais diretamente consumidos para obtenção do produto final. No caso da microencapsulação do DMDS, as matérias primas utilizadas, além do próprio DMDS, são etanol, água e goma arábica. O custo de matéria prima foi, portanto, calculado a partir do consumo destes componentes para um *spray dryer* de 500 l/h trabalhando 24 h/dia, 5 dias/semana. O detalhamento do cálculo das quantidades de matéria prima encontra-se no item 4.6.2, página 99, e os respectivos valores encontram-se na Tabela 50.

Tabela 50. Custo total anual de matéria-prima (GOSHENLINK NIGERIA, 2012; INDIAN CHEMICAL INDUSTRIES, 2012; CEPEA, 2012; SABESP, 2012)

Matéria Prima	Consumo (ton/ano)	Custo (R\$/ton)	Custo anual (R\$)
DMDS	115,2	4.600,00	529.920,00
Goma arábica	576,0	2.000,00	1.152.000,00
Etanol	720,0	1.170,00	842.400,00
Água	2.160,0	11,82	25.531,20
Custo anual total			2.549.851,20

2) Folha de Pagamento (FP)

Neste item entra o pagamento referente apenas a operadores diretos do processo. O salário de executivos, funcionários de supervisão como engenheiros por exemplo, entre outros estão incluídos em outros itens e, portanto, não entram na folha de pagamento (PETERS, et al., 2003).

Como a planta é simples e há poucos equipamentos, estimou-se que serão necessários apenas três operadores por turno para supervisão do processo, gerando um total de nove operadores.

De acordo com a média salarial mensal de um operador brasileiro, que é de R\$ 950,00 reais (RH Info, 2012), decidiu-se por pagar R\$ 1.100,00 para os operadores de forma que cada um custa aproximadamente R\$ 2.200,00 (incluindo encargos trabalhistas). Portanto, este funcionário recebe ao ano por volta de R\$ 14.300,00 (incluindo décimo terceiro salário) o que gera um gasto anual de R\$ 28.600,00 por operador.

3) Supervisão e serviços de escritório (SSE)

É sempre necessária certa quantidade de supervisão direta e serviços de escritório em uma operação de produção. A quantidade necessária deste tipo de trabalho é estritamente relacionada à quantidade de trabalho operacional total, a complexidade da operação e o padrão de qualidade do produto. O custo médio da supervisão e serviços de escritório pode ser estimado em torno de 15% do custo da folha de pagamento (PETERS, et al., 2003).

4) Utilidades (UT)

Gastos com utilidades envolvem produção e fornecimento de vapor, eletricidade, água de processo e resfriamento, ar comprimido, gás natural, óleo combustível, refrigeração e o tratamento e descarte de resíduos. Estes custos variam muito dependendo da quantidade requerida, da localização da planta e da

fonte.

Os custos com utilidades para um processo químico são em torno de 10 a 20% do custo total de produção (CTP) (PETERS, et al., 2003). Para o processo em questão, como é um processo com baixa dependência das utilidades, foi adotado o valor de 10% do custo total de produção. Assim, como este é um custo que faz parte do custo total de produção, calculou-se primeiramente o CTP sem o custo referente às utilidades e à distribuição e marketing (custos atrelados ao CTP – ambos são calculados como sendo 10 % do CTP). Esse valor obtido com a soma de todos os outros parâmetros que compõem o CTP é referente à 80% do CTP real, já que falta ainda o custo das utilidades (10% do CTP) e da distribuição e marketing (10% do CTP). Então, ao dividir esse valor por 0,80 obteve-se o valor real de CTP através do qual foi calculado o custo referente às utilidades.

5) Manutenção e Reparos (MR)

Os gastos com manutenção preventiva e corretiva na indústria química variam entre 2 e 10% do investimento de capital fixo (ICF), sendo que na indústria química, o valor de 7% é uma estimativa razoável (PETERS, et al., 2003).

6) Suprimentos de Operação (SO)

Os custos de suprimentos de operação são os gastos com materiais tais como produtos químicos para testes, lubrificantes e suprimentos similares que não sejam matérias-primas e nem material de manutenção e reparo. Este custo anual é de aproximadamente 15% do valor dos gastos com manutenção e reparo (PETERS, et al., 2003). Portanto, é aproximadamente 1% do investimento de capital fixo (ICF).

7) Análises Laboratoriais (AL)

São os custos de testes de laboratório para controle do processo e da qualidade do produto. Esses custos podem ser estimados entre 10 e 20% do custo de mão de obra de operação (FP) (PETERS, et al., 2003). Adotou-se o valor intermediário de 15%.

8) Patentes e Royalties (PR)

Patentes cobrem muitos produtos e processos. Para usar patentes pertencentes a outros, é necessário pagar pelos direitos de patente ou *royalties* baseado no volume de produção (PETERS, et al., 2003). Supondo que o processo não é patenteado, não geraria nenhum custo desse tipo.

9) *Catalisadores e solventes (CS)*

Custos de catalisadores e solventes podem ser significativos dependendo do processo (PETERS, et al., 2003). Como neste processo não há a utilização de nenhuma substância deste tipo, não há custo adicional neste item.

Custos Fixos (CF)

1) *Depreciação (d)*

A perda de valor, ou desvalorização, que sofre um bem durante sua vida útil é chamada de depreciação.

A depreciação pode ser física, quando existe perda de valor através da deterioração do equipamento, seja por corrosão ou decomposição; pelo uso natural, através de vibrações e desgaste; ou ainda funcional, quando há perda de valor devido à obsolescência do equipamento, aumento da demanda ou simplesmente ao fim do seu uso. Pode ser também accidental, quando ocorre perda do valor do ativo rapidamente devido a incêndios, explosões ou colisões (TURTON, et al., 1998).

Segundo Turton (1998), a depreciação pode ser vista como a diferença entre os custos de aquisição e instalação de equipamentos e o preço de revenda deles no momento do encerramento das operações da planta (TURTON, et al., 1998).

A depreciação tem importância contábil, fazendo com que as empresas mantenham os fundos que foram nelas aplicados, evitando sua descapitalização. A depreciação pode ser abatida das receitas, diminuindo o lucro tributável e, portanto, o imposto de renda (TURTON, et al., 1998).

O cálculo da depreciação é complexo e envolve muitos fatores mas uma estimativa simplificada de depreciação utilizada em projetos é de 10% do capital investido ao ano para máquinas e equipamentos, e 3% ao ano para prédios e construções (PETERS, et al., 2003). A Instrução Normativa da Secretaria da Receita Federal nº 162 de 31/12/98 indica valores de depreciação de 10% para máquinas e equipamentos e de 4% para edificações (RECEITA FEDERAL, 2012) (RECEITA FEDERAL, 2012). Assim a depreciação foi estimada como sendo 10% do CTE mais 4% do custo com edifícios (Tabela 48), o que nos dá um total de R\$ 180.432,78.

2) *Impostos (I)*

O valor dos impostos depende da localidade da planta e das leis regionais. Peters et al (2003) sugerem um percentual de 1 a 2 % do investimento de capital fixo

(ICF) para regiões pouco populosas, e nesta estimativa será aplicado um percentual de 2% anual visto a alta incidência de impostos no nosso país. Apesar de haver muitas políticas de incentivo para instalação de novas indústrias em determinadas regiões que concedem bons descontos ou até mesmo a isenção do pagamento de impostos, optou-se por considerar que os impostos seria pagos integralmente, o que seria o pior caso.

3) Seguro (S)

A taxa de seguro é dependente do tipo de processo de manufatura bem como das proteções existentes na planta. Essa taxa gira em torno de 1,0% do investimento de capital fixo por ano (PETERS, et al., 2003).

Custos de Overhead da Planta (COP)

Além dos custos considerados até agora, que estão diretamente relacionados à produção, há sempre muitas outras despesas para que uma planta opere de modo eficiente. Os custos de *overhead* da planta (COP) são os gastos necessários para serviços de rotina. Máquinas e equipamentos não pertencentes à produção fazem parte deste item. Há também os custos com restaurantes, recreação, serviços médicos, embalagens, laboratórios de controle, estocagem entre outros. O custo de overhead de uma planta química pode ser estimado entre 50 e 70 % do gasto total com a folha de pagamento, supervisão e serviços de escritório e manutenção e reparos (PETERS, et al., 2003). Estimou-se o valor como sendo 60%.

Despesas Gerais (DG)

1) Custos administrativos (CA)

Custos administrativos incluem custos com salários de executivos, secretários, contadores, suporte técnico para computadores, engenheiros, advogados, suprimentos de escritório, comunicação, e outras atividades e itens relacionados a atividades administrativas. Esse custo pode ser estimado como 15 a 25% do valor gasto com a folha de pagamentos (PETERS, et al., 2003). Neste caso estimou-se em 15%, visto que se trata da instalação de uma indústria de pequeno porte com um processo de produção bem simples.

2) Distribuição e Marketing (DM)

Gastos com distribuição e marketing envolvem o processo de venda e

distribuição dos produtos. Estão incluídos neste item escritórios de venda, salários do pessoal de vendas, despesas com viagens, contêineres, transporte do produto, anúncios e suporte técnico de vendas.

Esses custos variam entre 2 e 20% do custo total de produção (CTP) (PETERS, et al., 2003). Assim, assumindo-se 10%, realizou-se o cálculo da mesma forma descrita anteriormente para o custo referente às utilidades.

3) Pesquisa e Desenvolvimento (PD)

Novos métodos e produtos estão sendo constantemente desenvolvidos nas indústrias químicas como resultado de pesquisas e desenvolvimento. Toda companhia que deseja ser competitiva deve ter um bom plano de investimento nessa área.

Os gastos em PD são os custos de atividades de pesquisa relacionadas ao processo e ao produto, incluindo salários do pessoal envolvido e fundo de pesquisa relacionado à aquisição de equipamentos e suprimentos. Esse custo é de aproximadamente 2 a 5% do lucro bruto obtido com a venda dos produtos (LB) (PETERS, et al., 2003). Assumiu-se um valor de 3% como sendo razoável.

A receita bruta foi calculada utilizando-se um valor de venda de inseticida estimado em R\$ 35,00/kg. O mercado de inseticidas é um mercado no qual os custos diferem muito de um produto para outro. Dessa forma, com base nos valores de mercado de produtos utilizados em plantações de citrus, buscou-se definir um valor que fosse mais acessível ao agricultor, principalmente num primeiro momento, visando maior número de vendas e maior divulgação do produto. A definição de um valor ideal de preço deve ser feita numa segunda etapa, visando maximizar a lucratividade do negócio sem comprometimento das vendas. Além disso, calculou-se a produção anual considerando-se um rendimento de 56% que foi o rendimento do experimento que apresentou maior rendimento de secagem e de microencapsulação em escala experimental (Exp. 8) quando se compara ambos ao mesmo tempo. A produção anual é calculada então como 56% dos valores em kg de goma arábica e DMDS consumidos anualmente (Tabela 50), visto que esses são os componentes principais do produto final:

$$\text{Produção} = \text{Rendimento de secagem} \cdot (\text{massa de GA} + \text{massa de DMDS}) \quad (49)$$

$$\text{Produção} = 0,56.(115,2 + 576,0) \quad (50)$$

$$\text{Produção} = 387 \text{ ton/ano} \quad (51)$$

Em *spray drying*, entretanto, existe uma tendência de aumento do rendimento quando se passa para escala industrial, o que levaria à uma maior produção e consequentemente maior lucro.

Assumiu-se ainda que toda a produção será vendida, não havendo excedente, visto que se trata de um produto novo, sem concorrente no mercado, e com dois mercados em potencial: o mercado de produtos contra o dengue e de produtos contra o greening. Para uma análise mais completa faz necessário a definição mais precisa do mercado e dos canais de distribuição visto que as estratégias de vendas para órgãos governamentais ou consumidores finais são completamente diferentes, exigindo investimentos e esforços diferenciados. Entretanto, como o objetivo neste momento é fazer uma análise simplificada, essas informações não foram levadas em consideração.

Esses valores de produção, valor de venda e lucro bruto estão resumidos na Tabela 51:

Tabela 51. Receita bruta adquirida com a venda dos produtos

Produto	Produção (ton/ano)	Valor (R\$/ton)	Lucro Bruto (LB) Anual (R\$)
DMDS Microencapsulado	387	35.000,00	13.545.000,00

Custo total de produção (CTP)

O custo total de produção é a soma dos custos de manufatura, despesas gerais e custos de overhead da planta. Os custos de manufatura, por sua vez, é a soma dos custos variáveis de produção e dos custos fixos.

Os valores calculados estão discriminados na Tabela 52:

Tabela 52. Investimento de Custo Total de Produção para construção da fábrica

CUSTO TOTAL DE PRODUÇÃO (CTP)		
I - CUSTOS VARIÁVEIS DE PRODUÇÃO (CVP)		
1. Matéria-Prima (MP)		R\$ 2.549.851,20
2. Folha de Pagamento (FP)		R\$ 257.400,00
3. Supervisão e serviços de escritório (SSE)	0,15 x FP	R\$ 38.610,00
4. Utilidades (UT)	0,10 x CTP	R\$ 570.627,03
5. Manutenção e Reparos (MR)	0,07 x ICF	R\$ 410.025,29
5. Suprimentos de Operação (SO)	0,01 x ICF	R\$ 58.575,04
7. Análises de Laboratório (AL)	0,15 x FP	R\$ 38.610,00
8. Patentes e royalties (PR)		R\$ 0,00
9. Catalisadores e solventes (CS)		R\$ 0,00
Total CVP		R\$ 3.923.698,56
II - CUSTOS FIXOS (CF)		
1. Depreciação (d)	0,1075 x CTE	R\$ 180.432,78
2. Impostos (I)	0,02 x ICF	R\$ 117.150,08
3. Seguro (S)	0,01 x ICF	R\$ 58.575,04
Total CF		R\$ 356.157,90
III - CUSTOS DE OVERHEAD (COP)	0,60 x (FP + SSE + MR)	R\$ 423.621,17
IV - CUSTOS DE MANUFATURA (CM)		
	CVP+CF+COP	R\$ 4.703.477,64
V - DESPESAS GERAIS (DG)		
1. Custos Administrativos (CA)	0,15 x FP	R\$ 25.740,00
2. Distribuição e Marketing (DM)	0,10 x CTP	R\$ 570.627,03
3. Pesquisa e Desenvolvimento (PD)	0,03 x LB	R\$ 406.425,60
Total DG		R\$ 1.002.792,63
VI – CUSTO TOTAL DE PRODUÇÃO (CTP)		
	CM + DG	R\$ 5.706.270,27

4.7.4. Fluxo de caixa e Balanço de projeto

O cálculo do fluxo de caixa foi realizado de acordo com a metodologia proposta por Turton et al. (1998), analisando os investimentos realizados antes do início da operação da planta, o rendimento anual da fábrica, as despesas da planta, o pagamento do empréstimo que foi feito para o início das atividades e a taxa de juros incidente sobre ele, a inflação, a taxa de depreciação e a carga tributária sobre os produtos (TURTON, et al., 1998).

Inicialmente, é necessário fazer um empréstimo para obter capital para iniciar as atividades, contratar pessoal, comprar e montar os equipamentos e construir as demais instalações da planta.

A quantia gasta durante o processo de construção da planta é o investimento de capital fixo (ICF). Outro gasto que deve ser considerado é com relação ao início de operação da planta, denominado de capital de giro (CG). O valor total é o valor que será emprestado, que no caso é de R\$ 6.890.891,90.

O BNDES realiza empréstimo para empresas que queiram iniciar suas atividades desde que cumpridas as devidas exigências (BNDES, 2012) (BNDES, 2012). A taxa de juros incidente sobre empréstimos realizados pelo BNDES para empresas de pequeno porte é calculada como:

$$Tx = TJLP + RB + RIFC \quad (52)$$

Onde: Tx = taxa de juros total

TJLP = taxa de juros de longo prazo

RB = remuneração básica do BNDES

RIFC = remuneração da instituição financeira credenciada (BNDES, 2012) (BNDES, 2012).

