

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Agrárias
Curso de Mestrado em Alimentos e Saúde

Sildimar Rodrigues Ferreira

**MICROENCAPSULAÇÃO DE FERRO POR COACERVAÇÃO COMPLEXA PARA
FORTIFICAÇÃO DE BEBIDA LÁCTEA FERMENTADA**

Montes Claros
2023

Sildimar Rodrigues Ferreira

**MICROENCAPSULAÇÃO DE FERRO POR COACERVAÇÃO COMPLEXA PARA
FORTIFICAÇÃO DE BEBIDA LÁCTEA FERMENTADA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Alimentos e Saúde do Instituto de Ciências Agrárias/ Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Saúde.

Orientador: Igor Viana Brandi

Coorientadora: Gabriela da Rocha Lemos
Mendes

Montes Claros
2023

F383m
2023

Ferreira, Sildimar Rodrigues.

Microencapsulação de ferro por coacervação complexa para fortificação de bebida láctea fermentada [manuscrito]/ Sildimar Rodrigues Ferreira. Montes Claros, 2023.
126 f.: il.

Dissertação (mestrado) - Área de concentração em Alimentos e Saúde.
Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto de Ciências Agrárias.

Orientador: Igor Viana Brandi

Banca examinadora: Adalberto Pessoa Junior, Eliana Setsuko Kamimura, Gabriela da Rocha Lemos Mendes, Igor Viana Brandi.

Inclui referências: 18; 55-61; 91-94; 121-125

1. Deficiência de ferro -- Teses. 2. Anemia ferropriva -- Teses. 3. Sulfato ferroso - Teses. 4. Soro de leite -- Proteínas -- Teses. 5. Microencapsulação -- Teses. 6. Bebida láctea -- Teses. I. Brandi, Igor Viana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Agrárias. III. Título.

CDU: 637.1

Sildimar Rodrigues Ferreira. MICROENCAPSULAÇÃO DE FERRO POR COACERVAÇÃO COMPLEXA PARA FORTIFICAÇÃO DE BEBIDA LÁCTEA FERMENTADA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ALIMENTOS E SAÚDE, como requisito para obtenção de grau de MESTRE EM ALIMENTOS E SAÚDE.

Aprovada em 31 de agosto de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior

Universidade de São Paulo


Profa. Dra. Eliana Setsuko Kamimura

Universidade de São Paulo – Campus Pirassununga

Profa. Dra. Gabriela da Rocha Lemos Mendes

Instituto de Ciências Agrária - UFMG

Coorientadora

Documento assinado digitalmente
 IGOR VIANA BRANDI
Data: 19/09/2023 16:52:49-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Igor Viana Brandi

Universidade Federal de Minas Gerais/Instituto de Ciências Agrária

Orientador/Presidente

Montes Claros
2023

*Dedico este trabalho aos meus filhos, Sophia e
Caíque Enzo, seres iluminados, que Deus me
concedeu a honra de cuidar e amar!*

*“Os filhos são herança do Senhor, uma
recompensa que ele dá”. (Salmo 127:3)*

AGRADECIMENTOS

Os anos de 2020, 20221 e 2022 não foram fáceis. Inicialmente, a pandemia da COVID-19 fez parar quase tudo. E essa parada afetou a economia, as finanças, mas principalmente, a dimensão psíquica e social da humanidade. O isolamento social foi além da tecnologia, no que diz respeito ao contato físico, afastando cada vez mais as pessoas. Nesse contexto, já com resquícios de problemas emocionais, me sentia perdida no trabalho, de modo que, realizar as minhas tarefas já não trazia mais satisfação como antes. Senti que era a hora de ressignificar a minha trajetória profissional. Para tanto, resolvi ingressar no mestrado, ao início do qual fui acometida por uma crise de pânico, nunca sentida antes. Nada me fazia sentido: os filhos, o esposo, a família, a profissão, o estudo, nada naquele momento era importante. Ao procurar apoio e tratamento, veio o diagnóstico de ansiedade generalizada e depressão, dando início a uma série de cuidados, os quais foram relevantes para o tratamento.

Porque falar disso aqui. Porque foi nesse momento que pude perceber e sentir o apoio das pessoas que estavam/estão comigo, seja no círculo familiar, laboral, acadêmico ou social. Reconheço que são essas pessoas que gostaria de agradecer por aquilo que elas me fizeram acreditar. Primeiro gostaria de agradecer a Deus pela minha existência, razão espiritual, base sólida para minha dimensão psíquica. Ao meu esposo Cláudio Wilson, por estar ao meu lado nos momentos de angústia e me inspirar a crescer acadêmica e profissionalmente. Aos meus filhos, Sophia e Caíque Enzo pela pureza dos seus sorrisos, abraços e inocência, sinônimos do mais puro e verdadeiro amor. Seres de luz e esperança.

Aos meus pais, Luiz e Francisca, irmãos e irmãs, família da qual espelhei valores de humildade, gratidão e solidariedade. Em especial minha mãe, que no meu momento mais frágil, soube me acolher e proteger com teu manto sagrado, por intercessão de sua devoção a Nossa Senhora Aparecida. As minhas amigas e irmãs de coração, Eva, Jéssica, Rosane e Tatiana, que estiveram e estão comigo nos bons e maus momentos.

Não posso deixar de mencionar também, o meu orientador Igor Viana Brandi, pelos conhecimentos compartilhados, pelas experiências vivenciadas, e pela orientação proporcionada. E um agradecimento especial a professora visitante, Gabriela Lemos, que soube ouvir e compreender os meus lamentos, tentando sempre aumentar a minha autoestima e motivação, sendo minha inspiração para continuar. E em nome desses dois professores, agradecer também todos os outros (as) que contribuíram direta ou indiretamente para minha formação pessoal, acadêmica e profissional. Gostaria de agradecer também ao Hugo, Sandro,

Flávia, Cíntia (ICA), Marcelo (UFVJM), Leonardo e Jair (IFNMG), laboratoristas sempre disponíveis para nos auxiliar na execução dos trabalhos.

Em nome de Adailton, Adilson, Aderila, Fernando Mendes, Geralda Magela, Jonas Torres, Lucimar e Wilson, gostaria de agradecer ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais – Campus Januária, meu ambiente laboral, casa que me recebeu de braços abertos e está sempre disposto a investir na capacitação de seus servidores. Por fim, agradeço a TODOS aqueles que diretamente ou indiretamente foram importantes para a CONSTRUÇÃO da Sildimar MULHER, Sildimar MÃE, Sildimar ESPOSA, Sildimar AMIGA, Sildimar CRISTÃ, Sildimar ESTUDANTE, Sildimar PROFISSIONAL...

“Nas nossas vidas diárias, devemos ver que não é a felicidade que nos faz agradecidos, mas a gratidão é que nos faz felizes”. (Albert Clarke)

“Para o ser humano ter uma vida sadia, deve ter mente sadia, emoções sadias e alimentação sadia”. (LakhsmiDaimon)

“O segredo de qualquer conquista é a coisa mais simples do mundo: saber o que fazer com ela.” (Autor desconhecido)

1 ARTIGO DE REVISÃO I

Deficiência mineral na primeira infância: uma revisão sistemática sobre o processo de microencapsulação para fortificação de alimentos e seus impactos na bioacessibilidade

RESUMO

A ingestão insuficiente de micronutrientes afeta a segurança alimentar e a saúde da população mundial especialmente na primeira infância, podendo ter sérias consequências em longo prazo. O aumento da prevalência da desnutrição a partir de 2020 tem alertado para o cumprimento das metas do Objetivo do Desenvolvimento Sustentável (ODS) 2 da Organização das Nações Unidas (ONU). O ODS 2 prevê a redução de 40 e 50% dos casos de desnutrição infantil até 2030. Grande parte do aumento nos índices de desnutrição é decorrente da baixa ingestão de minerais. Nesse sentido, ações que integram educação, alimentação, nutrição e saúde, no âmbito de políticas públicas, vêm sendo desenvolvidas para reduzir essas deficiências, dentre elas a fortificação alimentar. No entanto, diversas reações negativas podem ocorrer quando os minerais são adicionados diretamente na matriz alimentar. Essas reações podem ser prevenidas e controladas pela microencapsulação desses compostos. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática foi traçar um paralelo entre a microencapsulação de minerais como uma ferramenta para fortificação de alimentos e o aumento da bioacessibilidade dos compostos microencapsulados, como forma de prevenir e tratar deficiências de minerais na primeira infância. Utilizou-se a revisão bibliográfica atual, com artigos publicados nos últimos 5 anos, pesquisados nas bases Science Direct e Scopus. A partir dos descritores “food fortification with micronutrient”, “early infancy”, “minerals microencapsulation” and “bioaccessibility” a busca resultou em um total de 61 artigos, dos quais foram extraídas as informações correlatas ao tema de pesquisa. O ferro foi o principal mineral citado e encapsulado, utilizado no processo de fortificação, e avaliado quanto à bioacessibilidade. A tecnologia de microencapsulação mostrou-se eficiente para estabilizar e aumentar a vida útil do mineral encapsulado, mascarar características sensoriais indesejáveis em produtos alimentícios e aumentar a bioacessibilidade dos minerais. No entanto, a efetividade da microencapsulação para fortificação de alimentos em larga escala ainda é um desafio, uma vez que os estudos com este foco são raros.

Palavras-chave: ingestão de micronutrientes; deficiência de ferro; criança em idade escolar; desnutrição; intervenção alimentar; bioacessibilidade mineral.

1 RESEARCH REVIEW I

Mineral deficiency in early childhood: a systematic review on the microencapsulation process for food fortification and its impacts on Bioaccessibility

ABSTRACT

Inadequate intake of micronutrients affects food security and the health of the global population, especially in early childhood, potentially leading to severe long-term consequences. The rise in malnutrition prevalence since 2020 has drawn attention to the achievement of the Sustainable Development Goal (SDG) 2 set by the United Nations (UN). SDG 2 aims to reduce cases of childhood malnutrition by 40 to 50% by 2030. A significant portion of the increase in malnutrition rates is due to low mineral intake. In this regard, actions integrating education, nutrition, and health within public policies have been developed to reduce these deficiencies, including food fortification. However, various adverse reactions can occur when minerals are directly added to the food matrix. These reactions can be prevented and controlled through the microencapsulation of these compounds. In this context, the objective of this systematic review was to draw a parallel between mineral microencapsulation as a tool for food fortification and the enhancement of bioaccessibility of the encapsulated compounds, aiming to prevent and treat mineral deficiencies in early childhood. Current literature within the last 5 years was reviewed, focusing on articles retrieved from Science Direct and Scopus databases using the keywords "food fortification with micronutrient," "early infancy," "minerals microencapsulation," and "bioaccessibility." The search yielded a total of 61 articles, from which information relevant to the research theme was extracted. Iron was the primary mineral cited and encapsulated, used in the fortification process and assessed for bioaccessibility. Microencapsulation technology proves efficient in stabilizing and increasing the shelf life of the encapsulated mineral, masking undesirable sensory characteristics in food products, and enhancing mineral bioaccessibility. However, the effectiveness of microencapsulation for large-scale food fortification remains a challenge, given the scarcity of studies focusing on this aspect.

Keywords: micronutrient intake; iron deficiency; school-age children; malnutrition; dietary intervention; mineral bioaccessibility.

Lista de figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção de artigos nas bases de dados Scopus e Web of Science, a partir da leitura de títulos e resumos | 23 |
| Figura 2: Análise bibliométrica de co-ocorrência de palavras chaves em artigos sobre microencapsulação de minerais para fortificação alimentar na primeira infância e a bioacessibilidade desses compostos, publicados entre 2018 e 2022 na base de dados Scopus | 24 |
| Figura 3: Resumo da avaliação de bioacessibilidade de minerais microencapsulados. A) Principais minerais microencapsulados; B) Percentual de bioacessibilidade in vitro por digestão gastrointestinal simulada. | 41 |
| Figura 4: Fluxograma de identificação e seleção de artigos nas bases de dados Scopus e Web of Science, a partir da leitura de títulos e resumos. | 65 |
| Figura 5: Análise bibliométrica de co-ocorrência de palavras chaves em artigos sobre o uso de ferro microencapsulado em matrizes alimentares, publicados entre 2018 e 2023 na base de dados Scopus | 67 |
| Figura 6: Análise bibliométrica de citações por artigo e das organizações de pesquisas em artigos publicados entre 2018 e 2023 na base de dados Scopus..... | 69 |
| Figura 7: Diagrama de Sankey mostrando o uso de ferro microencapsulados para fortificação alimentar resultantes de dados coletados de 27 artigos publicados nos bancos de dados Web of Science e Scopus entre os anos de 2018 e 2023. | 71 |
| Figura 8: Fluxograma do processo de desenvolvimento e caracterização de microcápsulas de ferro por coacervação complexa..... | 99 |
| Figura 9: Fluxograma do processo de desenvolvimento e caracterização de microcápsulas de ferro por coacervação complexa..... | 100 |
| Figura 10: Imagens ópticas (40x) de complexos coacervados WPI-GA-Fe em diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII. | 107 |
| Figura 11: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de complexos coacervados WPI-GA-Fe em diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII. As imagens I, II, III, IV-A são de elétrons retroespalhados (2500x); as I, II, III, IV-B são de elétrons secundários | |

| | |
|--|-----|
| (2500x); I, II, III, IV-C são de elétrons retroespalhados (10000x); I, II, III, IV-D são de elétrons secundários (10000x); I, II, III, IV-E são mapas de elementos químicos (2500x); I, II, III, IV-F são mapas do elemento ferro (2500x). | 108 |
| Figura 12: Espectros FTIR de microcápsulas de complexos coacervados WPI-GA-Fe com diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII..... | 111 |
| Figura 13: Análise termogravimétrica – microcápsulas contendo 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de Fe ²⁺ | 113 |
| Figura 14: Análise de Caloria Exploratória – microcápsulas contendo 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de Fe ²⁺ | 115 |
| Figura 15: Teores de ferro em bebidas lácteas fermentadas acrescidas de ferro livre e ferromicroencapsulado: BL – bebida láctea fermentada sem ferro; BLFL – bebida láctea fermentada com ferro livre; e, BLFM – bebida láctea fermentada com ferro microencapsulado | 117 |

Lista de tabelas

| | |
|---|-----|
| Tabela 1: Ingestão diária recomendada de minerais por faixa etária: 0-6 e 7-11 meses e 1-3 e 4-6 anos | 26 |
| Tabela 2: Problemas de saúde e doenças decorrentes e/ou agravados pela deficiência de minerais em crianças de 0 a 5 anos | 30 |
| Tabela 3: Avaliação da bioacessibilidade de minerais microencapsulados quanto ao princípio ativo, liberação gástrica simulada e digestão entérica simulada | 43 |
| Tabela 4: Alimentos fortificados com ferro microencapsulado, em relação ao núcleo ativo e características gerais | 73 |
| Tabela 5: Depósitos de patentes referentes a microencapsulação de ferro e/ou composições alimentares com incorporação de íons ferrosos..... | 82 |
| Tabela 6: Eficiência e rendimento de encapsulamento, e concentração de ferro em microcápsulas secas..... | 105 |
| Tabela 7: Tamanho e circularidade de microcápsulas do complexo WPI-GA-Fe ²⁺ | 109 |
| Tabela 8: Parâmetros termogravimétricos de microcápsulas de ferro..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 9: Quantidade de ferro presente em bebida láctea, bebida láctea fortificada com ferro livre e bebida láctea fortificada com ferro microencapsulado..... | 116 |
|---|-----|

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO GERAL | 15 |
| 1.1 Objetivo geral..... | 16 |
| 1.2 Objetivos específicos | 16 |
| 1.3 Contextualização | 17 |
| REFERÊNCIAS | 18 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 19 |
| 2. METODOLOGIA..... | 20 |
| 2.1 Estratégia de pesquisa | 20 |
| 2.2 Critérios de inclusão e exclusão..... | 20 |
| 2.3 Extração dos dados | 20 |
| 2.4 Tratamentos dos dados..... | 21 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 21 |
| 3.1 Processo de revisão sistemática | 21 |
| 3.2 Características dos estudos incluídos nesta revisão | 21 |
| 3.3 Necessidade dos minerais na primeira infância | 23 |
| 3.3.1 Ingestão insuficiente de minerais na primeira infância..... | 25 |
| 3.3.2 Problemas decorrentes da deficiência de minerais | 28 |
| 3.4 Complementação micronutricional via fortificação alimentar: uma estratégia de prevenção contra a deficiência de mineral..... | 38 |
| 3.5 Bioacessibilidade de minerais microencapsulados | 40 |
| 4. CONCLUSÕES..... | 53 |
| REFERÊNCIAS | 53 |
| 2 ARTIGO DE REVISÃO II | 60 |
| 2 REVIEW ARTICLE II | 61 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 62 |
| 2. METODOLOGIA..... | 63 |
| 2.1 Estratégia de pesquisa | 63 |
| 2.2 Critérios de inclusão e exclusão..... | 64 |
| 2.3. Extração dos dados | 64 |
| 2.4 Tratamentos dos dados..... | 64 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 65 |
| 3.1 Processo de revisão sistemática | 65 |
| 3.2 Características dos estudos incluídos nesta revisão | 65 |

| | |
|---|------------|
| 3.3 Microencapsulação de ferro para fortificação alimentar | 68 |
| 3.4 Patentes de processos de microencapsulação de ferro e composições alimentares com ferro microencapsulado..... | 81 |
| 4. CONCLUSÕES..... | 89 |
| REFERÊNCIAS | 89 |
| 3 ARTIGO DE PESQUISA | 93 |
| 3 RESEARCH ARTICLE | 94 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 95 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 98 |
| 2.1 Materiais | 98 |
| 2.2 Preparação das microcápsulas de ferro por coacervação complexa | 98 |
| 2.2.1 Dissolução | 98 |
| 2.2.2 Emulsão Simples (A/O)..... | 100 |
| 2.2.3 Emulsão Dupla (A/O/A)..... | 100 |
| 2.2.4 Coacervação..... | 100 |
| 2.2.5 Gelação | 100 |
| 2.2.6 Liofilização | 100 |
| 2.3 Avaliação de rendimento, teor de ferro e eficiência da microencapsulação..... | 100 |
| 2.4 Caracterização das microcápsulas..... | 101 |
| 2.4.1 Aparência, morfologia e tamanho das microcápsulas | 101 |
| 2.4.2 Propriedades estruturais..... | 102 |
| 2.5 Fortificação da bebida láctea com ferro livre e microencapsulado | 103 |
| 2.5.1 Desenvolvimento das bebidas lácteas fermentadas | 103 |
| 2.5.2 Quantificação de ferro nas bebidas lácteas..... | 103 |
| 2.6 Delineamento Experimental e Análise Estatística | 103 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES..... | 104 |
| 3.1 Eficiência e rendimento da microencapsulação e teor de ferro nas microcápsulas .. | 104 |
| | |
| 3.2 Aparência, morfologia e tamanho..... | 106 |
| 3.2.1 Microscopia óptica e microscopia de varredura dos coacervados..... | 106 |
| 3.2.2 Tamanho | 108 |
| 3.3 Propriedades Estruturais | 110 |
| 3.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)..... | 110 |
| 3.3.2 Análise Termogravimétrica (TGA) | 112 |
| 3.3.3 Análise de Calorimetria Exploratória (DSC) | 114 |

| | |
|---|------------|
| 3.4 Teor de ferro na bebida láctea..... | 115 |
| 4. CONCLUSÕES..... | 118 |
| 2 CONCLUSÃO GERAL..... | 118 |
| REFERÊNCIAS | 119 |