A TJLP é o custo básico dos financiamentos concedidos pelo BNDES e foi instituída pela Medida Provisória nº 684 de outubro de 1994. Ela é fixada pelo Conselho Monetário Nacional e tem validade trimestral. Em 2012 a taxa divulgada para os dois primeiros trimestres foi de 6% ao ano (BNDES, 2012) (BNDES, 2012). Já a RB é fixada pelo BNDES em 0,9% ao ano. E a RIFC é variável e deve ser negociada diretamente com a instituição financeira credenciada (BNDES, 2012) (BNDES, 2012). Exemplos dess tipo de instituição são o Banco do Brasil, BADESUL, BADESC, BRADESCO BM, HSBC BM, entre outras (BNDES, 2012) (BNDES, 2012).

Assim, considerou-se que a RIFC será de 3,3% ao ano de forma que a taxa de juros total anual (Tx) será de 9,8% ao ano (incluindo o efeito da inflação), valor médio cobrado para empresas de pequeno e médio porte (AGÊNCIA O GLOBO, 2012) (AGÊNCIA O GLOBO, 2012) (AGÊNCIA O GLOBO, 2012) (AGÊNCIA O GLOBO, 2012). O valor de cada parcela do pagamento do empréstimo pode ser calculado como:

$$A = P_0 \frac{i(1+i)^n}{(1+i)^n - 1} \quad (53)$$

sendo n o número de parcelas em que o empréstimo será quitado, i (=Tx) é o valor da taxa de juros anual cobrada pelo empréstimo (TURTON, et al., 1998).

Considerou-se que a construção é feita no primeiro ano e, portanto, que a fábrica começa a produzir no segundo ano. Será feita análise para um período de

funcionamento de 10 anos de produção (11 anos de projeto). Admitiu-se que o empréstimo será pago em 5 parcelas, visto que o capital emprestado não é grande, sendo o primeiro pagamento efetuado ao final do segundo ano. Dessa forma, no final do primeiro ano não há pagamento do empréstimo e o montante devido (P_0) aumenta 9,8% (valor do juros do empréstimo), e ao final do segundo ano, quando se começa a pagar o empréstimo, o montante devido já aumentou mais 9,8%. Assim, o valor das parcelas é dado por:

$$A = (6.890.891,90 * 1,098^2) \frac{0,098(1 + 0,098)^5}{(1 + 0,098)^5 - 1} = 2.180.360,82 \text{ reais} \quad (54)$$

Com a planta já em operação, a empresa começa a ter alguns custos decorrentes do funcionamento da fábrica além de ter que pagar o empréstimo feito para implantar a fábrica, e isto é possível graças ao rendimento obtido com a venda dos produtos.

Devido ao envelhecimento do equipamento, bem como seu desgaste, este começa a se desvalorizar, sendo que a taxa com a qual esta desvalorização ocorre recebe o nome de depreciação. Outro gasto muito importante e que consome uma grande fatia do lucro bruto são os impostos que devem ser pagos sobre o bem manufaturado.

O cálculo do fluxo de caixa foi realizado utilizando-se o Critério de lucratividade com desconto (*Discounted Profitability Criteria*), visto que é mais apropriado para projetos novos e de maior monta pois considera o valor do dinheiro no tempo. No DPC os valores utilizados no fluxo de caixa estão todos em valor presente, ou seja, os valores sofrem o desconto dos juros de mercado (TURTON, et al., 1998).

Considerou-se como presente o momento em que foi iniciado o projeto da planta de fabricação de DMDS microencapsulado. Dessa forma, no término do ano 6 (término do 5º ano de produção), temos que o lucro bruto da empresa já descontado é dado por:

$$LBD = \frac{LB}{(1 + i)^n} \quad (55)$$

$$LBD' = \frac{13.547.520,00}{(1 + 0,098)^6} = 7.731.179,56 \text{ reais} \quad (56)$$

Entretanto, como o mercado de defensivos agrícolas, especialmente defensivos para lavouras de citrus, tem crescido consideravelmente nos últimos

anos, é razoável supor que o preço do produto se eleve de um ano para o outro pelo menos o suficiente para compensar o efeito da inflação. A taxa de inflação (T_i), baseada no índice IPCA calculado pelo IBGE e utilizado pelo BC como medidor oficial da inflação no país, para os últimos cinco anos encontra-se na Tabela 53. Optou-se por utilizar uma taxa de inflação equivalente à média dos últimos cinco anos, o que nos dá uma $T_i = 5,42\%$ ao ano.

Tabela 53. Taxa de inflação nos últimos anos (IBGE, 2012) (IBGE, 2012)

Ano	T_i (%)
2007	4,46
2008	5,90
2009	4,31
2010	5,91
2011	6,50

Assim, foi feita a correção do lucro obtido com a venda dos produtos em cada ano. Portanto, para o ano 6:

$$LBD = LBD' * (1 + T_i)^n \quad (57)$$

$$LBD = 7.731.179,56 * 1,0542^6 = 10.611.672,33 \text{ reais}$$

Da mesma forma, para o ano 6, os custos com a operação (CTP) já Descontados são:

$$CTPD' = \frac{CTP}{(1 + i)^n} \quad (58)$$

$$CTPD' = \frac{5.706.270,27}{(1,098)^6} = 3.256404,13 \text{ reais} \quad (59)$$

Novamente, assim como para o preço dos produtos, corrigiu-se o custo de produção (CTPD') para compensar o efeito da inflação, assumindo que não se terá o mesmo custo de produção a cada ano.

$$CTPD = CTPD' * (1 + T_i)^n \quad (60)$$

$$CTPD = 3.256.404,13 * (1,0542)^6 = 4.469.679,34 \text{ reais} \quad (61)$$

No caso da parcela do empréstimo, o valor presente da parcela do ano 6 é:

$$AD = \frac{A}{(1 + i)^n} \quad (62)$$

$$AD = \frac{2.180.360,82}{(1,098)^6} = 1.244.269,14 \text{ reais} \quad (63)$$

Como a taxa de depreciação (d) utilizada é constante durante todo o período de operação da fábrica, esta não é convertida para o valor presente. No Brasil, o

imposto de renda para atividades industriais é de 15% para lucro líquido (LL) de até R\$ 20.000,00/mês (R\$ 240.000,00/Ano). Sobre o excedente, incide imposto de renda de 10% (RECEITA FEDERAL, 2012) (RECEITA FEDERAL, 2012). Assim, o cálculo do imposto de renda (IR) devido é dado por:

Se $LL < R\$ 240.000,00/\text{ano}$

$$IR = LL * 0,15 \quad (64)$$

Se $LL > R\$ 240.000,00/\text{ano}$

$$IR = 240.000,00 * 0,15 + (LL - 240.000,00) * 0,10$$

$$IR = 36.000,00 + 0,10 * LL - 24.000,00$$

$$IR = 12.000,00 + 0,10 * LL \quad (65)$$

O lucro líquido é o lucro bruto descontado das despesas mais depreciação:

$$LL = LB - CTP - A - d \quad (66)$$

Em valor presente:

$$LLD = LBD - CTPD - AD - d \quad (67)$$

Para o ano 6:

$$LLD = 10.611.672,33 - 4.469.679,34 - 1.244.269,14 - 180.432,78$$

$$LLD = 4.717.291,07 \quad (68)$$

Desta forma, o fluxo de caixa é dado por:

$$FC = LL - IR + d \quad (69)$$

$$FC = LL - (12.000,00 + 0,10 * LL) + d$$

$$FC = 0,90 * LL - 12.000,00 + d \quad (70)$$

Em valor presente:

$$FCD = 0,90 * LLD - 12.000,00 + d \quad (71)$$

Para o ano 6:

$$FCD = 0,90 * 4.717.291,07 - 12.000,00 + 180.432,78 = 4.413.994,74 \text{ reais} \quad (72)$$

Em função do fluxo de caixa calcula-se ainda o saldo acumulado e o saldo acumulado descontado da empresa, para qualquer período de 0 a n anos:

$$SA = \sum_{k=0}^n FC \quad (73)$$

$$SAD = \sum_{k=0}^n FCD \quad (74)$$

Para o ano 6:

$$SAD = \sum_{k=0}^6 FCD = 16.362.828,47 \quad (75)$$

Com os dados do saldo acumulado é possível construir um gráfico que contém o perfil do saldo acumulado com o tempo, para os 11 anos de vida do projeto, que nos permite analisar o retorno do investimento e definir as estratégias a serem tomadas. Este perfil também é chamado de balanço de projeto.

Na Figura 49 abaixo está apresentado o balanço de projeto:

Figura 49. Perfil do saldo acumulado (em valor presente) pela empresa em função do tempo

Alguns critérios de rentabilidade que serão analisados através do saldo acumulado e do balanço de projeto são o *Discounted Payback Period* (DPBP) também chamado de período de retorno do investimento descontado e a *Present Value Ratio* (PVR) ou razão valor presente.

O DPBP é definido como o tempo requerido a partir do início do projeto para que se recupere o investimento de capital fixo descontado o valor gasto com o terreno (ICF_T). Quanto menor o tempo requerido (DPBP), mais lucrativo é o projeto em questão.

O DPBP foi obtido verificando-se o período necessário para que o saldo acumulado fosse igual ao valor do investimento de capital fixo menos o valor gasto

com terreno. Deve-se observar que para este período o saldo acumulado ainda é negativo já que o ICF não inclui o capital de giro. O valor de DPBP obtido foi de 2,2 anos, o que é um bom valor já que significa que em pouco mais de 2 anos já se recupera quase todo o ICF.

A PVR é obtida pela seguinte equação:

$$PVR = \frac{NPV}{PWC} \quad (76)$$

na qual PWC é o *Present Worth Cost* ou custo em valor presente, que nada mais é que o capital total investido (CTI) apresentado anteriormente (Tabela 48). NPV por sua vez é o *Net Present Value* – valor presente líquido – que é a soma dos fluxos de caixa em valor presente (FCD) positivos, ou seja, dos lucros obtidos em valor presente sem levar em consideração o CTI, durante toda a vida do projeto. O NPV obtido foi de R\$ 47.786.035,18 reais.

O valor de PVR obtido através desta equação foi de 6,9. Como o valor é quase sete vezes superior à unidade, pode-se afirmar que este é um excelente investimento, já que a eficiência, por este critério se baseia em quão maior que a unidade é o valor de PVR obtido. Um valor de $PVR = 1$ significaria que se obteve apenas o necessário para pagamento dos custos de implantação do projeto.

Um outro parâmetro importante a ser obtido é o ponto de *break-even*, que é o ponto no tempo no qual o saldo acumulado é zero, ou seja, recuperou-se todo o dinheiro investido. Esse ponto pode ser obtido graficamente ou calculado e para o projeto em questão o *break-even* se dá em 2,4 anos, como pode ser confirmado na Figura 49.

Verifica-se ainda que a área do gráfico formada para valores negativos de saldo acumulado (Área 1), que representa o capital sujeito a risco de perda, é aproximadamente 21,7 vezes menor que a área formada pelos valores de saldo acumulado positivo (Área 2), que representa o potencial de ganho.

Uma outra análise importante de se fazer é com relação ao lucro obtido com investimento no mercado financeiro. O rendimento médio anual para aplicação no Tesouro Direto, um dos tipos de aplicação financeira com maior retorno, é de 20,0% (VOCÊ S/A, 2011) (VOCÊ S/A, 2011). Se pegássemos o valor do empréstimo que é de R\$ 6.890.891,90 e aplicássemos no Tesouro Direto pelo tempo de vigência do projeto (11 anos) teríamos:

$$RFB = \frac{(E * (1 + T_f)^n - 5 * A)}{(1 + i)^n} * (1 + T_i)^n \quad (77)$$

$$RFB = \frac{(6.890.891,90 * (1 + 0,20)^{11} - 5 * 2.180.360,82)}{(1 + 0,098)^{11}} * (1 + 0,0542)^{11}$$

$$RFB = 25.752.058,76 \text{ reais} \quad (78)$$

Onde RFB = retorno do investimento no mercado financeiro bruto em valor presente, E = valor do empréstimo, T_f = taxa de retorno do investimento financeiro, A = parcela de pagamento do empréstimo, i = taxa de juros de mercado cobrada pelo empréstimo, T_i = taxa de inflação.

Considerou-se os mesmas condições que para o projeto da fábrica, ou seja, pagamento do empréstimo em 5 anos, com início do pagamento no final do segundo ano, mesmo valor de juros de mercado e inflação. O retorno do mercado financeiro líquido em valor presente (descontado imposto de renda) seria:

$$RFL = RFB - IR \quad (79)$$

$$RFL = RFB - 12.000,00 - 0,10 * LL \quad (80)$$

Como nesse caso não há custo de produção ou depreciação, o lucro líquido (LL) é igual ao RFB. Logo:

$$RFL = RFB - 12.000,00 - 0,10 * RFB \quad (81)$$

$$RFL = 0,9 * RFB - 12.000,00 \quad (82)$$

$$RFL = 23.164.852,88 \text{ reais} \quad (83)$$

Considerando que o lucro final obtido com a planta de produção do DMDS seria a soma do saldo acumulado ao final do ano 11 em valor presente com o valor referente ao terreno e ao capital de giro (em valor presente e corrigido pela inflação), tem-se um valor de R\$ 41.211.792,04 reais (Planilha nos Apêndices). O lucro final do projeto é, portanto, 78% maior que o RFL.

4.7.5. Análise de sensibilidade

Para avaliar os possíveis riscos do investimento, é necessário fazer uma análise da sensibilidade do balanço de projeto em relação aos parâmetros que podem sofrer alterações no decorrer do período de funcionamento da planta. Um exemplo claro de um parâmetro que pode sofrer este tipo de alteração é o preço dos produtos que, se têm seu preço desvalorizado no mercado, pode trazer prejuízo para a empresa.

Foram analisados os seguintes parâmetros: a taxa de juros de mercado cobrada pelo banco sobre o empréstimo, o preço de venda dos produtos, a inflação e o preço das matérias primas. Variou-se o preço de venda do produto de 15 a 55 reais/kg; a taxa de juros de mercado foi variada de 0,085% a 0,145% ao ano; a taxa de inflação foi variada de 4,5 a 6,5% ao ano; e o preço de compra das matérias primas foram variados de -20% a +20% do valor considerado inicialmente. Os novos gráficos de balanço de projeto obtidos e os valores de NPV, PVR, DPBP, *break-even* e razão Área 2/Área 1 estão nas Figuras 50 a 53 e Tabelas 54 a 57

Tabela 54. Variação dos parâmetros analisados para diferentes taxas de juros de mercado

Juros	NPV (R\$)	PVR	BE (anos)	DPBP (anos)	Área 2 /Área 1
8,5%	52.055.895,3	7,6	2,3	2,1	24,5
10,0%	47.350.711,8	6,9	2,4	2,2	21,3
11,5%	43.167.004,8	6,3	2,4	2,2	18,9
13,0%	39.436.832,2	5,7	2,4	2,3	16,5
14,5%	36.102.221,4	5,2	2,5	2,4	14,4

Onde Juros = juros total anual dado pela Equação 38

Figura 51. Balanço de projeto para diferentes preços do produto**Tabela 55.** Variação dos parâmetros analisados para diferentes preços do produto

P. Prod.	NPV (R\$)	PVR	BE (anos)	DPBP (anos)	Área 2/Área 1
15	1.252.154,7	0,2	-	-	-
25	22.798.342,7	3,3	4,6	4,0	3,2
35	49.731.368,6	7,2	2,3	2,1	23,6
45	76.629.341,7	11,1	1,7	1,7	54,9
55	103.544.841,2	15,0	1,4	1,5	92,5

Onde P. Prod. = preço de venda do produto em R\$/kg

Figura 52. Balanço de projeto para diferentes taxas de inflação

Tabela 56. Variação dos parâmetros analisados para diferentes taxas de inflação

Inflação	NPV (R\$)	PVR	BE (anos)	DPBP (anos)	Área 2/Área 1
4,5%	44.933.447,6	6,5	2,4	2,2	19,6
5,0%	46.463.708,8	6,7	2,4	2,2	20,5
5,5%	48.041.807,5	7,0	2,4	2,2	21,5
6,0%	49.669.257,0	7,2	2,4	2,2	22,4
6,5%	51.347.616,9	7,4	2,4	2,2	23,4

Figura 53. Balanço de projeto para diferentes variações no preço das matérias primas

Tabela 57. Variação dos parâmetros analisados para diferentes variações no preço das MP's

P. MP	NPV (R\$)	PVR	BE (anos)	DPBP (anos)	Área 2/Área 1
80%	52.160.999,4	7,6	2,2	2,1	26,1
90%	49.936.852,8	7,2	2,3	2,1	23,6
100%	47.786.035,2	6,9	2,4	2,2	21,7
110%	45.488.559,4	6,6	2,5	2,3	19,5
120%	43.264.412,8	6,3	2,6	2,3	17,4

Onde P.MP = Preço da Matéria Prima em % do custo original

Através dos balanços de projeto e dos valores dos diferentes critérios de rentabilidade obtidos nas diferentes situações analisadas (variação do juros de mercado, da inflação, do custo de matéria prima e do preço de venda do produto) verificou-se que o preço de venda do produto é o parâmetro que mais tem influência sobre o balanço de projeto e a rentabilidade. Observou-se, por exemplo, que o preço de venda de R\$ 15,00/kg é impraticável pois, para o período analisado, o lucro obtido não paga as contas geradas. Mas, mesmo com o preço de R\$ 25,00/kg, que foi o menor preço viável dentre os estudados, ainda assim pode-se considerar o projeto provavelmente rentável já que tanto o PVR como a razão Área 2/Área 1 foram mais de 3 vezes a unidade. O aumento do preço de venda praticado, aumenta muito a rentabilidade do projeto, de forma que para um preço de R\$ 55,00/kg, tem-se valores de PVR e razão Área 2/Área 1 de 15,0 e 92,5, respectivamente, além de *break-even* e DPBP de aproximadamente 1,5 anos, o que é um período muito curto. Assim, um estudo para identificação do possível preço de venda do produto se faz indispensável para a maximização do retorno do investimento.

O brometo de metila, composto que vinha sendo amplamente utilizado contra uma ampla gama de pestes (GAUTIER, et al., 2008) pode ser encontrado no mercado externo pelo preço médio de US\$ 8.500,00/ton (SHANGHAI MINGDOU CHEMICAL CO. LTD., 2012) (SHANGHAI MINGDOU CHEMICAL CO. LTD., 2012) o que daria aproximadamente R\$ 17.000,00/ton (sem contar frete e imposto de importação). Considerando que um preço de venda de R\$ 25.000,00/ton já faz da planta de produção de DMDS um negócio atrativo e que o uso do brometo de metila está sendo erradicado devido ao fato de agredir a camada de ozônio (GAUTIER, et al., 2008; IMOLENE, 2007) (GAUTIER, et al., 2008; IMOLENE, 2007), sua substituição pelo DMDS se torna uma alternativa viável. Deve-se considerar ainda que a análise técnico-econômica foi feita para o maior rendimento obtido em escala laboratorial, de 56%, mas em escala industrial espera-se um rendimento maior, o

que aumentaria o lucro e consequentemente possibilitaria a venda do produto em um preço menor se necessário.

No caso do juro de mercado, o mesmo teve influência considerável sobre o balanço de projeto e a rentabilidade o que indica que uma boa negociação com o banco é importante para que se tenha maior rentabilidade. Entretanto, mesmo com o maior valor de juro de mercado estudado (14,5%) tem-se um ótimo investimento, com valores de PVR e razão Área 2/Área 1 de 5,2 e 14,3, respectivamente.

Verificou-se ainda que o balanço de projeto não é muito sensível à uma variação da taxa de inflação ou do preço das matérias primas, pelo menos não para a faixa de variação estudada em cada caso. Isso é muito bom, especialmente no caso do preço das matérias primas, visto que o DMDS e a goma arábica seriam importados e portanto mais sujeitos a uma variação de preço. No caso da inflação, os valores de *break-even* e de DPBP se mantiveram constantes e os valores de PVR e razão Área 2/Área 1 variaram muito pouco, apenas 14 e 19% respectivamente. No caso do preço das matérias primas, todos os parâmetros variaram muito pouco se compararmos os valores obtidos para as duas situações extremas.

Conclui-se portanto que o balanço de projeto é muito sensível a uma variação no preço de venda dos produtos. Entretanto, verificou-se que mesmo para preços baixos, desde que praticáveis, o investimento continua a ser um bom investimento. Outro fator relevante é o fato de se ter um *break-even* baixo em quase todas as situações estudadas, já que normalmente projetos com *break-even* menor que 3 anos são considerados atraentes.

5. Conclusões

Através do estudo realizado e dos resultados obtidos neste trabalho foi possível concluir:

1. **O enxofre é um material inadequado para se trabalhar por *spray congealing*.** O alto ponto de fusão do mesmo aliado à relativamente baixa temperatura de degradação faz com que seja difícil de trabalhar com o mesmo no estado fundido. Além disso, devido à natureza de funcionamento da bomba peristáltica, um resquício de produto sempre acaba ficando na mangueira de silicone e/ou extensor do bico atomizador e a alta temperatura de fusão do enxofre dificulta enormemente o processo de limpeza. Outra grande desvantagem é que ao ser nebulizado e solidificado no processo de *spray congealing* o enxofre em pó apresentou uma grande aderência às paredes da câmara de secagem e ciclone de forma que nenhuma partícula foi coletada no frasco Schott.
2. **É possível a microencapsulação de DMDS por *spray drying*.** Isso foi confirmado através da dosagem de DMDS nas microcápsulas feita por CG.
3. **A microencapsulação com GA realmente provê uma liberação retardada do produto.** Isso pôde ser verificado através da dosagem de DMDS feita por CG dois meses após os testes de secagem.
4. **O DMDS microencapsulado com GA não apresenta boas propriedades de fluxo.** Entretanto, se necessário, um estudo do método de preparação da emulsão a ser seca pode melhorar essas propriedades.
5. **Contrário às expectativas, a temperatura do processo não afeta de forma significativa o rendimento de microencapsulação.** Os maiores rendimentos de microencapsulação obtidos (exp. 5 e 8) nos mostram que a proporção de GA em relação ao DMDS tem influência muito maior sobre esse rendimento, já que ambos os experimentos foram feitos com $Prop = 1/5$, valor intermediário dentre os valores de Prop escolhidos.
6. **Temperaturas maiores dão melhores resultados.** Maiores valores de temperatura de saída não apenas não influenciaram no rendimento de microencapsulação, como aumentaram o rendimento de secagem e diminuíram a umidade residual e atividade de água dos produtos obtidos. Como a temperatura de saída não influenciou de forma significativa a maior parte das propriedades do produto (DA, DC, FH, IC e morfologia das partículas), conclui-se que no geral o aumento de temperatura melhora o

processo e o produto obtido.

7. **A implantação de uma unidade de produção de DMDS microencapsulado, nas condições do estudo econômico preliminar, é viável.** Através de uma análise técnico-econômica simplificada mostrou-se através de critérios de rentabilidade, balanço de projeto e comparação com investimento no mercado financeiro que o projeto de implantação de uma planta desse tipo teria potencial de rentabilidade.
8. **A utilização de DMDS microencapsulado em substituição ao brometo de metila é economicamente viável.** Como demonstrado, é possível a produção de DMDS microencapsulado à um preço de venda compatível com o preço do brometo de metila.

6. Referências Bibliográficas

AGÊNCIA O GLOBO. 2012. BNDES anunciou redução das taxas de juros para financiamento de capital de giro. *Diário de Pernambuco*. [Online] 05 de junho de 2012. [Citado em: 07 de junho de 2012.] http://www.diariodepernambuco.com.br/app/noticia/economia/2012/06/05/internas_economia,377218/bndes-anunciou-reducao-das-taxas-de-juros-para-financiamento-de-capital-de-giro.shtml.

ALBERTINI, B., et al. 2008. New spray congealing atomizer for the microencapsulation of highly concentrated solid and liquid substances. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, Vol. 69, pp. 348-357.

ALBERTINI, B., et al. 2009. Polymer-lipid based mucoadhesive microspheres prepared by spray-congealing for the vaginal delivery of econazole nitrate. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 2009, Vol. 36, 4-5, pp. 591-601.

AL-KASSAS, R., DONNELLY, R. F. e MCCARRON, P. A. 2009. Aminolevulinic acid-loaded Witepsol microparticles manufactured using a spray congealing procedure: implications for topical photodynamic therapy. *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY*. 2009, Vol. 61, 9, pp. 1125-1135 .

AÑO, G., et al. 2011. A new oral vaccine candidate based on the microencapsulation by spray-drying of inactivated *Vibrio cholerae*. *Vaccine*. 2011, Vol. 29, pp. 5758-5764.

ARAKAWA, K. e MIYAMOTO, K. 2007. Flight ability of Asiatic citrus psyllid, *Diaphorina citri* Kuwayama (Homoptera; Psyllidae), measured by a flight mill. *Research Bulletin of the Plant Protection Service Japan*. March de 2007, Vol. 43, pp. 23-26.

ARAÚJO, R. R., TEIXEIRA, C. C. C. e FREITAS, L. A. P. 2010. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed. *Drying Technology*. 2010, Vol. 28, pp. 412-421.

ARKEMA. Dimethyl Disulfide (DMDS) - Product Info. [Online] [Citado em: 16 de Fevereiro de 2010.] <http://www.arkema-inc.com/index.cfm?pag=118>.

ARUMUGAM, B. K., et al. 2002. Purification and decolorization of phenyl ester salt used as bleach activators in laundry detergents involves forming and decolorizing solution of collected phenyl ester salt in solvent, and spray drying the solution. WO200192216-A; EP1286958-A; WO200192216-A2; AU200166708-A;

US2002128505-A1; EP1286958-A2; US6527690-B2; EP1286958-B1; DE60108379-E; DE60108379-T2; WO200192216-A3 WIPO (World Intellectual Prop Org), 2002.

ASATO, F. P. 2010. Greening - HLB Huanglongbing. *Fabiano Parra Asato - Engenheiro Agrônomo - Citricultura*. [Online] 6 de Abril de 2010. [Citado em: 19 de Abril de 2012.] http://fabianoasato.blogspot.com.br/2010/04/greening-hlb-huanglongbing_06.html.

BAKER, C. G. J. 1997. *Industrial drying of foods*. Berlim : Springer, 1997. ISBN-10: 0751403849.

BALADRIN, M. F., LEE, S. M. e KLOCKE, J. A. 1988. Biologically Active Volatile Organosulfur Compounds from seeds of the Neem tree, *Azadirachta indica* (Meliaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1988, Vol. 36, pp. 1048-1054.

BALLIELLO, P., BRUTTEL, B. e WILL, H. 1987. *Granular bleach or whitener speckle(s) for washing powders - comprising active material carrier and foaming agents, prepd. by spray drying an aq. soln. of the ingredients*. EP236270-A3; EP236270-A2; EP236270-A; JP62207400-A; AU8769526-A; BR8700957-A; PT84359-A; US4762636-A Europe, 1987.

BARBOSA-CÁNOVAS, G. V., et al. 2005. *Food Powders: Physical properties, processing and functionality*. New York : Kluwer Academic , Plenum Publishers, 2005.

BEATTIE, G. A. C., HOLFORD, P. e HAIGH, T. 2010. *Huanglongbing management for Indonesia, Vietnam and Australia*. Canberra, Australia : ACIAR, 2010. Final Report.

BENENSON, A. S. 2012. Arboviruses. *School of Biological Sciences - The University of Queensland*. [Online] 2012. [Citado em: 2 de Maio de 2012.] <http://www.biology.uq.edu.au/arboviruses>.

BENITA, S. 2006. *Microencapsulation – Methods and Industrial Applications*. 2nd. s.l. : CRC Press, 2006. pp. 99-100, 113.

BNDES. 2012. Apoio Financeiro - Apresentação. *BNDES*. [Online] 2012. [Citado em: 20 de maio de 2012.] http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Apoio_Financeiro/.

—. **2012.** Instituições Financeiras Credenciadas. *BNDES*. [Online] 2012. [Citado em: 20 de maio de 2012.]

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Navegacao_Suplementar/Perfil/Instituicao_Financeira_Credenciada/instituicoes.html.

—. **2012.** Micro, Pequenas e Médias Empresas - Investimento Fixo, Aquisição de Equipamentos e Capital de Giro Associado - MPME Investimento. *BNDES*. [Online] 2012. [Citado em: 20 de maio de 2012.]

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Apoio_Financeiro/Produtos/BNDES_Automatico/mpme_investimento.html.

—. **2012.** Taxa de Juros de Longo Prazo - TJLP. *BNDES*. [Online] 2012. [Citado em: 20 de maio de 2012.]

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Apoio_Financeiro/Custos_Financeiros/Taxa_de_Juros_de_Longo_Prazo_TJLP/index.html.

BOVÉ, J. M. 2006. HUANGLONGBING: A DESTRUCTIVE, NEWLY-EMERGING, CENTURY-OLD DISEASE OF CITRUS. *Journal of Plant Pathology*. 31 de Janeiro de 2006, pp. 7-37.

BRATTSSEN, L. B. 1992. Metabolic defenses against plant allelochemicals. [A. do livro] Gerald A. Rosenthal e May R. Berenbaum. *Herbivores: their interactions with secondary plant metabolites*. 2nd. s.l. : Academic Press, Inc., 1992, Vol. 2, pp. 175-242.

CAL, K. e SOLLOHUB, K. 2010. Spray drying technique I: Hardware and Process Parameters. *Journal of pharmaceutical sciences*. Fevereiro de 2010, Vol. 99, 2, pp. 575-586.

CANON, K. K. 1985. *Photoconductive compsn. prodn. - by spray drying organic pigment or dye, dispersing and forming into film*. JP60189758-A; JP92041814-B JAPAN, 1985.

CEPEA. 2012. Etanol. *CENTRO DE ESTUDOS AVANÇADOS EM ECONOMIA APLICADA - ESALQ/USP*. [Online] 2012. [Citado em: 02 de Junho de 2012.] <http://cepea.esalq.usp.br/>.

CHEN, R., OKAMOTO, H. e DANJO, K. 2008. Preparation of Functional Composite Particles of Salbutamol Sulfate Preparation of Functional Composite Particles of Salbutamol Sulfate. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 2008, Vol. 56, 3, pp. 254-259.

CHEN, S., et al. 2011. *Preparation of active humic acid slow release fertilizer involves activating humic acid in weathered coal or brown coal with molten urea solution and sodium hydroxide, spraying active humic acid urea solution, and granulating.* CN102070375-A China, 2011.

COELHO, M. V. S. e MARQUES, A. S. A. 2002. *"Citrus greening" - Uma bacteriose quarentenária que representa ameaça potencial à citricultura brasileira.* s.l. : Ministério da Agricultura, Pecuária e abastecimento, 2002. Comunicado Técnico.

COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE. 2011. Balanço Dengue - Semana Epidemiológica 1 a 39 de 2011. *Portal da Saúde - Programa Nacional de Controle do Dengue.* [Online] 2011. [Citado em: 20 de Maio de 2012.]
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_37_39.pdf.