1 INTRODUÇÃO GERAL

A fome é definida como a ingestão insuficiente de nutrientes necessários ao crescimento, desenvolvimento e manutenção de uma vida saudável. Consensualmente é uma sensação subjetiva de desconforto quando se fica algum tempo sem comer (BEENISH *et al.*, 2018; BURCHI *et al.*, 2011).

Diante desta definição, a fome, em contexto mundial, aumentou no ano de 2021 para cerca de 700 a 828 milhões de pessoas, sendo que essa estimativa foi agravada pelo impacto da pandemia do COVID-19. As projeções globais estimam que o número de pessoas afetadas pela fome venha a atingir cerca de 670 milhões de pessoas em 2030, o que corresponderá a 8% da população mundial, o mesmo percentual de 2015, quando a Agenda 2030 foi lançada (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2022).

Associada à fome, a desnutrição é uma condição fisiológica anormal do organismo, que ocorre quando a quantidade e qualidade de alimentos ingeridos não são suficientes para fornecer energia, proteínas e micronutrientes necessários para manter uma vida saudável (BEENISH *et al.*, 2018; BURCHI *et al.*, 2011). Diante desta realidade, em 2019, estudos apontam (FAO, 2021) que 144 milhões de crianças menores de 5 anos sofreram por atrofia nutricional, o equivalente a 21,3% desse extrato da população mundial.

Do mesmo modo, em 2020, houve um aumento de pessoas desnutridas em 118 milhões, as quais foram afetadas pelo impacto da pandemia, de modo a prolongar os efeitos para além de 2020, podendo chegar a mais de 30 milhões em 2030, somados ao número anterior (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2021).

Não obstante, em 2021, o número de crianças que sofreram com desnutrição aumentou ainda mais, chegando a atingir 149,2 milhões (FAO, 2021). Estes números mostram que os índices da desnutrição estão em elevação, o que impõe ainda mais desafios aos objetivos da ONU, que tem como meta reduzir a subnutrição infantil em até 50% na próxima década.

Um dos fatores da desnutrição é a deficiência de micronutrientes, que ocorre quando a ingestão e absorção desses compostos são insuficientes para exercer funções primordiais no organismo. A ausência e/ou quantidades insuficientes destes compostos provocam alterações fisiológicas mínimas, de modo que seus sintomas nem sempre são visíveis (BEENISH *et al.* 2018).

A deficiência de micronutrientes se faz mais presente em países de baixa e média renda devido à escassez de recursos financeiros e econômicos, além do baixo índice de diversificação

alimentar. Diante disso, estima-se que mais de 2 bilhões de pessoas apresentam deficiências de micronutrientes, principalmente pela insuficiência de minerais, como iodo (I), ferro (Fe), zinco (Zn), além das vitaminas A, D e E. Deste modo, podem causar várias doenças, que em muitas situações evoluem para casos de mortalidade e morbidade, chegando a atingir mais de 6% desse universo (MODUPE & KRISHNASWAMY, 2019). Assim, as deficiências de micronutrientes, juntamente com a obesidade, são atualmente, as principais causas de morte em todo o mundo (BLACK *et al.* 2013; JAN *et al.* 2019; KUMSSA *et al.* 2015).

Em contrapartida, várias estratégias vêm sendo utilizadas na tentativa de prevenir e mitigar o impacto da deficiência de micronutriente. Dentre estas, aquelas aplicadas durante o crescimento e desenvolvimento de crianças por meio da fortificação de alimentos, é vista como uma alternativa atraente, acessível e eficaz para controlar deficiências micronutricionais e seus efeitos no curto e longo prazo (BRYSEWSKA, 2019; KOOHENJANI & LASHKARI, 2022).

Diante disso, a implementação de políticas e programas que integrem educação, alimentação, nutrição e saúde via fortificação alimentar tem sido primordialmente importante nas ações de combate a deficiência de micronutriente, seja ela na biofortificação direcionada, em massa, pelo mercado, ou orientada nas atividades domésticas.

Diante deste contexto, torna-se relevante investigar tecnologias que melhorem a estabilidade e bioacessibilidade de micronutrientes para fortificação alimentar. Assim, este trabalho teve como objetivos:

1.1 Objetivo geral

- Desenvolver tecnologia para produção de alimento fortificado com ferro para tratar subnutrição e anemia infantil.

1.2 Objetivos específicos

- Microencapsular sulfato ferroso heptahidratado (Fe^{2+}) por coacervação complexa, utilizando proteína isolada de soro de leite (WPI) e goma arábica (GA) como materiais de parede;
 - Avaliar a eficiência e rendimento do processo de microencapsulação;
 - Caracterizar as microcápsulas quanto às propriedades morfológicas, térmicas e de estabilidade;
- Desenvolver bebida láctea fermentada fortificada com ferro livre e microencapsulado;

- Avaliar a estabilidade das microcápsulas na bebida láctea fermentada até 21 dias de armazenamento (prazo de validade).

1.3 Contextualização

O interesse pelo tema proposto surgiu da necessidade de dar continuidade ao processo de microencapsulação e formulação de estratégias para tratar a subnutrição infantil. Estas propostas são foco do Grupo de Estudo em Biotecnologia (GBIO) do Instituto de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Minas Gerais (ICA-UFMG).

Como metodologia foi realizado, em nível de compreensão do uso da tecnologia de encapsulação para minerais, um estudo tipo estado da arte da microencapsulação como uma ferramenta de fortificação alimentar e sua relação com a bioacessibilidade destes compostos. A partir dos resultados encontrados no estado da arte, sulfato ferroso heptahidratado foi encapsulado em proteína isolada de soro de leite e goma arábica pelo método de coacervação complexa, em um processo de emulsão dupla, seguida de refrigeração e secagem por liofilização. Além disto, bebida láctea foi fortificada com ferro livre (BLFL) e ferro microencapsulado (BLFM) e avaliada quanto aos teores de ferro no prazo de 7 e 21 dias de armazenamento por espectroscopia de absorção atômica.

Os dados do estudo bibliográfico revelaram que o ferro foi o principal mineral citado e encapsulado, utilizado no processo de fortificação, e avaliado quanto a bioacessibilidade. E que, a tecnologia de microencapsulação mostrou-se eficiente para estabilizar e aumentar a vida útil do mineral encapsulado, mascarar características sensoriais indesejáveis em produtos alimentícios e aumentar a bioacessibilidade dos minerais. Os dados da pesquisa demonstraram que o teor de ferro nas microcápsulas variou, entre $1,29 \pm 0,02$ a $1,32 \pm 0,01$ (mg/g). A morfologia das microcápsulas foi caracterizada como irregular e os tamanhos variaram entre $0,50 \pm 0,43$ a $5,13 \pm 2,10$ μm . Com relação à eficiência e rendimento, os valores ficaram entre $50,40 \pm 0,64$ e $55,80 \pm 3,24$ e $44,62 \pm 9,45$ a $61,1 \pm 9,3$ (%), respectivamente. O teor de ferro em (mg/100mL) na BLFL foi de 0,19 e 0,14 e na BLFM 2,29 e 2,47, em 7 e 21 dias, respectivamente. Ao final de 21 dias o teor de ferro na BLFM foi equivalente a 22% da IDR máxima para crianças de 0 a 5 anos, o que a classifica como alimento fortificado.

A partir dos resultados obtidos, muitos outros estudos podem ser conduzidos pelo GBIO antes de colocar o produto para consumo, de forma a garantir a segurança alimentar, tais como: análises microbiológicas, análises físico-químicas, teste de toxicidade das microcápsulas; avaliação da bioacessibilidade etc. Além disso, as microcápsulas de ferro podem ser

incorporadas em outras matrizes alimentares, assim como outros compostos podem ser microencapsulados pela metodologia utilizada na encapsulação do ferro.

Foi adotado como método de organização da dissertação o formato multipaper. Neste sentido três artigos, sendo dois de revisão e um de pesquisa, com elementos necessários à publicação, compõem esta dissertação. Nos artigos há um elo que orienta a investigação como um todo e que conecta um artigo ao outro. No entanto, cada artigo tem individualmente, a problematização da pesquisa, objetivos, metodologia e base teórica.