COOSEMANS, J. 2005. Dimethyl Disulphide (DMDS): a Potential Novel Nematicide and Soil Disinfectant. 2005, Vol. 698, pp. 57-64.

DEVAHASTIN, S. 2000. *MUJUMDAR'S PRACTICAL GUIDE TO INDUSTRIAL DRYING.* BROSSARD : EXERGEX CORPORATION, 2000. ISBN 974-85913-9-5.

DICKINSON, E. 2003. Hydrocolloids at interfaces and the influence on the properties of dispersed systems. *Food Hydrocolloids.* 2003, Vol. 17, pp. 25–39.

DONTIREDDY, R. e CREAN, A. M. 2011. A comparative study of spray-dried and freeze-dried hydrocortisone/polyvinyl pyrrolidone solid dispersions. *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY.* 2011, Vol. 37, 10, pp. 1141-1149.

DUGRAVOT, S., et al. 2003. Dimethyl disulfide exerts insecticidal neurotoxicity through mitochondrial dysfunction and activation of insect KATP channels. *Journal of Neurophysiology.* 2003, Vol. 90, pp. 259-270.

ELKORDY, A. A. e ESSA, E. A. 2010. DISSOLUTION OF IBUPROFEN FROM SPRAY DRIED AND SPRAY CHILLED PARTICLES. *PAKISTAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES.* 2010, Vol. 23, 3, pp. 284-290.

EVELIN, M. A., JACOB, J. P. e VIJAYANAND, D. 2007. Packaging and storage studies on spray dried ripe banana powder under ambient conditions. *JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY-MYSORE.* 2007, Vol. 44, 1, pp. 16-21.

FINI, A., CAVALLARI, C. e OSPITALI, F. 2008. Rhaman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008.

FORBES, R. T., et al. 1998. Water vapor sorption studies on the physical stability of a series of spray-dried protein/sugar powders for inhalation. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 1998, Vol. 87, 11, pp. 1316-1321.

FRESH FRUIT PORTAL. 2011. Huanglongbing_Fig12_apsnet. *FreshFruitPortal.com - The voice of the southern hemisphere*. [Online] 13 de Dezembro de 2011. [Citado em: 20 de Abril de 2012.] http://www.freshfruitportal.com/2011/12/14/mexico-veracruz-declared-hlb-free/huanglongbing_fig12_apsnet-2/.

FUNDECITRUS. 2011. Controle da Diaphorina citri. *Controle da Diaphorina citri - Guia Técnico*. 2011.

—. 2009. Greening. *Greening - Manual Técnico*. 2009.

GAIANI, C., et al. 2011. Milk proteins differentiation and competitive adsorption during spray-drying. *Food Hydrocolloids*. 2011, Vol. 25, pp. 983-990.

GAUTIER, H., et al. 2008. Calcium-activated potassium channels in insect pacemaker neurons as unexpected target site for the novel fumigant dimethyl disulfide. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008, pp. 149-159.

GHARSALLAOUI, A., et al. 2007. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: an overview. *Food Research International*. Julho de 2007, Vol. 40, pp. 1107-1121.

GIBBS, B. F., et al. 1999. Encapsulation in the food industry: A review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 1999, Vol. 50, pp. 213–224.

GONNISSEN, Y., et al. 2008. Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, Vol. 69, 1, pp. 320-334.

GOSHENLINK NIGERIA. 2012. Gum Arabic. *Alibaba.com - Global trade*. [Online] 2012. [Citado em: 03 de junho de 2012.] <http://www.alibaba.com/product->

free/117707849/Gum_Arabic.html.

GOULA, A. M. e ADAMOPOULOS, K. G. 2005. Spray drying of tomato pulp in dehumidified air: II. The effect on powder properties. *Journal of Food Engineering*. 2005, Vol. 66, pp. 35-42.

GUBLER, D. J. 1998. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews*. Julho de 1998, Vol. 11, 3, pp. 480-496.

GUZMAN, M. G., et al. 2010. Dengue: a continuing global threat. *NATURE REVIEWS | microbiology*. Dezembro de 2010, pp. S7-S16.

HALBERT, S. E. e MANJUNATH, K. L. 2004. Asian Citrus Psyllids and Greening Disease of Citrus: A LITERATURE REVIEW AND ASSESSMENT OF RISK IN FLORIDA. *Florida Entomologist*. Setembro de 2004, Vol. 87, 3, pp. 330-353.

HALSTEAD, S. B. 1980. Dengue haemorrhagic fever - a public health problem and a field for research. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980, Vol. 51, 1, pp. 1-21.

HALSTEAD, S. B., NIMMANNITYA, S. e COHEN, S. N. 1970. OBSERVATIONS RELATED TO PATHOGENESIS OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IV. RELATION OF DISEASE SEVERITY TO ANTIBODY RESPONSE AND VIRUS RECOVERED. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*. Abril de 1970, Vol. 42.

HOMBACH, J. 2007. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2007, Vol. 21, 4, pp. 254-260.

HUANG, H. Y., et al. 2010. Magnetic chitosan/iron (II, III) oxide nanoparticles prepared by spray-drying. *CARBOHYDRATE POLYMERS*. July de 2010, Vol. 81, 4, pp. 906-910.

IBANEZ-BERNAL, S., et al. 1997. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. *Medical and Veterinary Entomology*. 1997, Vol. 11, pp. 305-309.

IBGE. 2012. National System of Consumer Price Indexes - IPCA (in zip format).

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Online] 2012. [Citado em: 01 de junho de 2012.]

http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm.

ICHINOSE, K., et al. 2011. Limited efficacy of guava interplanting on citrus greening disease - Effectiveness of protection against disease invasion breaks down after one year. *Crop Protection*. 27 de Novembro de 2011, Vol. 34, pp. 119-126.

IMOLENE, R. 2007. MMA entrega caldeiras para substituir gás que agride ozônio. *Ambiente Brasil*. [Online] 18 de janeiro de 2007. [Citado em: 22 de maio de 2012.] <http://noticias.ambientebrasil.com.br/clipping/2007/01/18/28973-mma-entrega-caldeiras-para-substituir-gas-que-agride-ozonio.html>.

INDIAN CHEMICAL INDUSTRIES. 2012. Import prices of Intermediates. *Indian Chemicals*. [Online] 2012. [Citado em: 03 de junho de 2012.] <http://www.indian-chemicals.com/importprices/intermediates/index.htm>.

ISHIDA, T. e ISHIDA, K. 1996. *Prepn. of water-soluble craft lignin for treating AIDS - comprises spray drying black liquor obtd. in prodn. or kraft pulp, purifying obtd. lignin and carboxymethylating*. JP8143587-A JAPAN, 1996.

JACKSON, L. S. e LEE, K. 1999. Microencapsulation and the food industry. *Lebensmittel - Wissenschaft + Technologie*. 1999, Vol. 24, 4, pp. 289-297.

JAMROZ, D., et al. 2012. Use of spray-dried porcine blood by-products in diets for young chickens. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 2012, Vol. 96, pp. 319-333.

JIEMIN, L., et al. 2004. Determination of volatile sulfur compounds in beverage and coffee samples by purge-and-trap on-line coupling with a gas chromatography-flame photometric detector. *Microchimica Acta*. 2004, Vol. 148, pp. 43-47.

JYOTHI, N. V. N., et al. 2010. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of Microencapsulation*. 2010, Vol. 27, 3, pp. 187-197.

KALINOVÁ, B., et al. 2010. Irresistible bouquet of death... or how are burying beetles (Coleoptera: Silphidae: Nicrophorus) attracted by carcasses. [Online] 2010.

[Citado em: 13 de abril de 2012.]

http://www.uochb.cz/infochem/bouquet/bouquet_of_death.htm.

KEERATI-U-RAI, M., WANG, Z. e CORREDIG, M. 2011. Adsorption of Soy Protein Isolate in Oil-in-Water Emulsions: Difference Between Native and Spray Dried Isolate. *Journal of the American Oil Chemists' Society (JAOCS)*. 2011, Vol. 88, pp. 1593-1602.

KHO, K., et al. 2010. Aqueous re-dispersibility of spray-dried antibiotic-loaded polycaprolactone nanoparticle aggregates for inhaled anti-biofilm therapy. *Powder Technology*. 2010, Vol. 203, pp. 432-439.

KIM, M., et al. 2011. Attrition resistance and catalytic performance of spray-dried SAPO-34 catalyst for MTO process: Effect of catalyst phase and acidic solution. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2011, Vol. 17, pp. 621-627.

KRISHNAN, S., KSHIRSAGAR, A. C. e SINGHAL, R. S. 2005. The use of gum arabic and modified starch in the microencapsulation of a food flavoring agent. *Carbohydrate Polymers*. 2005, Vol. 62, pp. 309–315.

KUNO, G., et al. 1998. Phylogeny of the Genus Flavivirus. *JOURNAL OF VIROLOGY*. Janeiro de 1998, Vol. 72, 1, pp. 73-83.

LEAROYD, T. P., et al. 2008. Modified release of beclometasone dipropionate from chitosan-based spray-dried respirable powders. *POWDER TECHNOLOGY*. 2008, Vol. 187, 3, pp. 231-238.

LI, J., et al. 2011. *Preparation of microalgae polypeptide powder by crushing algae dregs and mixing with water, adding protease and enzymolyzing, deactivating enzyme, concentrating enzymolysis solution, adding embedding medium, embedding, and spray-drying.* CN101978888-A CHINA, 2011.

LIN, Q., et al. 2010. *Producing coconut polyphenol extract by pulverizing leftovers of coconut shell fiber preparation process to obtain powder, mixing powder with alcohol, filtering and adsorbing filtrate in macroporous resin column and spray-drying eluate.* CN101773589-A; CN101773589-B China, 2010.

LUBKOWSKI, K., GRZMIL, B. e BARTKOWIAK, A. 2009. Use of spray drying for preparation of controlled release fertilizers. *PRZEMYSŁ CHEMICZNY*. 2009, Vol. 88,

5, pp. 493-498.

MAA, Y. F., et al. 1999. Protein Inhalation Powders: Spray Drying vs Spray Freeze Drying. *Pharmaceutical Research*. 1999, Vol. 16, 2, pp. 249-254.

MACKAPLOW, M. B., ZARRAGA, I. E. e MORRIS, J. F. 2006. Rotary spray congealing of a suspension: Effect of disk speed and dispersed particle properties. *Journal of Microencapsulation*. 2006, Vol. 23, 7, pp. 793–809.

MARTINS, R. M., SIQUEIRA, S. e FREITAS, L. A. P. 2012. Spray Congealing of Pharmaceuticals: Study on Production of Solid Dispersions Using Box-Behnken Design. *Drying Technology*. 2012, Vol. 30, pp. 935–945.

MASCHKE, A., et al. 2007. Desenvolvimento de um spray congealando para a preparação de insulina-carregada lipídica micropartículas e caracterização thereof. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007, Vol. 65, pp. 175-187.

MASHKINA, A. V. 2011. New Method of Dimethyl Sulfoxide Synthesis. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2011, Vol. 47, 5, pp. 677-679.

MASTERS, K. 2002. *Spray drying in practice*. s.l. : SprayDryConsult, 2002. ISBN 8798660683, 9788798660682.

MATCHES. 2003. Equip costs - Matches' Process Equipment Cost Estimates. *Matche*. [Online] 2003. [Citado em: 28 de abril de 2012.] <http://www.matche.com/EquipCost/index.htm>.

MATSUMOTO, H., WATANABE, K. e YABE, S. 2010. Catalyst used for fluid catalytic cracking of hydrocarbon, is obtained by spray-drying mixed slurry containing inorganic oxide matrix precursor containing basic aluminum chloride and zeolite. JP2010082547-A JAPAN, 2010.

MAURY, M., et al. 2005. Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2005, Vol. 59, pp. 565-573.

MEAD, F. W. 1998. Asian citrus psyllid. *Featured Creatures - University of Florida Institute of Food and Agricultural Science*. [Online] 1998. [Citado em: 11 de Abril de

2012.] <http://entnemdept.ufl.edu/creatures/citrus/acpsyllid01.htm>.

METZ, H. J. e OHLEIER, H. 2001. *Polymer granulate preparation comprises mixing organic pigment with wax or waxy polymer during finishing in (aqueous) organic medium and spray.* EP1081195-A; DE19941061-A1; JP2001081349-A; EP1081195-A2; KR2001030135-A; US6485558-B1; EP1081195-B1; DE50012558-G; ES2259962-T3; KR674322-B1; JP4563559-B2 Europe, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2012. Casos confirmados de FHD, segundo ano de confirmação. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990-1991, 1994-2011. *Portal da Saúde - Programa Nacional de Controle do Dengue*. [Online] 31 de Janeiro de 2012. [Citado em: 20 de Maio de 2012.] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fhd_casos_90_11_10_02_12.pdf.

—. **2012.** Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2011. *Portal da Saúde - Programa Nacional de Controle do Dengue*. [Online] 31 de Janeiro de 2012. [Citado em: 20 de Maio de 2012.] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dengue_classica_90_11_10_02_12.pdf.

—. **2012.** Óbitos por Dengue com Complicações. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2001-2011. *Portal da Saúde - Programa Nacional de Controle do Dengue*. [Online] 31 de Janeiro de 2012. [Citado em: 20 de Maio de 2012.] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dcc_obito_2001_2011_10_02_12.pdf.

—. **2012.** Óbitos por Febre Hemorrágica da Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990-2011. *Portal da Saúde - Programa Nacional de Controle do Dengue*. [Online] 31 de Janeiro de 2012. [Citado em: 20 de Maio de 2012.] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dengue_classica_90_11_10_02_12.pdf.

MS JÁ. 2011. Índice de controle da dengue em Dourados é “satisfatório”. *MS JÁ - Portal de Notícias*. [Online] 06 de Dezembro de 2011. [Citado em: 15 de Maio de 2012.] <http://www.msja.com.br/noticias/cidades/indice-de-controle-da-dengue-em-dourados-e-satisfatorio>.

MUJUMDAR, A. S. 1995. *Handbook of industrial drying*. 3rd. NEW YORK : MARCEL DEKKER, 1995. Vol. 1. ISBN 0-8247-8996-2.

MURKUNDE, R. G., LUKSZA, P. A. e ARCA, Q. C. 2011. *Making spray-dried detergent particles comprises contacting magnesium sulfate with sodium salt of*

ethylenediamine disuccinic acid to form premix, contacting premix with aqueous slurry e.g. deterative surfactant, and spray-drying the slurry. WO2011038078-A1; US2011241235-A1 WIPO (World Intellectual Prop Org), 2011.

MURPHY, B. R. e WHITEHEAD, S. S. 2011. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. *Annual Review of Immunology*. 29, 2011, pp. 587-619.

NADEEM, H. S., TORUN, M. e ÖZDEMİR, F. 2011. Spray drying of the mountain tea (*Sideritis stricta*) water extract by using different hydrocolloid carriers. *LWT - Food Science and Technology*. 2011, Vol. 44, pp. 1626-1635.

NAKANO, OTAVIO. 2011. O uso do enxofre no controle dos ácaros em citros. *COOPERCITRUS - Revista Agropecuária*. [Online] 2011. [Citado em: 17 de Maio de 2012.] <http://www.revistacoopercitrus.com.br/?pag=materia&codigo=3774>.

NIPPON SHIRYO KOGYO, K. K. 2004. *Manufacture of saccharide powder such as sugar, glucose and maltose, involves spray-drying saccharified liquid such as maltose-glucose, adjusting moisture content to specific honey film Brix value and ripening dried product. JP2004283026-A; JP4053448-B2* JAPAN, 2004.

NOGUEIRA, N. 2008. Greening terá Plano de Ação em Minas Gerais. *Agrosoft Brasil*. [Online] 29 de Setembro de 2008. [Citado em: 19 de Abril de 2012.] <http://www.agrosoft.org.br/agropag/102597.htm>.

NOGUEIRA, R. M. R., et al. 2001. Dengue Virus Type 3 in Rio de Janeiro, Brazil . *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2001, Vol. 96(7), pp. 925-926.

OAKLEY, D. E. 1997. Produce uniform particles by spray drying. *Chemical Engineering Progress*. 1997, Vol. 93, pp. 48-54.

OHTAKE, S., et al. 2010. Heat-stable measles vaccine produced by spray drying. *Vaccine*. 2010, Vol. 28, pp. 1275-1284.

OZEKI, T., et al. 2005. Preparation of two-drug composite microparticles to improve the dissolution of insoluble drug in water for use with a 4-fluid nozzle spray drier. *Journal of Controlled Release*. 2005, Vol. 107, pp. 387-394.

PAPADAKIS, S. E. e J., KING C. 1988. Air Temperature and Humidity Profiles in Spray Drying. 2. Experimental Measurements. *Industrial and Engineering Chemistry*

Research. 1988, Vol. 27, pp. 2116–2123.

PASSERINI, N., et al. 2003. Controlled release of verapamil hydrochloride from waxy microparticle prepared by spray congealing. *Journal of Controlled Release*. 2003, Vol. 88, pp. 263-275.

PASSERINI, N., et al. 2006. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as the techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006, Vol. 318, pp. 92-102.

PASSERINI, N., et al. 2009. Evaluation of solid lipid microparticles produced by spray congealing for topical application of econazole nitrate. *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY*. 2009, Vol. 61, 5, pp. 559-567.

PATRO, R. Murta-de-cheiro - *Murraya paniculata*. *Jardineiro.net*. [Online] [Citado em: 01 de Maio de 2012.] http://www.jardineiro.net/br/banco/murraya_paniculata.php.

PEIGHAMBARDOUST, S. H., TAFTI, A. G. e HESARI, J. 2011. Application of spray drying for preservation of lactic acid starter cultures: a review. *Trends in food science & technology*. 2011, Vol. 22, pp. 215-224.

PERCY, S. R. 1872. *Improvement in drying and concentrating of liquid substances by atomizing*. 125.406 USA, 1872.

PÉREZ-ALONSO, C., et al. 2003. Estimation of the activation energy of carbohydrate polymers blends as selection criteria for their use as wall material for spray-dried microcapsules. *Carbohydrate Polymers*. 2003, Vol. 53, 2, pp. 197-203.

PETERS, M. S. e TIMMERHAUS, K. D. 2003. *Plant design and economics for chemical engineers*. 4th. Singapore : MCGRAW-HILL INTERNATIONAL EDITIONS, 2003. ISBN 0-07-049613-7.

PLATT, K. B., et al. 1997. Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes aegypti*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1997, Vol. 57, 2, pp. 119-125.

POLAVARAPU, S., et al. 2012. Impact of Extra Virgin Olive Oil and Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) on the Oxidative Stability of Fish Oil

Emulsions and Spray-Dried Microcapsules Stabilized by Sugar Beet Pectin. *JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY*. 2012, Vol. 60, 1, pp. 444-450.

PORTAL DA SAÚDE. 2012. DENGUE - Informações técnicas. *Portal da Saúde - SUS*. [Online] 2012. [Citado em: 19 de Maio de 2012.] http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31125.

PRICE, N. R. 1991. ENZYMATIC FACTORS IN THE RESISTANCE OF STORED-PRODUCT PESTS TO INSECTICIDES. *BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS*. Agosto de 1991, Vol. 19, 3, pp. 759-762.

PRINN, K. B., CONSTANTINO, H. R. e TRACY, M. 2002. Statistical Modeling of Protein Spray Drying at the Lab Scale. *AAPS PharmSciTech*. 2002, Vol. 3, 1, pp. 1-4. Article 4.

PU, J., BANKSTON, J. D. e SATHIVEL, S. 2011. Developing microencapsulated flaxseed oil containing shrimp (*Litopenaeus setiferus*) astaxanthin using a pilot scale spray dryer. *Biosystems Engineering*. 2011, Vol. 108, pp. 121-132.

QI, S., MARCHAUD, D. e CRAIG, D. Q. M. 2010. An Investigation into the Mechanism of Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs from Spray Chilled Gelucire 50/13 Microspheres. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 2010, Vol. 99, 1, pp. 262-274 .

RAUSCHER, M. D. 1992. Natural selection and the evolution of plant-insect interactions. [A. do livro] B.D. Roitberg e M.B. Isman. *Insect chemical ecology: an evolutionary approach*. s.l. : Chapman & Hall, New York & London, 1992, pp. 20-88.

RECEITA FEDERAL. 2012. Alíquotas do Imposto de Renda de Pessoas Jurídicas Tributadas pelo Lucro Real, Presumido ou Arbitrado. *Receita Federal*. [Online] 2012. [Citado em: 22 de maio de 2012.] <http://www.receita.fazenda.gov.br/aliquotas/contribpj.htm>.

—. **2012.** Instrução Normativa SRF nº 162, de 31 de dezembro de 1998. *Receita Federal*. [Online] 2012. [Citado em: 03 de maio de 2012.] <http://www.receita.fazenda.gov.br/legislacao/ins/ant2001/1998/in16298ane1.htm>.

RH Info. 2012. Pesquisa salarial. *RH Info*. [Online] 2012.

<http://www.rhinfo.com.br/sal-ger.htm>.

RIECKMANN, R. C., et al. 2008. Greening. *REVISTA CIENTÍFICA ELETÔNICA DE AGRONOMIA*. Junho de 2008, 13, pp. 1-6.

ROSEN, L. 1977. THE EMPEROR'S NEW CLOTHES REVISITED, OR REFLECTIONS ON THE PATHOGENESIS OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER. *THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*. 1977, Vol. 26, 3.

ROUSEFF, R. L., et al. 2008. Sulfur volatiles in guava (*Psidium guajava* L.) leaves: Possible defense mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008, Vol. 56, pp. 8905-8910.

SABESP. 2012. COMUNICADO - 07/11. *SABESP*. [Online] 2012. [Citado em: 03 de junho de 2012.]
http://site.sabesp.com.br/uploads/file/clientes_servicos/comunicado_07_2011.pdf.

SAMPAIO, J. 2008. Portal do Agronegócio. [Online] 17 de Junho de 2008. [Citado em: 22 de Abril de 2012.]
<http://www.portaldoagronegocio.com.br/conteudo.php?id=24512>.

SANTOS, D. 2008. A composição da goma arábica. *Jornal Livre*. [Online] 03 de Agosto de 2008. [Citado em: 18 de Abril de 2012.]
<http://www.jornallivre.com.br/144034/a-composicao-da-goma-arabica.html>.

SARAN, H. e WITTHAUS, M. 1983. *Coated granular bleach activator prepn. - by spray-drying aq. dispersion contg. powdered bleach activator and cellulose ether and/or starch (deriv.)*. DE3128336-A Germany, 1983.

SCALA, F., et al. 2011. Spray-Dry Desulfurization of Flue Gas from Heavy Oil Combustion. *Journal of the Air & Waste Management Association*. 2011, Vol. 55, pp. 20-29.

SCHRAMM, J. M. A., et al. 2004. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 25 de Setembro de 2004, Vol. 9, 4, pp. 897-908.

SCOTT, T. W., et al. 1997. A FITNESS ADVANTAGE FOR *Aedes aegypti* AND

THE VIRUSES IT TRANSMITS WHEN FEMALES FEED ONLY ON HUMAN BLOOD. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1997, Vol. 57, 2, pp. 235-239.

SHANGHAI MINGDOU CHEMICAL CO. LTD. 2012. Fumigant de solo excelente metílico agroquímico do brometo 99% TC. *Alibaba.com - Global trade*. [Online] 2012. [Citado em: 02 de junho de 2012.] <http://portuguese.alibaba.com/product-gs/agrochemical-methyl-bromide-99-tc-excellent-soil-fumigant-518802759.html>.

SIEGEL, R. 1999. FLAVIVIRUS. *Welcome to the World of Flavivirus - Stanford University*. [Online] 1999. [Citado em: 25 de Março de 2012.] <http://www.stanford.edu/group/virus/1999/asb-flavi/flavivirus.htm>.

SIGMA-ALDRICH. Dimethyl Disulfide. *SIGMA-ALDRICH*. [Online] [Citado em: 11 de abril de 2012.] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w353604?lang=pt®ion=BR>.

SILVA, C., et al. 2003. Administração oral de peptídeos e proteínas: II.aplicação de métodos de microencapsulação. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2003, Vol. 39, pp. 1-20.

SITTISUANG, P. e NAKAKITA, H. 1985. The effect of phosphine and methyl-bromide on germination of rice and corn seeds. *Journal of Pesticide Science*. 1985, Vol. 10, 3, pp. 461-468.

SOLLOHUB, K. e CAL, K. 2010. Spray drying technique II: Current Applications in Pharmaceutical Technology. *Journal of pharmaceutical sciences*. Fevereiro de 2010, Vol. 99, 2, pp. 587-596.

SOMERVILLE, R. N. P., et al. 2011. *Free flowing detergent composition, useful e.g. for cleaning fabric, comprises spray dried base detergent particle population comprising e.g. anionic deterative surfactant and other detergent particle populations e.g. chelant or brightener. US2011257066-A1; WO2011133306-A1 UNITED STATES, 2011.*

SOMERVILLE, R. N. P., et al. 2011. *Producing spray-dried detergent powder involves simultaneously spraying a detergent slurry free of surfactant and a paste comprising hexagonal-phase-in-water-forming surfactant, into spray-drying tower. US2011257059-A1; EP2380964-A1; WO2011133460-A1 United States, 2011.*

SOU, T., et al. 2011. Investigating the interactions of amino acid components on a mannitol-based spray-dried powder formulation for pulmonary delivery: A design of experiment approach. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, Vol. 421, pp. 220-229.

TAUIL, P. L. 2002. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Caderno de Saúde Pública*. maio-junho de 2002, Vol. 18, 3, pp. 867-871.

—. **2001.** Urbanização e ecologia do dengue. *Caderno de Saúde Pública*. 2001, Vol. 17, pp. 99-102.

TEIXEIRA, C. C. C., TEIXEIRA, G. A. e FREITAS, L. A. P. 2011. Spray Drying of Extracts from Red Yeast Fermentation Broth. *Drying Technology: An International Journal*. 2011, Vol. 29, pp. 342-350.

TEIXEIRA, D. C., et al. 2008. Distribution and quantification of *Candidatus Liberibacter americanus*, agent of huanglongbing disease of citrus in São Paulo State, Brasil, in leaves of an affected sweet orange tree as determined by PCR. *Molecular and Cellular Probes*. 26 de Fevereiro de 2008, Vol. 22, pp. 139-150.

TONON, R. V., FREITAS, S. S. e HUBINGER, M. D. 2011. SPRAY DRYING OF AÇAÍ (EUTERPE OLERACEAE MART.) JUICE: EFFECT OF INLET AIR TEMPERATURE AND TYPE OF CARRIER AGENT. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2011, Vol. 35, pp. 691-700.

TURTON, R., et al. 1998. *Analysis, Synthesis and Design of Chemical Processes*. 1st. s.l. : Prentice Hall, 1998. ISBN: 0-13-064792-6.

UCC UESHIMA KOHI, K. K. 2003. *Preparation of finely powdered soluble coffee useful as drink and flavoring agent in food stuffs, involves grinding roasted coffee bean with water and drying coffee suspension with spray dryer*. JP2003023967-A; JP4255629-B2 Japan, 2003.

UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION. 2007. *United States Pharmacopeia XXX (USP30-NF25)*. Rockville : United States Pharmacopeia Convention Inc, 2007.

VEGA-MERCADO, H., GONGORA-NIETO, M. M. e BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. 2001. Advances in dehydration of foods. *Journal of Food Engineering*. 2001, Vol. 49, pp. 271-289.

VEHRING, R. 2008. Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying. *Pharmaceutical Research*. May de 2008, Vol. 25, 5, pp. 999-1022.

VOCÊ S/A. 2011. Simuladores e investimentos. VOCÊ S/A. [Online] 2011. [Citado em: 28 de abril de 2012.] <http://vocesa.abril.com.br/servicos/calculadoras-e-simuladores/simulador-de-investimentos.shtml>.

WANG, P., et al. 2011. *Production of maltodextrin used as food additive, involves preparing starch pulp, liquefying, saccharifying, filtering, discoloring, concentrating syrup, agglomerating, spray-drying, and packaging.* CN102180982-A CHINA, 2011.

WATSON, R. T. 1992. Methyl bromide: Science and technology and economic synthesis report. *Fumigant Pheromone*. 1992, Vol. 29, pp. 11-24.

WHO. 1986. *Dengue hemorrhagic fever, diagnosis, treatment and control.* Geneva : World Health Organization, 1986.

—. **2012.** Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). *Health statistics and health information systems - WHO*. [Online] 2012. [Citado em: 30 de Março de 2012.] http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

WHO/TDR. 2009. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control -- New edition 2009.* s.l. : World Health Organization Press, 2009. ISBN 978 92 4 154787 1.

WRIGHT, H. A., et al. 2011. *Manufacture of spray dried catalyst e.g. Fischer-Tropsch catalyst, involves combining spray dried catalyst particles with wax such that spray dried catalyst particles are coated with wax, yielding wax coated catalyst particles and shaping.* WO2011090819-A2; US2011313061-A1; WO2011090819-A3 WIPO (World Intellectual Prop Org), 2011.

XU, W., et al. 2010. *Preparing aluminum oxide-titanium oxide compound ceramic powder comprises mixing raw material aluminum oxide-titanium oxide powder, preparing mixture to slurry, spraying and drying, sintering powder, and dispersing and rinsing.* CN101838136-A China, 2010.

YAN, C., et al. 2008. *Kaolin manufacturing technique, involves spraying and drying kaolin ore sizing agent in devices for spraying and drying, where temperature for spraying and drying is two hundred thirty to three hundred eighty centigrade.* CN101117004-A; CN100563968-C CHINA, 2008.

YAN, Y. D., et al. 2011. Enhanced Oral Bioavailability of Curcumin via a Solid Lipid-Based Self-Emulsifying Drug Delivery System Using a Spray-Drying Technique. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011, Vol. 34, pp. 1179-1186.

YAO, D. e WANG, X. 2004. *Antibiotic production method, involves pre-treatment with resin, hot alcohol reflux extraction, decompressing concentration, adsorption, desorption, secondary decompressing concentration and spray drying.* CN1500520-A CHINA, 2004.

ZETTLER, J. L., HALLIDAY, W. R. e ARTHUR, F. H. 1989. Phosphine resistance in insects infecting stored peanuts in the southeastern United States. *JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY*. 1989, Vol. 82, pp. 1508-1511.

ZHANG, J. 2009. *Preparing coconut powders, involves mixing coconut serum obtained from grated coconut treated with edible oil antioxidant, protein, starch, emulsifying agent and water, homogenizing mixture, and finally spray drying homogenate.* CN101218969-A; CN101218969-B China, 2009.

ZHENG, H. 2011. *Air spray dryer for drying algae powder or algae mud, has drying tower connected with liquid material and pipeline that is connected with middle snail type fan, where end of pipeline is connected with pipehopper via air nozzle.* CN202028220-U CHINA, 2011.