REFERÊNCIAS

- BEENISH, I. et al. Hidden hunger and its prevention by food processing: A review. ~ 1 ~ **International Journal of Unani and Integrative Medicine**, v. 2, n. 3, 2018.
- BLACK, R. E. et al. Maternal and child under nutrition and over weight in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 427-451, 2013.
- BRYZIEWSKA, M. A. Comparison study of iron Bioaccessibility from dietary supplements and microencapsulated preparations. **Nutrients**, v. 11, n. 2, 2019.
- BURCHI, F.; FANZO, J.; FRISON, E. The role of food and nutrition system approaches in tackling hidden hunger. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 2, p. 358-373, 2011.
- FAO, F. AND A. O. OF THE U. N. **The State of Food Security and Nutrition in the World 2021**. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO, 2021.
- FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **The State of Food Security and Nutrition in the World 2022**. FAO, 2022.
- JAN, Y. et al. Vitamin D fortification of foods in India: present and past scenario. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 193, 2019.
- KOOHENJANI, D. K.; LASHKARI, H. Effects of double emulsion encapsulated iron on the properties of fortified cream. **LWT**, v. 161, 2022.
- KUMSSA, D. B. et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1-11, 2015.
- MODUPE, O.; KRISHNASWAMY, K. Technology for triple fortification of salt with folic acid, iron, and iodine. **Journal of Food Science**, v. 84, p. 2499–2506, 2019.

1. INTRODUÇÃO

Alimentação segura e de qualidade consensualmente deveria ser um direito de todos. No entanto, o acesso, a adoção de práticas alimentares e estilo de vida mais saudáveis são comprometidas, na maioria das vezes, pela falta de informações sobre os riscos decorrentes de uma alimentação desequilibrada (KRÄMER *et al.*, 2021). Neste sentido, os hábitos alimentares são importantes para o desenvolvimento físico e cognitivo, bem-estar e saúde durante todo o ciclo de vida, especialmente na primeira infância (VALLINOTO *et al.*, 2022).

De acordo a classificação da UNICEF, a primeira infância corresponde ao primeiro estágio do ciclo de vida e compreende os primeiros 5 anos, abrangendo três fases bem distintas: “da concepção ao nascimento” e “do nascimento aos 3 anos”, com destaque para os primeiros 1000 dias (da concepção aos 24 meses), seguidas da fase “pré-escolar e pré-primária” (3 a 5 anos) (UNICEF, 2017; YEMEN, 2006).

Para Bernal e Ramires (2019), esse estágio é considerado crítico para abordar estratégias de intervenção alimentar, pois o *déficit* nutricional nessa fase tem impactos graves nos estágios subsequentes (FAO, 2021; YEMEN, 2006). Por isso, há um apelo mundial por programas integrados de nutrição, educação, saúde e desenvolvimento para a primeira infância (BERNAL & RAMÍREZ, 2019; FAO, 2020).

Dados da FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO (2021, 2022), apontam que, após permanecer inalterada por 5 anos, a prevalência da desnutrição aumentou 1,5% em 2020, atingindo um patamar de 9,9%. De acordo com o relatório dessas agências, a desnutrição infantil continua sendo um desafio mundial para o cumprimento dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) que tem como meta a redução de 40 e 50%, dos casos de desnutrição infantil até 2030.

Embora algum progresso tenha sido feito, a desnutrição persiste em todas as regiões, isso sem contabilizar os efeitos da Pandemia de Corona Vírus, COVID-19, que ainda estão se desdobrando nos resultados nutricionais. Em 2020, aponta o relatório, 22% (149,2 milhões) das crianças menores de 5 anos foram afetadas pelo atraso no crescimento; 6,7% (45,4 milhões) sofriam de perda de peso e 5,7% (38,9 milhões) estavam acima do peso (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2022). Grande parte desses resultados decorre da baixa ingestão de minerais essenciais para o crescimento e desenvolvimento do organismo. E esta baixa ingestão de minerais tem como consequência o desdobramento de deficiências múltiplas, que atua como fator impactante para os índices de saúde pública e status socioeconômico em todo o mundo (PRALHADRAO *et al.*, 2021).

Com a finalidade de reduzir os índices de deficiência de minerais, várias estratégias vêm sendo desenvolvidas por instituições públicas e privadas de fomento à pesquisa e ações interdisciplinares em educação, alimentação, nutrição e saúde, a exemplo da fortificação de alimentos. Porém, um dos gargalos enfrentados pela indústria alimentícia para fortificar os alimentos, principalmente quando se trata do ferro, é o comprometimento da biodisponibilidade desses compostos e das características sensoriais do produto (BRYCZEWSKA, 2019; KOOHENJANI & LASHKARI, 2022; MOSLEMI *et al.*, 2018). Diante deste desafio, a microencapsulação tem sido uma técnica promissora para prevenção e controle dessas reações adversas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, esta revisão sistemática teve como objetivo analisar os estudos tipo estado da arte da microencapsulação como uma ferramenta de fortificação alimentar para verificar sua relação com a bioacessibilidade dos minerais.

2. METODOLOGIA

2.1 Estratégia de pesquisa

Este estudo foi do tipo Revisão Sistemática de artigos completos publicados em periódicos especializados. O levantamento das produções ocorreu no período de maio a julho de 2022 em dois bancos de dados (Scopus e Web of Science). Para efeito de busca e delimitação do tema utilizou-se as seguintes palavras-chave: “food fortification with micronutrient”, “early infancy”, “minerals microencapsulation” and “bioaccessibility”, de forma isolada e/ou conjunta, utilizando os descritores booleanos “AND” e “OR”.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, foram selecionados apenas artigos completos de acesso aberto publicados nos últimos 5 anos. E como critérios de exclusão adotou-se estudos em crianças acima de 6 anos, gestantes, adolescentes, adultos e idosos; artigos de revisão; artigos que analisaram vitaminas e outros compostos bioativos; artigos repetidos; artigos que analisaram a biofortificação e artigos disponibilizados apenas em outras bases de dados.

2.3 Extração dos dados

Foi realizada uma leitura minuciosa dos títulos selecionados e análise dos resumos para verificar se constavam as seguintes informações: importância dos micronutrientes na primeira infância; a relação entre a microencapsulação e a indústria de alimentos e a correlação entre a microencapsulação e a bioacessibilidade de minerais.

Em seguida, empreendeu-se uma leitura detalhada dos artigos que abordavam a temática investigada. Recorreu-se aos autores referenciados nas produções para identificar o foco e sentido de cada texto, para posteriormente agrupar os itens que sintetizassem cada uma das produções, de modo a responder a seguinte pergunta: a microencapsulação de minerais para fortificação de alimentos tem efeito sob a bioacessibilidade desses compostos?

2.4 Tratamentos dos dados

Os dados foram organizados em tabelas utilizando o software Excel versão 2208 Build 16.0.15601.20148. Foi realizado o estudo de algumas variáveis bibliométricas através do software VOSviewer 1.6.18, com o objetivo de identificar as contribuições científicas mais relevantes sobre a temática analisada, bem com os principais autores e instituições e os periódicos mais utilizados para divulgação das pesquisas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Processo de revisão sistemática

Inicialmente, com base na leitura dos títulos, quinhentos e trinta e sete (537) artigos foram encontrados, dentre os quais, cento e vinte sete (127) foram selecionados e, trezentos e oitenta e um (381) foram eliminados por duplicidade ou por investigarem compostos que não aos critérios desta revisão.

Após leitura do resumo de 127 artigos, 61 foram selecionados para inclusão, sendo 20 da Web of Science e 41 do Scopus. Além dos artigos selecionados, foram utilizados também leis, normativas e relatórios de órgãos competentes, para definição de alguns conceitos e contextualização do cenário da primeira infância frente a ausência de alimentação segura.

3.2 Características dos estudos incluídos nesta revisão

A busca realizada em dois bancos de dados, resultou em 61 artigos de pesquisa, 3 relatórios da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), uma

legislação brasileira e uma legislação do Yemen e uma norma. A Figura 1 mostra o panorama geral da identificação e seleção de artigos.

Ao dividir os artigos por área temática, obteve-se um total de 65, e em alguns casos um único artigo atendia a duas áreas diferentes. Desse total 43,1% (28/65) dos trabalhos encontrados investigaram a importância dos minerais na primeira infância e as consequências de suas deficiências, bem como análises quantitativas de minerais em alimentos e efeitos de suplementação em larga escala. A relação da microencapsulação de minerais e a bioacessibilidade desses compostos foi investigado em 56,9% (37/65) dos artigos encontrados.