Apêndices

APÊNDICE A – Cromatogramas da curva padrão – 10/08/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\HEX1008.D

Sample Name: HEX 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 10:10:38
Sample Name      : HEX 10-08
Acq. Operator    : Wellington
Location         : Vial 1
Inj              : 1
Inj Volume       : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 30/7/2010 10:01:21 by Wellington
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\HEX1008.D

Sample Name: HEX 10-08

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.498	BP	0.0179	10.63264	7.79937	0.00745
2	1.561	BP	0.0169	17.27214	15.65589	0.01211
3	1.638	VV S	0.0194	3632.74194	2759.90576	2.54706
4	1.682	BV T	0.0165	1992.05798	1723.92383	1.39671
5	1.750	VB S	0.0211	1.36630e5	1.07967e5	95.79702
6	1.862	BB X	0.0161	341.79095	330.34384	0.23964

Totals : 1.42625e5 1.12805e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM1U2108.D

Sample Name: DMDS lu 2 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 14:00:12
Sample Name      : DMDS lu 2 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM1U2108.D

Sample Name: DMDS lu 2 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.487	BB	0.0157	1.63679	1.62773	0.00100
2	1.550	BP	0.0162	7.77504	7.41759	0.00475
3	1.627	BV S	0.0176	2509.14111	2144.98193	1.53130
4	1.671	VV S	0.0199	1947.07666	1626.96509	1.18828
5	1.741	VB S	0.0238	1.58930e5	1.11167e5	96.99295
6	1.851	BB X	0.0164	407.87518	384.80649	0.24892
7	2.595	BB	0.0194	53.75547	43.44016	0.03281

Totals : 1.63857e5 1.15377e5

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM3U2108.D

Sample Name: DMDS 3u 2 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 14:39:06
Sample Name      : DMDS 3u 2 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM3U2108.D

Sample Name: DMDS 3u 2 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.456	BV	0.0139	2.02659	2.17854	0.00111
2	1.491	VB	0.0142	7.28378	7.58588	0.00398
3	1.554	BP	0.0156	17.09298	17.13926	0.00934
4	1.631	VV S	0.0172	3708.24902	3284.49414	2.02679
5	1.675	VV S	0.0201	2674.37598	2214.25757	1.46171
6	1.747	VB S	0.0229	1.75890e5	1.27831e5	96.13485
7	1.855	BB X	0.0141	440.52005	464.33746	0.24077
8	2.599	BB	0.0187	222.19838	188.70229	0.12145

```
Totals :                1.82962e5  1.34010e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM5U2108.D

Sample Name: DMDS 5u 2 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 14:59:17
Sample Name      : DMDS 5u 2 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM5U2108.D

Sample Name: DMDS Su 2 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.458	BV	0.0146	1.34212	1.48125	0.00079
2	1.492	VB	0.0139	5.62017	6.03832	0.00332
3	1.555	BP	0.0141	14.51870	15.32651	0.00857
4	1.632	BV S	0.0157	3391.02515	3122.47681	2.00083
5	1.677	VV S	0.0172	2408.33691	2126.17017	1.42101
6	1.745	VB S	0.0239	1.62896e5	1.13652e5	96.11446
7	1.855	BB T	0.0135	409.72134	454.50024	0.24175
8	2.599	BB	0.0182	354.67789	313.13470	0.20927

```
Totals :                1.69481e5  1.19691e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LA\DM7UD108.D

Sample Name: DMS 7u 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 21:57:52
Sample Name      : DMS 7u 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington           Inj : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 30/7/2010 20:47:42 by Wellington
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM7UD108.D

Sample Name: DMD5 7u 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.463	BV	0.0135	1.97971	2.42644	0.00106
2	1.497	VP	0.0132	7.53147	9.55205	0.00403
3	1.561	BP	0.0136	18.63018	22.66054	0.00996
4	1.638	BV S	0.0152	4005.91040	4172.32373	2.14240
5	1.683	VV S	0.0162	2834.00513	2702.45581	1.51565
6	1.753	VB S	0.0245	1.79065e5	1.21789e5	95.76569
7	1.861	BB X	0.0121	445.51825	573.64453	0.23827
8	2.606	BB	0.0173	603.83575	572.21954	0.32294

```

Totals :                      1.86982e5  1.29844e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM9U1008.D

Sample Name: DMS 9u 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 12:34:09
Sample Name      : DMS 9u 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington           Inj : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM9U1008.D

Sample Name: DMD5 9u 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.483	BV	0.0226	11.43679	7.58821	0.00590
2	1.547	VV	0.0182	20.08309	16.47770	0.01035
3	1.625	VV	0.0216	3943.03613	2953.33887	2.03244
4	1.670	VV	0.0252	3024.32617	1940.54138	1.55889
5	1.734	VB S	0.0309	1.85772e5	1.00171e5	95.75630
6	1.847	BB T	0.0177	461.73804	393.42093	0.23800
7	2.594	BB	0.0205	772.36481	580.47260	0.39812

```
Totals :                      1.94005e5  1.06063e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


APÊNDICE B – Cromatogramas da curva padrão – 17/08/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\HEX1708.D

Sample Name: Hex 17-08

```
=====
Injection Date   : 6/8/2010 11:28:48
Sample Name     : Hex 17-08
Acq. Operator   : Wellington
Location        : Vial 1
Inj             : 1
Inj Volume      : External

Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed    : 6/8/2010 11:18:50 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\HEX1708.D

Sample Name: Hex 17-08

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.462	BV	0.0126	3.16038	3.85855	0.00170
2	1.497	VP	0.0147	11.66005	12.68974	0.00626
3	1.560	BP	0.0150	23.09070	24.60147	0.01239
4	1.638	BV S	0.0165	4372.12793	4065.98218	2.34565
5	1.682	VV S	0.0191	2965.03687	2588.09644	1.59075
6	1.752	VB S	0.0249	1.78572e5	1.19570e5	95.80418
7	1.861	BB X	0.0130	445.62518	519.61279	0.23908

Totals : 1.86393e5 1.26785e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***
=====

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM1U1708.D

Sample Name: DMS lu 17-08

```
=====
Injection Date   : 6/8/2010 12:11:48
Sample Name      : DMS lu 17-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington           Inj : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 11:18:50 by Wellington
                  (modified after loading)
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Instrument 1 6/8/2010 13:12:14 Wellington

Page 1 of 2

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM1U1708.D

Sample Name: DMD5 lu 17-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.460	BV	0.0144	1.83281	2.05793	0.00116
2	1.495	VB	0.0146	7.59718	7.66319	0.00483
3	1.558	BP	0.0147	16.66989	16.64889	0.01059
4	1.635	BV S	0.0163	3442.75708	3027.98706	2.18772
5	1.679	VV S	0.0193	2354.80249	2031.73376	1.49637
6	1.747	VB S	0.0225	1.51094e5	1.12158e5	96.01313
7	1.858	BB X	0.0141	379.95316	398.42258	0.24144
8	2.602	BB	0.0189	70.42287	59.31104	0.04475

```
Totals :                      1.57368e5  1.17702e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM3U1708.D

Sample Name: DMS 3u 17-08

=====

Injection Date	: 6/8/2010 13:16:20	Location	: Vial 1
Sample Name	: DMS 3u 17-08	Inj	: 1
Acq. Operator	: Wellington	Inj Volume	: External
Method	: C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M		
Last changed	: 6/8/2010 13:08:22 by Wellington		
	(modified after loading)

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM3U1708.D

Sample Name: DMD5 3u 17-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.460	BV	0.0136	2.15126	2.36932	0.00140
2	1.494	VP	0.0156	8.00473	8.04951	0.00520
3	1.557	BP	0.0159	17.17145	16.89004	0.01116
4	1.634	BV S	0.0171	3433.23633	3059.94507	2.23170
5	1.678	VV S	0.0195	2385.89111	2035.78882	1.55090
6	1.747	VB S	0.0213	1.47420e5	1.15552e5	95.82702
7	1.857	BB X	0.0145	369.31580	411.23853	0.24007
8	2.601	BB	0.0184	203.90166	178.19086	0.13254

```
Totals :                1.53839e5  1.21265e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM5U1708.D

Sample Name: DMS 5u 17-08

=====

Injection Date : 6/8/2010 14:17:45
Sample Name : DMS 5u 17-08 Location : Vial 1
Acq. Operator : Wellington Inj : 1
Inj Volume : External

Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed : 6/8/2010 13:30:11 by Wellington
(modified after loading)

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM5U1708.D

Sample Name: DMD5 5u 17-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.554	BP	0.0158	6.58809	6.50876	0.00425
2	1.631	BV S	0.0189	2730.62476	2144.74023	1.76200
3	1.675	BV T	0.0154	1623.26160	1522.63196	1.04745
4	1.743	VB S	0.0234	1.49839e5	1.06502e5	96.68700
5	1.854	BB X	0.0152	385.91556	401.76151	0.24902
6	2.599	BB	0.0187	387.85193	330.85883	0.25027

```

Totals :                      1.54973e5  1.10908e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM7U2178.D

Sample Name: DMS 7u 17-08

=====

Injection Date	: 6/8/2010 15:44:45	
Sample Name	: DMS 7u 17-08	Location : Vial 1
Acq. Operator	: Wellington	Inj : 1
		Inj Volume : External
Method	: C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M	
Last changed	: 6/8/2010 13:30:11 by Wellington	
	(modified after loading)

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM7U2178.D

Sample Name: DMS 7u 17-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.459	BV	0.0133	2.48520	2.80492	0.00156
2	1.493	VB	0.0151	8.97351	9.45790	0.00565
3	1.557	BP	0.0153	18.24503	18.81137	0.01148
4	1.634	BV S	0.0170	3575.93726	3200.79419	2.25031
5	1.678	VV S	0.0176	2465.44531	2119.96558	1.55148
6	1.747	VB S	0.0216	1.51901e5	1.17271e5	95.58998
7	1.857	BB X	0.0146	379.86349	418.23776	0.23904
8	2.602	BB	0.0181	556.97388	496.40109	0.35050

```
Totals :                1.58909e5  1.23538e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM9U2178.D

Sample Name: DMS 9u 17-08

=====

Injection Date	: 6/8/2010 16:42:42	Location	: Vial 1
Sample Name	: DMS 9u 17-08	Inj	: 1
Acq. Operator	: Wellington	Inj Volume	: External
Method	: C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M		
Last changed	: 6/8/2010 13:30:11 by Wellington		
	(modified after loading)

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM9U2178.D

Sample Name: DMD5 9u 17-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.455	BV	0.0136	2.38217	2.62515	0.00147
2	1.489	VP	0.0152	9.25772	8.84386	0.00573
3	1.553	BP	0.0162	18.46719	17.58825	0.01143
4	1.630	VV S	0.0180	3629.08594	3016.35132	2.24610
5	1.674	VV S	0.0200	2444.49146	2041.11658	1.51293
6	1.741	VB S	0.0246	1.54356e5	1.04604e5	95.53314
7	1.852	BB X	0.0156	385.73743	388.73239	0.23874
8	2.600	BB	0.0191	727.82275	601.76300	0.45046

```
Totals :                1.61573e5  1.10681e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

APÊNDICE C – Cromatogramas da curva padrão – 06/09/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM1U2609.D

Sample Name: DMDS 1u 06-09

```
=====
Injection Date   : 26/8/2010 11:59:42
Sample Name      : DMDS 1u 06-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington             Inj       : 1
                                           Inj Volume: External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 10:11:28 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM1U2609.D

Sample Name: DMDS 1u 06-09

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.489	BB	0.0149	2.72219	2.90941	0.00172
2	1.553	BP	0.0153	11.11887	11.48448	0.00701
3	1.630	VV S	0.0168	2988.98389	2718.51904	1.88469
4	1.674	VV S	0.0189	2160.24243	1905.06726	1.36213
5	1.742	VB S	0.0237	1.52969e5	1.07711e5	96.45398
6	1.853	BB X	0.0148	388.41791	421.32428	0.24492
7	2.599	BB	0.0185	72.23576	62.28426	0.04555

Totals : 1.58593e5 1.12833e5

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM3U2609.D

Sample Name: DMDS 3u 06-09

```
=====
Injection Date   : 26/8/2010 12:20:55
Sample Name      : DMDS 3u 06-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington             Inj       : 1
                                           Inj Volume: External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 10:11:28 by Wellington
                  (modified after loading)
=====
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM3U2609.D

Sample Name: DMDS 3u 06-09

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.489	BP	0.0126	2.72773	3.32669	0.00172
2	1.552	BP	0.0130	11.05808	12.83703	0.00698
3	1.630	BV S	0.0157	2990.64233	2992.18677	1.88812
4	1.674	VV S	0.0166	2217.42798	2051.75415	1.39995
5	1.742	VB S	0.0227	1.52564e5	1.11931e5	96.31965
6	1.853	BB X	0.0125	385.98328	473.43326	0.24369
7	2.598	BB	0.0175	221.57851	206.39592	0.13989

Totals : 1.58393e5 1.17671e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM5U0609.D

Sample Name: DMDS 5u 06-09

```
=====
Injection Date   : 26/8/2010 10:58:42
Sample Name      : DMDS 5u 06-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington             Inj       : 1
                                           Inj Volume: External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 10:11:28 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DM5U0609.D

Sample Name: DMDS 5u 06-09

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.460	BV	0.0140	1.75408	2.05035	0.00118
2	1.495	VB	0.0133	6.85678	7.73930	0.00461
3	1.558	BP	0.0136	15.64503	17.17056	0.01052
4	1.635	BV S	0.0151	3255.97363	3143.24609	2.18883
5	1.679	VV S	0.0166	2273.63794	2097.17676	1.52846
6	1.747	VB S	0.0215	1.42514e5	1.10559e5	95.80493
7	1.858	BB X	0.0132	359.06772	412.24493	0.24138
8	2.603	BB	0.0170	327.40051	292.72662	0.22010

```

Totals :                      1.48754e5  1.16532e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM7U0609.D

Sample Name: DMDS 7u 06-09

```
=====
Injection Date   : 26/8/2010 11:18:11
Sample Name      : DMDS 7u 06-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington             Inj       : 1
                                           Inj Volume: External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 10:11:28 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM7U0609.D

Sample Name: DMDS 7u 06-09

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution           :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.455	BV	0.0137	1.66702	1.81584	0.00098
2	1.490	VB	0.0157	6.73580	6.73698	0.00395
3	1.553	BP	0.0164	15.90758	15.01817	0.00933
4	1.631	VV S	0.0179	3503.98926	2938.37793	2.05428
5	1.675	VV S	0.0206	2431.93188	1964.55396	1.42577
6	1.744	VB S	0.0226	1.63771e5	1.20733e5	96.01372
7	1.854	BB X	0.0145	412.00894	457.12769	0.24155
8	2.599	BB	0.0183	427.15714	375.03061	0.25043

```

Totals :                      1.70570e5  1.26492e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LA\DM9U0609.D

Sample Name: DMDS 9u 06-09

```
=====
Injection Date   : 26/8/2010 11:39:49
Sample Name      : DMDS 9u 06-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington             Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 10:11:28 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DM9U0609.D

Sample Name: DMDS 9u 06-09

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.492	BB	0.0150	2.32715	2.26523	0.00139
2	1.556	BP	0.0166	9.43221	8.70011	0.00563
3	1.633	VV	0.0180	2649.51562	2210.34448	1.58218
4	1.678	VV	0.0185	2084.90674	1674.19885	1.24502
5	1.745	VB S	0.0260	1.61707e5	1.03691e5	96.56441
6	1.855	BB X	0.0150	417.14355	405.58905	0.24910
7	2.601	BB	0.0195	589.91858	474.03098	0.35227

Totals : 1.67460e5 1.08466e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***
=====

APÊNDICE D – Cromatogramas dos produtos – 10/08/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DMEl1008.D

Sample Name: DMDS Expl 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 16:41:40
Sample Name     : DMDS Expl 10-08
Acq. Operator   : Wellington
Location        : Vial 1
Inj             : 1
Inj Volume      : External
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed    : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed    : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                 (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DMEl1008.D