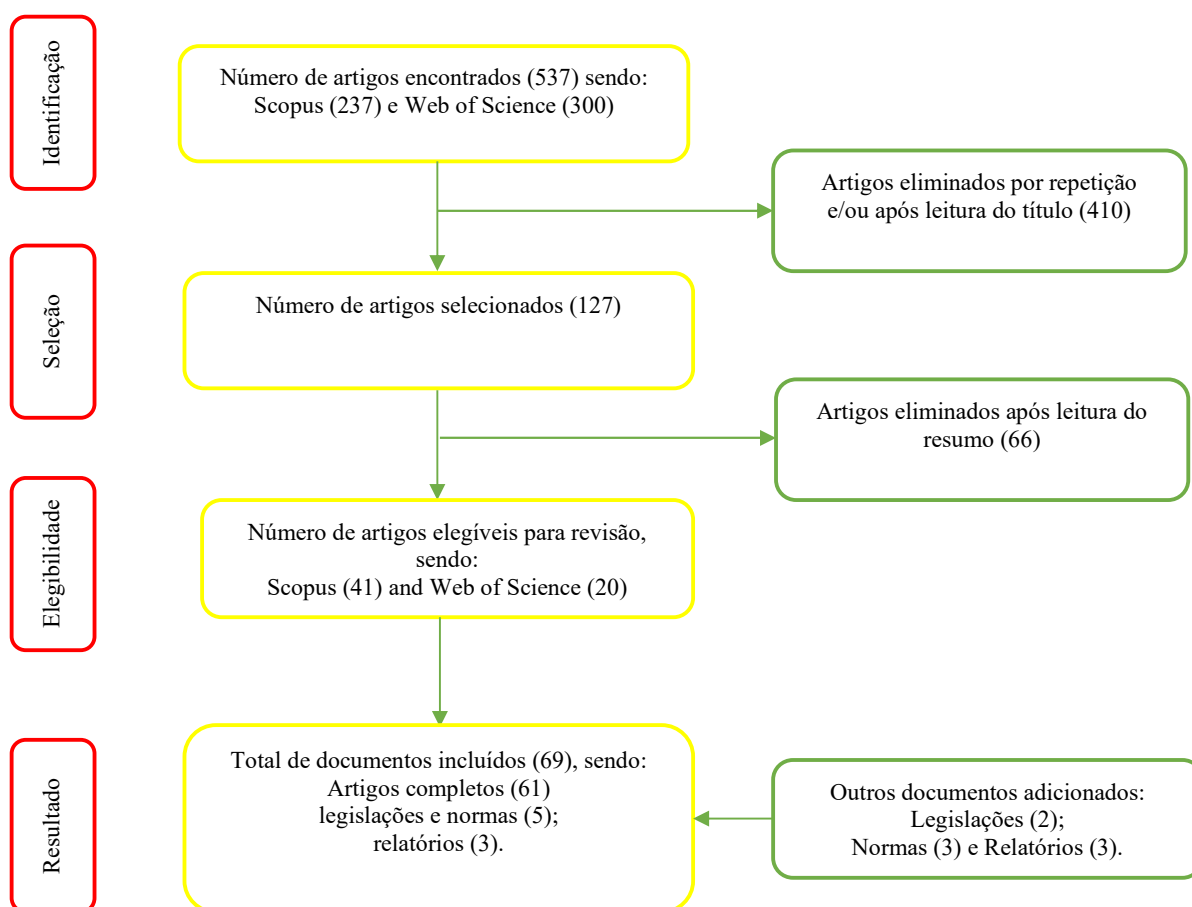


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção de artigos nas bases de dados Scopus e Web of Science, a partir da leitura de títulos e resumos

A análise bibliométrica mostrou que os Estados Unidos (EUA), Canadá, Brasil e Austrália foram os países que mais publicaram artigos sobre deficiência de minerais na primeira infância e encapsulação destes compostos para fins alimentícios entre os anos de 2018 e 2022. Os EUA, Canadá e Austrália, contribuem em maior número com as publicações, quando comparados com o Brasil. As publicações mais recentes foram produzidas por pesquisadores da Argentina, Bangladesh, China, Índia, Finlândia, Lituânia, Reino Unido e Tanzânia, com uma forte relação em termos de pesquisa e publicação entre EUA, Canadá e China.

Com relação às palavras-chaves (Figura 2), os dados bibliométricos revelaram três grandes grupos que relacionam entre si, sendo que, quanto maior círculo, maior é a ocorrência de palavras e quanto mais densa a linha maior é a relação de uma palavra com a outra. As dez principais palavras que apareceram no mínimo seis vezes nos artigos analisados, em ordem decrescente foram: humanos, artigo, ferro, feminino, masculino, criança, criança pré-escolar, microencapsulação, estudo controlado e micronutriente.

A análise bibliométrica revelou também os periódicos de publicação dos artigos selecionados, sendo os quatro principais, em ordem decrescente, por números de artigos publicados: Food Science and Technology (LWT), Maternal and Child Nutrition, Nutrients and Journal of Trace Elements in Medicine, com destaque para a relação entre a Food Science and Technology e a Nutrients; e por número de citações: Food Chemistry, Journal of Comparative Economics, Nutrients e LWT.

3.3 Necessidade dos minerais na primeira infância

Os minerais são substâncias inorgânicas, não sintetizadas pelo organismo humano, sendo, portanto, fornecidos pela alimentação. São nutrientes exigidos em pequenas quantidades (< 2 g/dia), mas importantes para exercer funções metabólicas e bioquímicas do organismo (MCLAREN *et al.*, 2021; POLEKKAD *et al.*, 2021). A ingestão diária recomendada (IDR) de minerais na primeira infância são mostradas na Tabela 1, sendo que o ferro e o zinco têm 10% de biodisponibilidade e biodisponibilidade moderada (calculada com base em dietas mistas contendo proteína de origem animal), respectivamente.

A primeira infância é considerada um período crítico para ingestão de minerais (ALV & MMS, 2011; BERNAL & RAMÍREZ, 2019; LEROUX *et al.*, 2019). Nessa fase da vida, a necessidade dietética desses nutrientes se torna maior em função do rápido crescimento e desenvolvimento, maturidade imunológica e fisiológica e prevenção de doenças crônicas no futuro (ALV & MMS, 2011; HOLMLUND-SUIILA *et al.*, 2022; LEROUX *et al.*, 2019; PURI *et al.*, 2019; YEN *et al.*, 2021).

A deficiência de minerais no primeiro ciclo de vida pode reduzir as taxas de crescimento físico e desenvolvimento cognitivo da criança, de modo a contribuir para a mortalidade infantil, parto prematuro, defeitos congênitos e baixo peso ao nascer (LEROUX *et al.*, 2019; L. LI *et al.*, 2018; SKALNY *et al.*, 2020).

Conforme Githanga *et al.* (2019), Mudd *et al.* (2018) e Wang & Zhang (2022) a deficiência de ferro, iodo e zinco nos 3 primeiros anos de vida podem ter desfechos irreversíveis

e irreparáveis na saúde e desenvolvimento cognitivos das crianças a longo prazo, afetando negativamente a produtividade na vida adulta, perpetuando assim o ciclo de desnutrição.

Dentre os minerais essenciais, o ferro, iodo e zinco são considerados os compostos mais importantes para o funcionamento do nosso organismo. Estes minerais exercem muitas funções, como o transporte de oxigênio por glóbulos vermelhos, respostas imunes, desenvolvimento cerebral, metabolismo energético, fisiologia da tireoide, produção de hormônios que funcionam como reguladores do metabolismo e da atividade do sistema nervoso, estruturação de proteínas, catalização de enzimas e regulação dos sistemas endócrino, parácrino e autócrino (ARAÚJO *et al.*, 2021; BERGER *et al.*, 2022; HOLMLUND-SUILA *et al.*, 2022; HONG *et al.*, 2022).

No entanto, esses minerais, são também os que apresentam as maiores deficiências e os fatores de risco mais graves para a saúde, conforme Berger *et al.* (2022), autores das diretrizes de micronutrientes (MN) da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo, que reúnem informações sobre a prática diária de nutrição clínica, incluindo avaliação, monitoramento e prescrição de MN.

3.3.1 Ingestão insuficiente de minerais na primeira infância

A partir dos seis meses de vida o leite materno não é mais suficiente para fornecer toda a demanda micronutricional da criança, sendo necessário, portanto, a inserção de outras fontes de nutrientes, como forma de prevenir deficiências nutricionais (REMONJA *et al.*, 2018). O *déficit* mineral associado ao *déficit* de vitaminas é conhecido também como “fome oculta”. Aparentemente as crianças parecem bem alimentadas, mas no fundo sofrem com a falta de micronutrientes essenciais, cujas ausências, são difíceis de detectar (GITHANGA *et al.*, 2019). Ademais, muitos estudos têm mostrado que, apesar das intervenções via políticas públicas de prevenção e tratamento de deficiências de minerais, estas ainda são alarmantes.

A ingestão de cálcio, sódio, ferro e zinco foram avaliados por Verduci *et al.* (2019) em 443 de crianças italianas de 6,4 a 131 meses. A ingestão mediana de cálcio nas crianças entre quatro e sete anos, e entre sete e onze anos foi menor que os valores de referência alimentar italiano. Assim como a ingestão média de ferro e zinco, nas faixas etárias de seis a doze meses e de sete a onze anos, respectivamente.

O nível de ingestão de cálcio, cobre, ferro, magnésio, manganês, potássio, selênio, sódio e zinco foi avaliada por Leroux *et al.* (2019) em crianças pré-escolares de 1 a 4 anos do Brasil.

Tabela 1: Ingestão diária recomendada de minerais por faixa etária: 0-6 e 7-11 meses e 1-3 e 4-6 anos

| Mineral | Idade | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------|-------|---|------------|-------|--------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | 0-6 meses | | | 7-11 meses | | | 1-3 anos | | | 4-6 anos | | |
| | a | b | C | a | b | c | a | b | c | A | b | c |
| Cálcio (mg/dia) | 300 | 210 | * | 400 | 270 | 280 | 500 | 500 | 450 | 600 | 800 | 800 |
| Cobre (µg /dia) | 200 | 200 | * | 220 | 220 | 400 | 340 | 340 | 500 | 440 | 440 | 1000 |
| Ferro (mg/dia) | 0,3 | 0,3 | * | 9,0 | 11,0 | 11,0 | 6,0 | 7,0 | 7,0 | 6,0 | 10,0 | 7,0 |
| Flúor (mg/dia) | 0,01 | 0,01 | * | 0,50 | 0,50 | 0,40 | 0,70 | 0,70 | 0,60 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Fósforo (mg/dia) | 100 | 100 | * | 275 | 275 | 160 | 460 | 460 | 250 | 500 | 500 | 440 |
| Iodo (µg/dia) | 90 | 110 | * | 135 | 130 | 70 | 75 | 90 | 90 | 110 | 90 | 90 |
| Magnésio (mg/dia) | 36 | 30 | * | 53 | 75 | 80 | 60 | 80 | 170 | 73 | 130 | 230 |
| Manganês (mg/dia) | 0,003 | 0,003 | * | 0,060 | 0,060 | 0,02- 0,5 | 1,200 | 1,200 | 0,500 | 1,500 | 1,500 | 1,000 |
| Molibdênio (µg/dia) | 2 | 2 | * | 3 | 3 | 10 | 17 | 11 | 15 | 22 | 22 | 20 |
| Potássio (mg/dia) | * | * | * | * | * | 750 | * | * | 800 | * | * | 1100 |
| Selênio (µg/dia) | 6 | 15 | * | 10 | 20 | 15 | 17 | 20 | 15 | 21 | 30 | 20 |
| Zinco (mg/dia) | 2,8 | 2,0 | * | 4,1 | 3,0 | 2,9 | 4,1 | 3,0 | 4,3 | 5,1 | 5,0 | 5,5 |

a = Ingestão recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/BRASIL)

b = Ingestão recomendada pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA/EUA)

c = Ingestão recomendada pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA/EUROPA)

* = Não identificado

O cálcio e o selênio foram os minerais que apresentaram as maiores taxas de inadequação, sendo 50 e 42% respectivamente para crianças de 1 a 3 anos e 93 e 90% para crianças de 4 anos. Quanto ao ferro e ao zinco, as taxas de inadequação foram de 7,9 e 9,7% para crianças de 1 a 3 anos e de 15,9 e 17,1% para crianças de 4 anos. A ingestão adequada de potássio foi consumida por apenas 13 e 5% das crianças de 1 a 3 e de 4 anos.

Frente a essas deficiências o acesso a alimentos complementares e o percentual da IDR que esses alimentos ofertam também têm sido investigados. Ryckman *et al.* (2022) analisaram a acessibilidade de alimentos complementares para atender a metade de cálcio, ferro e zinco por crianças pequenas do Quênia. Os resultados mostraram que esses micronutrientes são menos acessíveis, quando comparados a vitamina A, B12 e folato.

O teor de ferro de dietas hipoteticamente saudáveis para crianças australianas de 6 a 23 meses foi examinado por Leonard *et al.* (2021). Os resultados mostraram que o teor de ferro para lactantes (6 a 12 meses) foram 17 e 47% inferiores à necessidade média estimada (NME) e IDR, respectivamente. Já para crianças (13 a 23 meses) foi superior em 10% para NME e inferior em 51% para IDR. Os autores ressaltam que apesar do ferro ser essencial para o neurodesenvolvimento no início da vida, as dietas que se dizem saudáveis não estão conseguindo atender as necessidades desse mineral.

Nessa mesma perspectiva, Vallinoto *et al.* (2022) investigaram o teor de cálcio, ferro, manganês, magnésio, potássio, selênio, sódio e zinco em vinte e sete alimentos complementares brasileiros e, também, destes minerais. Os autores avaliaram também a ingestão diária (ID) destes minerais por lactantes amamentados e não amamentados de 6 a 24 meses. Em relação ao conteúdo mineral, houve uma variação acentuada entre os vinte e sete tipos de alimentos, sendo que nenhum deles fornece isoladamente a quantidade recomendada de minerais essenciais. Já com relação a ID desses compostos a partir desses alimentos, os resultados mostraram uma menor ingestão por parte dos lactantes amamentados em comparação com os não amamentados. A ID de ferro foi baixa em lactantes de 6 a 11 meses; todas as dietas foram insuficientes no fornecimento de minerais para lactantes de 12 a 24 meses, exceto ferro e zinco, que alcançaram a IDR para lactantes não amamentados; para os lactantes de 6 a 8 e 9 a 11 meses de idade, apenas cálcio e ferro atenderam a IDR para ambos os grupos de lactantes, e manganês, magnésio e zinco para os lactantes não amamentados. A ID de selênio não atendeu a IDR de nenhum grupo.

Um estudo transversal conduzido por Vieira de Oliveira *et al.* (2022) avaliou o quantitativo de cálcio, ferro, magnésio e zinco de alimentos escolares fornecidos a 648 crianças de seis a 56 meses no Paraná. Entre as crianças menores de 1 ano em tempo integral a oferta de ferro e magnésio não atenderam as recomendações mínimas do Programa de Alimentar Escolar

(PNAE). Para a faixa etária de 1 a 3 anos em tempo integral, a oferta de ferro atingiu menos de 50% da quantidade recomendada. Em ambas as faixas etárias a oferta de zinco atendeu às exigências. Entre as crianças de 1 a 3 anos que frequentam meio período, nenhum dos nutrientes foi fornecido de acordo com o mínimo recomendado, sendo que Fe atingiu menos de 35% das recomendações. Para aqueles com mais de três anos, em meio período, nenhum mineral atendeu à recomendação mínima do PNAE, com oferta de Ca e Fe menor que 50% dos valores recomendados.

O estado nutricional e a ingestão de nutrientes de 276 bebês e crianças de 0 a 23,9 meses que residem nos Emirados Árabes Unidos foi avaliado por Cheikh Ismail *et al.* (2022) em um estudo também transversal. No geral, 4% das crianças estavam desnutridas, 8% definhadas, 15% atrofiadas, sendo que a ingestão habitual de ferro estava abaixo da NME em 47% dos bebês de 6 a 11,9 meses e em 11% para crianças acima de 12 meses.

Esses achados mostram que as deficiências de minerais na primeira infância ainda são muito prevalentes em todo o mundo, além de que o acesso e a quantidade de nutrientes ofertados pela alimentação complementar ainda são um gargalo para os programas de alimentação escolar. Para além das consequências imediatas que essas deficiências podem causar, como os casos de desnutrição, baixo peso, anemia, existe uma preocupação maior com os efeitos em longo prazo, os quais têm impacto direto no desenvolvimento, saúde e bem-estar das crianças.

3.3.2 Problemas decorrentes da deficiência de minerais

A deficiência de minerais essenciais assola muitas crianças, principalmente nos países em desenvolvimento, o que se torna uma preocupação para as autoridades em alimentação e saúde, pois esta deficiência tem consequências graves, estando associadas a vários problemas de saúde como mostra a Tabela 2. Dentre as publicações analisadas, 33,3% (6/18) mostram que a anemia é uma das principais doenças decorrente da deficiência de ferro, afetando aproximadamente 40% das crianças no mundo (BARBOSA & GARCIA-ROJAS, 2022; SHUBHAM *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2021). É, portanto, um problema grave de saúde pública e foco de inúmeras pesquisas.

A prevalência de anemia em crianças bolivianas de 0 a 59 meses foi avaliada por Celhay *et al.* (2020). Após dividir as crianças por classes sociais, os resultados mostraram que entre os pobres 68,6% das crianças eram anêmicas, enquanto entre a classe abastada, esse índice atingia 40,9% das crianças.

Em estudo realizado por Houghton *et al.* (2019), na tribo Maasai, no Quênia, os índices demonstram que 38% dos pré-escolares alimentados com refeições fortificadas com micronutrientes apresentaram anemia. Neste caso, a incidência anêmica, especialmente a causada por deficiência de ferro, está associada a diversos efeitos prejudiciais no desenvolvimento infantil, afirmam Leonard *et al.* (2020), que investigaram a associação entre a anemia e os indicadores de desenvolvimento infantil nos seis e vinte e três meses de vida de crianças no Queensland. Neste sentido, os resultados das pesquisas mostraram que a anemia infantil é um fator de risco para a vulnerabilidade do desenvolvimento na idade escolar. Nessa mesma perspectiva, Chao *et al.* (2021) avaliaram a relação dos minerais cobre, ferro e zinco com o desenvolvimento infantil e atividades físicas de crianças de Taiwan. Nestes estudos, a deficiência de zinco foi elevada e estava significativamente associada ao baixo desenvolvimento e à má atividade física na primeira infância.

Similarmente, estudo realizado na China por Wang *et al.* (2019) demonstraram que a associação da anemia com o desenvolvimento de habilidades cognitivas, linguísticas, socioemocionais e motoras de crianças chinesas de 6 a 30 meses de idade. Os dados mostraram que 85% das crianças sofrem ao menos, por um tipo de atraso no desenvolvimento, tendo como uma das principais causas, a anemia (42%).