Sample Name: DMDS Expl 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.486	BB	0.0151	2.86638	2.76545	0.00184
2	1.549	BP	0.0175	10.38994	9.01173	0.00668
3	1.626	VV	0.0197	2614.59961	2078.13013	1.67985
4	1.671	VV	0.0205	2172.20044	1533.28235	1.39561
5	1.735	VB S	0.0281	1.50213e5	8.92350e4	96.51002
6	1.848	BB T	0.0176	379.40469	326.25082	0.24376
7	2.594	BB	0.0195	252.51309	190.43855	0.16224

```
Totals :                1.55645e5  9.33748e4
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DME21008.D

Sample Name: DMS Exp2 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 15:18:37
Sample Name      : DMS Exp2 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                                Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME21008.D

Sample Name: DMS Exp2 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.444	BV	0.0205	38.06209	28.65720	0.02236
2	1.493	VB	0.0202	6.50782	5.35654	0.00382
3	1.557	BP	0.0201	15.42960	12.79131	0.00906
4	1.634	VV S	0.0210	3366.46533	2615.20532	1.97724
5	1.677	VV S	0.0245	2480.13843	1683.81531	1.45667
6	1.748	VB S	0.0226	1.63827e5	1.21034e5	96.22144
7	1.858	BB X	0.0158	411.11230	406.31009	0.24146
8	2.602	BB	0.0194	115.69447	93.43365	0.06795

```
Totals :                      1.70261e5  1.25879e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\ME31008.D

Sample Name: DMS Exp3 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 15:38:34
Sample Name      : DMS Exp3 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME31008.D

Sample Name: DMS Exp3 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.438	BV	0.0193	12.36083	9.43899	0.00726
2	1.492	VB	0.0149	6.93240	6.80338	0.00407
3	1.555	BP	0.0150	16.54895	16.11387	0.00972
4	1.632	BV S	0.0176	3608.90601	3099.58228	2.12061
5	1.676	VV S	0.0180	2502.88062	2079.76855	1.47071
6	1.745	VB S	0.0234	1.63418e5	1.16201e5	96.02539
7	1.855	BB X	0.0139	408.74384	436.56943	0.24018
8	2.599	BB	0.0186	207.70085	177.92053	0.12205

```
Totals :                1.70182e5  1.22027e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME41008.D

Sample Name: DMS Exp4 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 17:01:15
Sample Name      : DMS Exp4 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME41008.D

Sample Name: DMS Exp4 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.489	BB	0.0149	3.63526	3.57041	0.00238
2	1.552	BP	0.0157	11.71130	10.73849	0.00768
3	1.629	VV S	0.0182	2928.33325	2411.41455	1.91991
4	1.673	VV S	0.0200	2035.28198	1697.42578	1.33440
5	1.740	VB S	0.0249	1.46707e5	9.80267e4	96.18600
6	1.851	BB X	0.0148	370.28302	364.73230	0.24277
7	2.597	BB	0.0192	468.03656	384.71033	0.30686

Totals : 1.52524e5 1.02899e5

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\ME51008.D

Sample Name: DMS Exp5 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 17:20:41
Sample Name      : DMS Exp5 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME51008.D

Sample Name: DMS Exp5 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.440	PV	0.0215	45.69715	34.37184	0.02059
2	1.493	VV	0.0216	11.01210	8.80913	0.00496
3	1.556	VP	0.0218	23.84337	18.77115	0.01074
4	1.633	VV S	0.0233	4866.50098	3473.02881	2.19227
5	1.676	VV S	0.0257	3391.48804	2195.32520	1.52780
6	1.750	VB S	0.0248	2.12783e5	1.43149e5	95.85492
7	1.858	BB X	0.0144	528.70526	595.12952	0.23817
8	2.601	BB	0.0182	334.19128	295.11926	0.15055

```
Totals :                2.21984e5  1.49770e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DME61008.D

Sample Name: DMS Exp6 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 17:40:28
Sample Name      : DMS Exp6 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME61008.D

Sample Name: DMS Exp6 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.434	BV	0.0176	53.32543	45.88980	0.03151
2	1.490	VB	0.0143	9.02810	9.35429	0.00534
3	1.553	BP	0.0153	18.51239	19.07507	0.01094
4	1.630	BV S	0.0171	3737.82886	3318.99243	2.20899
5	1.674	VV S	0.0197	2596.04028	2198.60815	1.53421
6	1.744	VB S	0.0227	1.62219e5	1.19292e5	95.86848
7	1.854	BB X	0.0144	405.07214	454.24304	0.23939
8	2.598	BB	0.0183	171.13503	149.91655	0.10114

```
Totals :                1.69210e5  1.25488e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\ME71008.D

Sample Name: DMS Exp7 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 18:06:21
Sample Name      : DMS Exp7 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME71008.D

Sample Name: DMS Exp7 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.440	BV	0.0164	11.17425	10.48284	0.00568
2	1.494	VP	0.0151	5.35459	5.61390	0.00272
3	1.557	BP	0.0155	16.14746	16.40285	0.00820
4	1.634	BV S	0.0186	3890.01270	3342.21777	1.97577
5	1.679	VV S	0.0219	2837.90283	2163.65234	1.44140
6	1.748	VB S	0.0245	1.89229e5	1.28702e5	96.11119
7	1.857	BB X	0.0136	472.63586	574.22028	0.24006
8	2.601	BB	0.0176	423.29129	390.76065	0.21499

```

Totals :                      1.96886e5  1.35205e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\ME81008.D

Sample Name: DMS Exp8 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 18:46:12
Sample Name      : DMS Exp8 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DMES1008.D

Sample Name: DMS Exp8 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.441	BV	0.0184	14.17379	12.32776	0.01000
2	1.493	VB	0.0175	3.71849	3.21231	0.00262
3	1.557	BP	0.0174	11.16418	9.72775	0.00788
4	1.634	BV S	0.0197	2996.64600	2226.24023	2.11453
5	1.677	BV T	0.0181	1781.89856	1472.33545	1.25736
6	1.744	VB S	0.0221	1.36242e5	1.02628e5	96.13657
7	1.857	BB X	0.0159	344.55185	336.93613	0.24313
8	2.601	BB	0.0190	322.99039	269.75214	0.22791

```
Totals :                1.41717e5  1.06958e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME91008.D

Sample Name: DMS Exp9 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 19:05:23
Sample Name      : DMS Exp9 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME91008.D

Sample Name: DMS Exp9 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.435	BV	0.0216	10.50346	7.39154	0.00676
2	1.488	VB	0.0163	3.79414	3.33275	0.00244
3	1.552	BP	0.0165	12.19524	10.50645	0.00785
4	1.629	VV S	0.0173	2922.33643	2385.89404	1.88154
5	1.672	VV S	0.0216	2178.54224	1681.08533	1.40265
6	1.741	VB S	0.0229	1.49628e5	1.08775e5	96.33777
7	1.852	BB X	0.0163	376.23044	356.90594	0.24224
8	2.598	BB	0.0199	184.42322	144.29916	0.11874

```

Totals :                      1.55316e5  1.13365e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DME10108.D

Sample Name: DMS Exp10 10-08

```
=====
Injection Date   : 30/7/2010 19:25:44
Sample Name      : DMS Exp10 10-08          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj : 1
                                           Inj Volume : External
Acq. Method      : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 24/7/2010 10:28:54 by Wellington
Analysis Method  : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMS.M
Last changed     : 6/8/2010 13:08:22 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DME10108.D

Sample Name: DMS Exp10 10-08

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.441	BB	0.0206	2.95498	2.08278	0.00189
2	1.493	BB	0.0163	3.27715	3.10693	0.00209
3	1.557	BP	0.0164	11.51647	10.87052	0.00735
4	1.633	VV S	0.0176	2952.22070	2529.90405	1.88520
5	1.677	VV S	0.0207	2137.87476	1723.45618	1.36518
6	1.746	VB S	0.0230	1.50814e5	1.09235e5	96.30516
7	1.856	BB X	0.0151	381.04398	399.28949	0.24332
8	2.601	BB	0.0189	297.22519	249.71800	0.18980

```

Totals :                      1.56600e5  1.14153e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

APÊNDICE E – Cromatograma do Exp. 11 – 28/09/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DME11289.D

Sample Name: DMDS E11 28-09

```
=====
Injection Date   : 17/9/2010 16:01:53
Sample Name      : DMDS E11 28-09          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 26/8/2010 13:05:06 by Wellington
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DME11289.D

Sample Name: DMDS E11 28-09

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.437	BV	0.0171	74.68445	66.63814	0.04946
2	1.493	VB	0.0167	3.25581	2.98570	0.00216
3	1.557	BP	0.0163	11.24409	10.64123	0.00745
4	1.633	BV S	0.0174	2880.29541	2502.23560	1.90767
5	1.677	VV S	0.0200	2129.89697	1773.86951	1.41067
6	1.746	VB S	0.0224	1.45222e5	1.08172e5	96.18333
7	1.856	BB X	0.0150	368.38138	392.30353	0.24399
8	2.600	BB	0.0177	294.83902	251.64026	0.19528

Totals : 1.50985e5 1.13172e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***
=====

APÊNDICE F – Cromatogramas dos produtos – 04/10/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE010410.D

Sample Name: DMDS E01 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 14:08:44
Sample Name      : DMDS E01 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DE010410.D

Sample Name: DMDS E01 04-10

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.550	BP	0.0176	9.11037	7.26501	0.00599
2	1.627	VV	0.0193	2687.21802	2055.54004	1.76543
3	1.671	VV	0.0172	1792.44812	1579.33398	1.17759
4	1.737	VB S	0.0242	1.47132e5	1.01338e5	96.66227
5	1.849	BB X	0.0159	376.18506	338.98367	0.24714
6	2.594	BB	0.0200	215.50072	167.61809	0.14158

Totals : 1.52213e5 1.05487e5

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***
=====

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE020410.D

Sample Name: DMDS E02 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 14:28:04
Sample Name      : DMDS E02 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE020410.D

Sample Name: DMDS E02 04-10

```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.458	BV	0.0179	3.68461	2.88762	0.00233
2	1.493	VP	0.0146	8.56946	9.46009	0.00543
3	1.556	BP	0.0148	17.76854	19.11581	0.01125
4	1.633	BV S	0.0163	3522.30591	3332.26611	2.23104
5	1.677	VV S	0.0172	2452.22974	2167.10767	1.55325
6	1.745	VB S	0.0232	1.51410e5	1.08943e5	95.90363
7	1.855	BB X	0.0131	379.37479	439.17328	0.24030
8	2.599	BB	0.0178	83.31316	75.66407	0.05277

Totals : 1.57877e5 1.14989e5

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE030410.D

Sample Name: DMDS E03 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 10:30:58
Sample Name      : DMDS E03 04-10
Acq. Operator    : Wellington
Location         : Vial 1
Inj              : 1
Inj Volume       : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
=====
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DE030410.D

Sample Name: DMDS E03 04-10

=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.439	BV	0.0189	16.74199	14.03004	0.01129
2	1.495	VB	0.0140	8.72135	9.25794	0.00588
3	1.559	BP	0.0141	17.04971	17.99298	0.01149
4	1.636	BV S	0.0179	3660.28174	3082.33252	2.46739
5	1.681	BV T	0.0160	2084.14990	2022.39441	1.40492
6	1.745	VB S	0.0260	1.42056e5	9.11026e4	95.75956
7	1.858	BB X	0.0151	357.89047	376.98544	0.24125
8	2.602	BB	0.0183	145.71576	127.92310	0.09823

Totals : 1.48347e5 9.67535e4

Results obtained with enhanced integrator!

=====
*** End of Report ***

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE040410.D

Sample Name: DMDS E04 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 11:55:46
Sample Name      : DMDS E04 04-10
Acq. Operator    : Wellington
Location         : Vial 1
Inj              : 1
Inj Volume       : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
=====
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DE040410.D

Sample Name: DMDS E04 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.461	BV	0.0189	3.13771	2.29647	0.00205
2	1.496	VB	0.0140	7.15905	7.58069	0.00467
3	1.559	BP	0.0143	16.31954	16.89295	0.01065
4	1.636	BV S	0.0158	3365.56934	3066.84863	2.19565
5	1.680	VV S	0.0176	2362.11157	2027.06006	1.54101
6	1.748	VB S	0.0226	1.46848e5	1.08405e5	95.80146
7	1.859	BB X	0.0149	369.21887	395.57782	0.24087
8	2.603	BB	0.0173	312.15125	272.95828	0.20364

```

Totals :                      1.53283e5  1.14195e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE050410.D

Sample Name: DMDS E05 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 12:58:02
Sample Name      : DMDS E05 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
=====
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE050410.D

Sample Name: DMDS E05 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.443	PV	0.0269	4.23350	2.75584	0.00296
2	1.478	VB	0.0125	7.72089	9.51255	0.00540
3	1.542	BB	0.0128	15.98950	19.11933	0.01119
4	1.619	BV S	0.0145	3219.54907	3272.09473	2.25269
5	1.663	VV S	0.0164	2293.97534	2162.93823	1.60507
6	1.730	VB S	0.0221	1.36800e5	1.03359e5	95.71780
7	1.842	BB X	0.0134	342.00015	382.20178	0.23929
8	2.589	BB	0.0182	236.66640	208.91380	0.16559

```

Totals :                      1.42920e5  1.09416e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAWE060410.D

Sample Name: DMDS E06 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 12:35:49
Sample Name      : DMDS E06 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE060410.D

Sample Name: DMDS E06 04-10

```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.494	BB	0.0210	4.22924	2.73915	0.00250
2	1.557	BP	0.0147	11.14758	11.15821	0.00659
3	1.634	BV S	0.0170	3099.47363	2790.08398	1.83261
4	1.678	VV S	0.0176	2329.57300	1996.44934	1.37739
5	1.747	VB S	0.0232	1.63127e5	1.17284e5	96.45124
6	1.857	BB X	0.0148	414.36313	448.70184	0.24500
7	2.600	BB	0.0174	143.19994	124.66206	0.08467

```
Totals :                1.69129e5  1.22658e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE070410.D

Sample Name: DMDS E07 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 13:17:08
Sample Name      : DMDS E07 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE070410.D

Sample Name: DMDS E07 04-10

```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution           :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.438	BV	0.0234	3.94281	2.37030	0.00252
2	1.491	VB	0.0169	6.42626	5.81661	0.00410
3	1.554	BP	0.0169	15.97348	14.47246	0.01020
4	1.631	BV S	0.0181	3401.87915	2809.83350	2.17225
5	1.675	VV S	0.0203	2346.65869	1930.35461	1.49845
6	1.742	VB S	0.0245	1.50179e5	1.02281e5	95.89636
7	1.853	BB X	0.0158	376.86096	373.29520	0.24064
8	2.596	BB	0.0192	274.80115	226.00331	0.17547

```
Totals :                      1.56606e5  1.07643e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE080410.D

Sample Name: DMDS E08 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 11:34:51
Sample Name      : DMDS E08 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
=====
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE080410.D

Sample Name: DMDS E08 04-10

```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.444	BV	0.0230	5.84948	3.40567	0.00344
2	1.496	VB	0.0143	9.39906	9.72481	0.00553
3	1.559	BP	0.0143	19.03215	19.57542	0.01120
4	1.637	VV S	0.0175	3900.38550	3379.24561	2.29630
5	1.681	VV S	0.0174	2392.08862	2291.71509	1.40831
6	1.749	VB S	0.0249	1.62888e5	1.08835e5	95.89798
7	1.859	BB X	0.0151	408.97043	428.55249	0.24078
8	2.602	BB	0.0188	231.77354	195.46416	0.13645

Totals : 1.69855e5 1.15163e5

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE090410.D

Sample Name: DMDS E09 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 11:14:58
Sample Name      : DMDS E09 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE090410.D

Sample Name: DMDS E09 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.435	BV	0.0175	8.23164	6.62904	0.00518
2	1.489	VB	0.0164	3.32843	2.90254	0.00210
3	1.553	BP	0.0162	11.04902	9.77724	0.00696
4	1.630	BV	0.0188	2964.61597	2330.74194	1.86670
5	1.674	VV	0.0189	2190.03247	1714.79407	1.37897
6	1.741	VB S	0.0258	1.53119e5	9.89612e4	96.41258
7	1.852	BB X	0.0166	388.39722	360.28824	0.24456
8	2.598	BB	0.0195	131.74541	105.79012	0.08295