Corroborando com esses autores, no contexto dos impactos causados pela anemia, Lai and Yang (2018) avaliaram a prevalência e as manifestações clínicas da alergia a proteína do leite de vaca em crianças menores de 4 anos diagnosticadas com anemia ferropriva. Os autores descobriram que 13,7% das crianças anêmicas tinham alergia a proteína do leite de vaca. Para além da anemia, vários outros problemas de saúde decorrentes da deficiência de minerais na primeira infância têm sido investigados e relatados, entre as quais a cárie dentária. Dimova-Gabrovska e Dimitrova (2019) afirmam que a alimentação nessa faixa etária é importantíssima para a saúde bucal, pois, auxilia nos processos de dentição, formação da matriz orgânica, mineralização e maturação das estruturas dentárias. Essas autoras investigaram ainda a ingestão dos minerais cálcio, ferro, flúor, fósforo, magnésio e sódio em crianças com cárie dentária. Os resultados mostram que as deficiências de cálcio, flúor e magnésio podem ser considerados um fator de risco para o desenvolvimento de cáries.

Ao avaliarem a relação entre a deficiência de ferro e os desfechos adversos da insuficiência cardíaca pediátrica, Puri *et al.* (2020) descobriram que 56% dos pacientes eram deficientes de ferro, o que pode aumentar o risco de implantação de dispositivo de assistência ventricular, transplante de coração ou morte. Nesse mesmo sentido, Revuelta *et al.* (2021)

Tabela 2: Problemas de saúde e doenças decorrentes e/ou agravados pela deficiência de minerais em crianças de 0 a 5 anos

| Artigo | Mineral | Problema/Doença relacionada | Principais resultados | Autor(s)/Ano | País |
|--|----------------|--|---|-----------------------------------|-------------|
| Measuring sócio economic gaps in nutrition and early child development in Bolivia | Ferro | Anemia | O estudo analisou as variáveis com base na classe social. Respectivamente, 68,6 e 40,9% das crianças de classe pobre e rica são anêmicas, enquanto a prevalência de deficiência são de 16,4 e 23,8%. A maioria desses percentuais aumentaram significativamente aos três anos. | Celhay <i>et al.</i> 2020 | Bolívia |
| Iron status in early childhood is modified by diet, sex and growth: secondary analysis of a randomized controlled vitamin D trial | Ferro | Anemia ferropriva | Foram analisados dados de 423 crianças de 12 meses e 490 crianças de 24 meses; 14 e 20% das crianças com 12 e 24 meses, respectivamente apresentaram deficiência de ferro e 3% de todo o conjunto apresentaram anemia ferropriva | Holmlund-suila <i>et al.</i> 2022 | Finlândia |
| early childhood anaemia more than doubled the risk of developmental vulnerability at school-age among Aboriginal and Torres Strait Islander children of remote Far North Queensland: | Ferro | Anemia e vulnerabilidade no desenvolvimento (saúde física e bem-estar, competência social, maturidade emocional, linguagem e habilidades | 46,2% das crianças com vulnerabilidade no desenvolvimento (66/143) tiveram anemia infantil. Desse total 37,9% e 54,4% foram vulneráveis em dois ou mais domínios aos 6 meses e 23 meses, respectivamente. O risco de vulnerabilidade ao desenvolvimento na idade escolar das crianças que tiveram anemia foi duas | Leonard <i>et al.</i> 2020 | Queensland |

| | | | | | |
|---|------------------------|--|---|-----------------------------|--------|
| findings of a retrospective cohort study | | cognitivas, habilidades de comunicação e conhecimento geral) | vezes maior, quando comparado com o das crianças não anêmicas. | | |
| micronutrient status differs among Maasai and Kamba pré schoolers in a supplementary feeding programme in Kenya | Ferro, selênio e zinco | Anemia | O estudo foi dividido em duas tribos do Quênia (Kaamba e Maasai). Na tribo Maasai, 38% dos pré-escolares apresentaram anemia, sendo quase todos os casos estavam associados a deficiência de ferro. Na tribo Kamba apenas 5% dos pré-escolares eram anêmicos. Esses achados eram inicialmente inesperados, pois todos os pré-escolares eram aparentemente abastecidos com mingau preparado a partir da mistura de milho-soja fortificada com ferro. | Houghton <i>et al.</i> 2019 | Quênia |
| Are infant/toddler developmental delays a problem across rural China? | Micronutrientes | Anemia, habilidades: cognitivas, linguísticas, socioemocionais e motoras | 85% das crianças sofrem de pelo menos um tipo de atraso no desenvolvimento, sendo especificadamente 49% com atrasos cognitivos, 52% com atrasos na linguagem, 53% com atrasos socioemocional e 30% têm atrasos motores. Os dados apontam ainda que 57% das crianças demonstram pelo menos dois tipos de atrasos, 32%) apresenta pelo menos três tipos de atrasos e 10% sofrem de todos os quatro tipos de atrasos no desenvolvimento. Os resultados | Wang <i>et al.</i> 2019 | China |

| | | | | | |
|---|-----------------------------|---|---|--------------------------------|---------------|
| <p>The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia</p> | <p>Ferro</p> | <p>Alergia a proteína do leite de vaca (APLV)</p> | <p>sugerem que essas altas taxas são em função de deficiências de micronutrientes, que se refletem em uma alta prevalência de anemia (42%) e ausência de interação entre crianças e cuidadores, como ler, cantar e brincar. 13,7% (7/51) tinham APLV; Das 7 crianças com alergia a proteína do leite, 100, 43, 43, 86 e 57% apresentaram respectivamente: palidez, déficit de crescimento e edema, hipoalbuminemia e sangue oculto positivo nas fezes. 80% (4/5) dos pacientes submetidos ao teste de picada de pele foram positivos.</p> | <p>Lai & Yang, 2018</p> | <p>Taiwan</p> |
| <p>Serum trace element levels and their correlation with pick yeating behavior, development, and physical activity in early childhood</p> | <p>Cobre, ferro e zinco</p> | <p>Desenvolvimento infantil e capacidade de realizar atividade física</p> | <p>A deficiência de zinco foi a mais prevalente, chegando a 37,4%. As crianças com nível de desenvolvimento baixo ou nível de atividade física baixo têm níveis de zinco significativamente mais baixos e maior prevalência de deficiência de zinco. Existe uma correlação positiva entre o nível sérico de zinco e os escores de desenvolvimento e os escores de atividade física.</p> | <p>Chao <i>et al.</i> 2021</p> | <p>Taiwan</p> |
| <p>Iron deficiency is associated with adverse</p> | <p>Ferro</p> | <p>Insuficiência cardíaca</p> | <p>Deficiência de ferro foi constatada em 56% dos pacientes, sendo associada a maior risco de</p> | <p>Puri <i>et al.</i> 2019</p> | <p>Texas</p> |

outcomes in pediatric heart failure

micronutrient status influences clinical outcomes of paediatric cancer patients during treatment: a prospective cohort study

Cobre,
Magnésio
Selênio e Zinco

Câncer Pediátrico

implante de dispositivo de assistência ventricular, transplante cardíaco ou morte. Vinte e cinco por cento das crianças apresentaram deficiência de micronutrientes no momento do diagnóstico e permaneceu até os 18 meses. A prevalência da deficiência de zinco foi de 36% no diagnóstico e permaneceu nesses níveis ao longo do estudo. Selênio foi o mineral mais importante de resultados clínicos, sendo que a redução nas unidades plasmáticas aumentou as chances de um evento (recaída, palição ou morte) em 2% durante o tratamento (3 meses e 12 meses); além disso, Mg mais baixo também predisse um aumento do número de complicações no diagnóstico em 12 meses.

Revuelta *et al.* 2021

Brasil

Study of the dietary minerals intake of children with early childhood caries

Cálcio, ferro,
fósforo, flúor
magnésio e
sódio

Cárie infantil

81,1 % das crianças examinadas relataram ingestão de cálcio abaixo dos valores de referência; 58,5% das crianças não atingiram o limite fisiológico relacionado à idade para flúor; A ingestão de magnésio de 83% de todos os pacientes estudados estava abaixo dos valores de referência; 77,4% das crianças apresentaram ingestão de ferro abaixo do limite recomendado