```

Totals :                      1.58816e5  1.03492e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE100410.D

Sample Name: DMDS E10 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 12:15:11
Sample Name      : DMDS E10 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume: External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DE100410.D

Sample Name: DMDS E10 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.495	BB	0.0184	6.34530	4.79822	0.00421
2	1.558	BP	0.0142	13.20300	13.72425	0.00876
3	1.635	BV S	0.0170	3369.21533	2808.98437	2.23529
4	1.679	BV T	0.0165	1988.23218	1861.46045	1.31908
5	1.747	VB S	0.0226	1.44759e5	1.06529e5	96.03946
6	1.858	BB X	0.0142	366.86703	381.54388	0.24340
7	2.601	BB	0.0186	225.79655	194.02075	0.14980

```

Totals :                      1.50729e5  1.11794e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```


APÊNDICE G – Cromatogramas Coeficiente de Recuperação - 04/10/2011

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LA\DCR10410.D

Sample Name: DMDS CR1 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 14:47:15
Sample Name      : DMDS CR1 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DCR10410.D

Sample Name: DMDS CR1 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.488	BP	0.0143	6.11000	6.29515	0.00361
2	1.551	BP	0.0150	16.13979	15.65091	0.00953
3	1.628	BV S	0.0166	3541.67334	3036.98096	2.09161
4	1.673	VV S	0.0198	2458.52783	2068.12573	1.45193
5	1.740	VB S	0.0247	1.62708e5	1.09903e5	96.09049
6	1.851	BB X	0.0146	409.88208	412.70810	0.24206
7	2.595	BB	0.0191	187.56575	155.38962	0.11077

```
Totals :                1.69328e5  1.15598e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DCR20410.D

Sample Name: DMDS CR2 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 15:06:05
Sample Name      : DMDS CR2 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DCR20410.D

Sample Name: DMDS CR2 04-10

```

=====
                        Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.472	BP	0.0150	5.24304	5.58079	0.00252
2	1.536	BP	0.0165	16.80638	17.09594	0.00808
3	1.614	BV S	0.0196	4086.74341	3517.42212	1.96445
4	1.658	VV S	0.0219	2990.11670	2335.23438	1.43731
5	1.731	VB S	0.0253	2.00115e5	1.31863e5	96.19285
6	1.839	BB X	0.0123	503.53876	632.66449	0.24204
7	2.586	BB	0.0167	317.76752	291.37396	0.15275

```
Totals :                2.08035e5  1.38663e5
```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
                        *** End of Report ***
=====

```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAW\DCR30410.D

Sample Name: DMDS CR3 04-10

```
=====
Injection Date   : 23/9/2010 15:25:59
Sample Name      : DMDS CR3 04-10          Location : Vial 1
Acq. Operator    : Wellington              Inj       : 1
                                           Inj Volume : External
Method           : C:\HPCHEM\1\METHODS\DMDS.M
Last changed     : 23/9/2010 10:03:09 by Wellington
                  (modified after loading)
```

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\LAU\DCR30410.D

Sample Name: DMDS CR3 04-10

```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	0.800	BB	0.0247	152.90619	86.02551	0.05993
2	0.937	BP	0.0226	7.23075	4.29350	0.00283
3	1.027	BV	0.0204	1632.83191	1097.93750	0.63996
4	1.078	VV	0.0268	1688.85486	826.76489	0.66191
5	1.153	VB S	0.0344	1.08742e5	5.26900e4	42.61915
6	1.285	BB T	0.0236	276.17706	164.61166	0.10824
7	1.414	BB	0.0149	203.79138	218.54376	0.07987
8	1.472	BB	0.0141	2.22992	2.34001	0.00087
9	1.536	BP	0.0132	8.11144	9.29702	0.00318
10	1.613	BV S	0.0164	2541.12012	2396.48267	0.99594
11	1.658	BV T	0.0160	1840.24390	1782.90393	0.72125
12	1.722	VB S	0.0253	1.37303e5	9.04157e4	53.81343
13	1.836	BB X	0.0144	350.77643	393.52313	0.13748
14	2.170	BB	0.0255	164.74608	93.78902	0.06457
15	2.584	BB	0.0179	233.16840	210.87927	0.09139

```

Totals :                      2.55147e5  1.50393e5

```

Results obtained with enhanced integrator!

```

=====
*** End of Report ***

```

APÊNDICE H – Fluxo de caixa em valor presente

APÊNDICE I – Planilhas utilizadas

Planilha “Análise Econômica”

INVESTIMENTO CAPITAL TOTAL (ICT)				CUSTO TOTAL DE PRODUÇÃO (CTP)			
		Base de Cálculo (% CTE)	Valor (R\$)			Base de Cálculo	Valor (R\$)
I - CUSTOS DIRETOS (CD)				I - CUSTOS VARIÁVEIS DE PRODUÇÃO (CVP)			
1. Custo Total dos Equipamentos (CTE)		100,0%	R\$ 1.640.298,00	1. Matéria-Prima (MP)			R\$ 2.549.851,20
2. Instalação dos Equipamentos		25,0%	R\$ 410.074,50	2. Folha de Pagamento (FP)			R\$ 257.400,00
3. Instrumentação e Controle		10,7%	R\$ 175.511,89	3. Supervisão e serviços de escritório (SSE)		0,15 x FP	R\$ 38.610,00
4. Tubulação		14,3%	R\$ 234.562,61	4. Utilidades (UT)		0,10 x CTP	R\$ 570.627,03
5. Sistemas Elétricos		10,7%	R\$ 175.511,89	5. Manutenção e Reparos (MR)		0,07 x ICF	R\$ 410.025,29
6. Edifícios		25,0%	R\$ 410.074,50	5. Suprimentos de Operação (SO)		0,01 x ICF	R\$ 58.575,04
7. Preparação do Terreno		7,1%	R\$ 116.461,16	7. Análises de Laboratório (AL)		0,15 x FP	R\$ 38.610,00
8. Serviços		39,3%	R\$ 644.637,11	8. Patentes e royalties (PR)			R\$ 0,00
9. Terreno (T)		3,6%	R\$ 59.050,73	9. Catalisadores e solventes (CS)			R\$ 0,00
Valor total de CD		235,7%	R\$ 3.866.182,39	Total CVP			R\$ 3.923.698,56
II - CUSTOS INDIRETOS (CI)				II - CUSTOS FIXOS (CF)			
10. Engenharia e Supervisão		42,8%	R\$ 702.047,54	1. Depreciação (d)		0,11 x CTE	R\$ 180.432,78
11. Encargos Legais		7,1%	R\$ 116.461,16	2. Impostos (I)		0,02 x ICF	R\$ 117.150,08
12. Despesas de Construção		28,6%	R\$ 469.125,23	3. Seguro (S)		0,01 x ICF	R\$ 58.575,04
13. Pagamento da Construtora		14,3%	R\$ 234.562,61	Total CF			R\$ 356.157,90
14. Contingências		28,6%	R\$ 469.125,23	III - CUSTOS DE OVERHEAD (COP)			
Valor total de CI		121,4%	R\$ 1.991.321,77			0,60 x (FP + SSE + MR)	R\$ 423.621,17
III- INVESTIMENTO DE CAPITAL FIXO (ICF)		CD + CI	R\$ 5.857.504,16	IV - CUSTOS DE MANUFATURA (CM)			
IV- CAPITAL DE GIRO (CG)		63,0%	R\$ 1.033.387,74			CVP+CF+COP	R\$ 4.703.477,64
V- INVESTIMENTO CAPITAL TOTAL (ICT)		ICF + CG	R\$ 6.890.891,90	V - DESPESAS GERAIS (DG)			
				1. Custos Administrativos (CA)		0,15 x FP	R\$ 25.740,00
				2. Distribuição e Marketing (DM)		0,10 x CTP	R\$ 570.627,03
				3. Pesquisa e Desenvolvimento (PD)		0,03 x LB	R\$ 406.425,60
				Total DG			R\$ 1.002.792,63
				VI - CUSTO TOTAL DE PRODUÇÃO (CTP)			
						CM + DG	R\$ 5.706.270,27
				Gross Profit (GP), depreciation not included			
				Lucro Bruto (LB)			#####
				GP		LB - CTP - D	R\$ 7.660.816,95

Matéria Prima	Consumo (ton/ano ou m3/ano)	Custo (R\$/ton)	Custo anual (R\$)
DMDS	115,2	4.600,00	529.920,00
Goma arábica	576,0	2.000,00	1.152.000,00
Etanol	720,0	1.170,00	842.400,00
Água	2.160,0	11,82	25.531,20
Custo anual total			2.549.851,20
Produto	Produção (ton/ano)	Valor (R\$/ton)	Valor anual (R\$)
DMDS Microencapsulado	387	35.000,00	13.547.520,00
Receita Bruta (LB)			13.547.520,00

Rendimento de Secagem	56%
-----------------------	-----

Planilha “Fluxo de Caixa” – a

Taxa de Inflação	0,0542	Critérios de Rentabilidade	
Taxa de Juros empréstimo	0,098	NPV	47.786.035,18
depreciação (fixa) (R\$)	180.432,78	PVR	6,93
Custo Variável de produção - CVP (R\$)	3.923.698,56	Break-even	2,36
Custos Fixos - CF (R\$)	356.157,90	Área 1	8,15
Despesas Gerais - DG (R\$)	1.002.792,63	Área 2	176,57
Custos de Overhead - COP (R\$)	423.621,17	Área 2/Área 1	21,67
Lucro bruto anual - LB (R\$)	13.547.520,00	DPBP	2,2
Valor do empréstimo (R\$)	6.890.891,90		
Valor do empréstimo a ser pago (R\$)	8.307.686,84		
Número de prestações	5		

	Período	Investimentos	Lucro Bruto - LB	Investimentos VP	LB VP (LBD)	Custo de Produção Total (CTP)	CTP VP (CTPD)	Parcela do Emp. (A)	Parcela do Emp. VP (AD)	Lucro Líquido (LL)	Lucro Líquido VP (LLD)
Terreno	0	59.050,73	0,00	59.050,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ICF	1	5.857.504,16	0,00	5.623.844,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CG	1	1.033.387,74	0,00	992.165,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vida do Projeto	1	6.890.891,90	0,00	6.616.009,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vida do Projeto	2	0,00	13.547.520,00	0,00	12.488.237,35	5.706.270,27	5.260.096,13	2.180.360,82	1.808.521,56	5.480.456,13	5.239.186,89
Vida do Projeto	3	0,00	13.547.520,00	0,00	11.990.072,69	5.706.270,27	5.050.267,15	2.180.360,82	1.647.105,24	5.480.456,13	5.112.267,51
Vida do Projeto	4	0,00	13.547.520,00	0,00	11.511.780,18	5.706.270,27	4.848.808,41	2.180.360,82	1.500.095,85	5.480.456,13	4.982.443,13
Vida do Projeto	5	0,00	13.547.520,00	0,00	11.052.567,09	5.706.270,27	4.655.386,00	2.180.360,82	1.366.207,51	5.480.456,13	4.850.540,79
Vida do Projeto	6	0,00	13.547.520,00	0,00	10.611.672,33	5.706.270,27	4.469.679,34	2.180.360,82	1.244.269,14	5.480.456,13	4.717.291,07
Vida do Projeto	7	0,00	13.547.520,00	0,00	10.188.365,19	5.706.270,27	4.291.380,66	0,00	0,00	7.660.816,95	5.716.551,75
Vida do Projeto	8	0,00	13.547.520,00	0,00	9.781.944,06	5.706.270,27	4.120.194,44	0,00	0,00	7.660.816,95	5.481.316,84
Vida do Projeto	9	0,00	13.547.520,00	0,00	9.391.735,36	5.706.270,27	3.955.836,95	0,00	0,00	7.660.816,95	5.255.465,63
Vida do Projeto	10	0,00	13.547.520,00	0,00	9.017.092,37	5.706.270,27	3.798.035,81	0,00	0,00	7.660.816,95	5.038.623,78
Vida do Projeto	11	0,00	13.547.520,00	0,00	8.657.394,15	5.706.270,27	3.646.529,46	0,00	0,00	7.660.816,95	4.830.431,91
Fim da operação	11	0,00	1.092.438,47	0,00	390.635,08	0,00	0,00	0,00	0,00	1.092.438,47	390.635,08

* VP = valor presente (descontado a inflação)

Planilha “Fluxo de Caixa” – b

Imposto de Renda (IR)	Imposto de Renda VP (IRD)	Fluxo de Caixa (FC)	Fluxo de Caixa VP (FCD)	Saldo Acumulado (SA) (.10 ⁵)	Saldo Acumulado VP (SAD) (.10 ⁵)	Lucro Anual (.10 ⁶)	SA sem CG e Terreno
0,00	0,00	-R\$ 59.050,73	-R\$ 59.050,73	-	-	-	-
0,00	0,00	-R\$ 5.857.504,16	-R\$ 5.857.504,16	-	-	-	-
0,00	0,00	-R\$ 1.033.387,74	-R\$ 1.033.387,74	-	-	-	-
0,00	0,00	-R\$ 6.890.891,90	-R\$ 6.890.891,90	-R\$ 6.891	-R\$ 6.891	-	-R\$ 5.798.453,43
560.045,61	535.918,69	R\$ 5.100.843,30	R\$ 4.883.700,98	-R\$ 1,790	-R\$ 2,007	R\$ 4,884	-R\$ 914.752,45
560.045,61	523.226,75	R\$ 5.100.843,30	R\$ 4.769.473,54	R\$ 3,311	R\$ 2,762	R\$ 4,769	R\$ 3.854.721,09
560.045,61	510.244,31	R\$ 5.100.843,30	R\$ 4.652.631,60	R\$ 8,412	R\$ 7,415	R\$ 4,653	R\$ 8.507.352,69
560.045,61	497.054,08	R\$ 5.100.843,30	R\$ 4.533.919,49	R\$ 13,512	R\$ 11,949	R\$ 4,534	R\$ 13.041.272,19
560.045,61	483.729,11	R\$ 5.100.843,30	R\$ 4.413.994,74	R\$ 18,613	R\$ 16,363	R\$ 4,414	R\$ 17.455.266,93
778.081,70	583.655,17	R\$ 7.063.168,04	R\$ 5.313.329,35	R\$ 25,676	R\$ 21,676	R\$ 5,313	R\$ 22.768.596,29
778.081,70	560.131,68	R\$ 7.063.168,04	R\$ 5.101.617,94	R\$ 32,740	R\$ 26,778	R\$ 5,102	R\$ 27.870.214,23
778.081,70	537.546,56	R\$ 7.063.168,04	R\$ 4.898.351,85	R\$ 39,803	R\$ 31,676	R\$ 4,898	R\$ 32.768.566,07
778.081,70	515.862,38	R\$ 7.063.168,04	R\$ 4.703.194,18	R\$ 46,866	R\$ 36,379	R\$ 4,703	R\$ 37.471.760,26
778.081,70	495.043,19	R\$ 7.063.168,04	R\$ 4.515.821,50	R\$ 53,929	R\$ 40,895	R\$ 4,516	R\$ 41.987.581,75
121.243,85	51.063,51	R\$ 1.092.438,47	R\$ 390.635,08	R\$ 55,022	R\$ 41,286	-	