Dimova-Gabrovska e Dimitrova, 2019

Bulgária

| | | | | | |
|--|---|--|---|---------------------------|-----------|
| | | | para a idade. As crianças examinadas apresentaram ingestão alimentar de substâncias inorgânicas insuficientes para cálcio, magnésio, ferro e flúor. | | |
| Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia | Cálcio, ferro, fósforo, magnésio, potássio, sódio e zinco | Fibrose cística (FC) | Na pré-escola, as crianças com FC consumiam menos fósforo e magnésio por 1000 kcal do que os controles; no ensino fundamental a ingestão de 8 dos 13 micronutrientes analisados era significativamente menor por 1000 kcal; no ensino médio, as crianças FC consumiam significativamente menos ferro e magnésio por 1000 kcal; 9,5 e 15,9%, respectivamente, de cálcio e ferro ficaram abaixo da IDR; na pré-escola 50% das crianças FC não conseguiram atender a demanda de ferro. | Tham <i>et al.</i> 2020 | Austrália |
| Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) | Cobalto, Cromo, Cobre, Ferro, Iodo, Manganês, Molibdênio, Selênio, Zinco, Calcio e Magnésio | Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) | Os níveis séricos de Cr, Mg e Zn em crianças com TDAH foram 21%, 4% e 7% menores em comparação com os controles saudáveis; Os padrões de oligoelementos e níveis de minerais no TDAH foram significativamente afetados pelo sexo e idade; hipoteticamente, a diminuição observada de oligoelementos essenciais, nomeadamente Mg e Zn, podem | Skalny <i>et al.</i> 2020 | Rússia |

| | | | | | |
|---|---|---|--|----------------------------|---|
| | | | contribuir significativamente para o risco de TDAH ou a sua gravidade e/ou comorbilidade. | | |
| Body weight status and dietary intake of Malaysian children with Autism Spectrum Disorder | Cálcio, ferro, fósforo, potássio, sódio e zinco | Transtorno do Espectro Autista (TEA) | A prevalência de baixo peso em crianças com TEA neste estudo foi de 9,3%, ou seja, uma em cada dez crianças estavam a abaixo do peso; 90,2 e 77,2 % das crianças com TEA não atendeu aos requisitos de IDR para cálcio e zinco, respectivamente. | Yen <i>et al.</i> 2021 | Malásia |
| Effects of intrauterine latent iron deficiency on auditory neural maturation in full-term newborns | Ferro | Mielinização do sistema nervoso central | 38 recém-nascidos apresentaram deficiência de ferro latente; uma onda V significativamente mais alta e intervalos interpicos foram encontrados no grupo de deficiência de ferro latente, bem como uma correlação inversamente proporcional significativa entre a ferritina e a mesma onda e intervalos | Pallone <i>et al.</i> 2020 | Brasil |
| Associations of enteric protein loss, vaccine response, micronutrient deficiency, and maternal depressive symptoms with deviance in childhood linear growth: results from | Ferro e zinco | Status de crescimento linear | Crianças com maior nível médio de hemoglobina tiveram maior chance de terem desvios positivos no crescimento linear, enquanto crianças com menores níveis de hemoglobina tiveram maior tendência de terem desvios negativos. A pesquisa revelou também que a chance de ter desvios negativos reduziu com o aumento da concentração dos níveis de | Das <i>et al.</i> 2022 | Bangladesh, Índia, Brasil, Peru, Venda e Tanzânia |

a multi country birth cohort study

Evaluating association of vaccine response to low serum zinc and vitamin D levels in children of a birth cohort study in Dhaka

Ferro e zinco

Resposta vacinal

transferrina sérica. A deficiência de micronutrientes, estão associados a desvios lineares de crescimento durante os primeiros anos de infância.

Aos 7 meses de idade: 20,67% das crianças estavam atrofiadas, 3,85% com perda de peso e 14,42% com baixo peso; A prevalência de nanismo, emaciação e baixo peso aumentou com a idade de 7 para 15; 17,5% das crianças apresentaram níveis baixos de ferritina; aos 7 e 11 meses de idade, 24,3% (49/202) e 20,1% (38/189) das crianças respectivamente, apresentavam baixa concentração de zinco; houve associação significativa entre nível de zinco sérico e a resposta à vacina contra tétano, ou seja, concentrações baixas de zinco diminuem a resposta imune a vacinação.

R. Das *et al.* 2021

Bangladesh

avaliaram a relação entre a deficiência de micronutrientes e os desfechos clínicos e complicações de tratamento do câncer pediátrico. Nestes estudos, os autores descobriram prevalência de anormalidades (deficiências e excessos) de micronutrientes. O selênio foi o mineral que mais teve impacto negativo nos desfechos clínicos, e pode aumentar as chances de recaída, palição ou morte. Assim, esses achados ressaltam a importância da avaliação e monitoramento do estado de micronutriente em pacientes com câncer pediátrico.

A fibrose cística (FC), conhecida também como mucoviscidose, é uma doença genética crônica, que ataca, principalmente, pulmões, pâncreas e sistema digestivo. Ela dificulta a eliminação de secreções mucosas, enzimas gástricas e suor. O tratamento dessa doença inclui hábitos alimentares específicos. Pensando nisso, Tham *et al.* (2020) investigaram a ingestão de micronutrientes em crianças com FC na Austrália e compararam com a ingestão diária recomendada (IDR).

Os resultados desses estudos mostraram que, na média geral, a ingestão de micronutrientes por crianças com FC foi maior que do controle, o que já era esperado, e atingiram a IDR para alguns micronutrientes. No entanto, um percentual preocupante de micronutrientes essenciais como cálcio (9,8%) e ferro (15,9%) não atendeu a IDR. Os dados desta pesquisa demonstraram que a ingestão relativa de micronutrientes por crianças FC diminui à medida que elas vão para a escola. O maior risco de ingestão insuficiente de ferro é dos pré-escolares e o maior risco de ingestão insuficiente geral é dos alunos do ensino médio.

No contexto de alimentação seletiva, Yen *et al.* (2021) analisaram a ingestão de micronutrientes por crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) da Malária. Nestes estudos, os resultados mostraram que uma em cada dez crianças com TEA estão abaixo do peso, sendo prevalentes as deficiências de cálcio (90,2%) e zinco (77,2%).

A relação entre a deficiência de ferro e a Mielinização do Sistema Nervoso Central (MSNC) foi investigada por Pallone *et al.* (2020). A MSNC faz parte do processo de desenvolvimento cerebral, no qual, a mielina, uma camada lipoproteica, atua como uma camada protetora dos neurônios. Essa proteção possibilita que a informação neuronal alcance os axônios, aumentando assim a velocidade e precisão da transmissão. Os resultados da pesquisa apontaram que a maturação auditiva tardia está associada a deficiência de ferro intrauterina, mesmo em sua forma latente.

Mediante tantas consequências negativas decorrentes da deficiência de minerais, há um apelo mundial pela implementação de um programa que integre educação, nutrição e saúde na primeira infância. Além disso, é necessário reduzir preços, aumentar a disponibilidade de

alimentos complementares e mudar comportamentos relacionados aos hábitos alimentares de pais e/ou responsáveis.

Nesse sentido intervenções que combinam promoção nutricional e fortificação alimentar multinutrientes podem melhorar o desenvolvimento da primeira infância e a realização educacional subsequente (HOUGHTON *et al.*, 2019; LEONARD *et al.*, 2020). No entanto faz-se necessário ter um olhar mais sensível para esta estratégia, de forma a evitar o excesso desses compostos, que também é prejudicial, e buscar sempre associá-la à uma alimentação o mais diversificada possível, com alimentos de origem animal e vegetal ricos em micronutrientes.

3.4 Complementação micronutricional via fortificação alimentar: uma estratégia de prevenção contra a deficiência de mineral

A deficiência de minerais no primeiro estágio de vida é uma questão grave de saúde pública e atinge um percentual considerável desse público. A desnutrição, condição do organismo deficiente de energia, nutrientes e saúde é preditora de restrições do desenvolvimento infantil, com possíveis perdas econômicas alongo prazo (NTENDA 2019; WANG & ZHANG, 2022). Essa condição é observada principalmente em áreas rurais e em famílias mais pobres, em que a renda é um fator determinante na escolha dos alimentos a serem consumidos (WANG & ZHANG, 2022).

A prevenção contra a insegurança micronutricional na primeira infância começa no útero da mãe (YEMEN, 2006), uma vez que os primeiros 1.000 dias (início da gravidez até os 2 anos de vida) da criança são considerados críticos para a oferta de nutrição ideal. Taeubert *et al.* (2022) salienta, que o desequilíbrio do ferro durante a gravidez está associado a maiores riscos durante o nascimento e comprometimento da saúde infantil. Por sua vez, na tentativa de melhorar a ingestão de nutrientes nos primeiros anos de vida, para prevenir e resolver o problema da desnutrição e seus desfechos, governos e indústrias têm investido, a curto/ longo prazo, em estratégias de suplementação, fortificação e biofortificação alimentar (MOSLEMI *et al.* 2018; WANG and ZHANG 2022).

Ademais, a fortificação alimentar tem sido considerada a estratégia mais acessível, eficaz e econômica para controlar a deficiência de minerais, especialmente de ferro, pois trata-se do mineral de maior deficiência, afetando aproximadamente 24% da população mundial (RAVICHANDRA *et al.*, 2021). Nesse sentido, a fortificação consiste na adição de um ou mais

nutrientes, contido naturalmente ou não no ingrediente ou alimento básico, com o objetivo de melhorar sua qualidade nutricional.

No entanto, a ocorrência de solubilidade e estabilidade durante a incorporação em matrizes alimentares; as interações sinérgicas e antagônicas com os componentes dos alimentos e; as alterações sensoriais têm limitado a adição de minerais em produtos alimentícios. Evidentemente, essas reações podem comprometer a biodisponibilidade desses compostos e a aceitabilidade de produtos fortificados (BRYZIEWSKA 2019; KOOHENJANI & LASHKARI 2022; MOSLEMI *et al.*, 2018).

Com efeito, a microencapsulação como tecnologia utilizada pela indústria farmacológica na década de 1950 e popularizada na indústria alimentícia na década de 1970 (ARSHADY, 1990; MOSLEMI *et al.*, 2018), vem sendo utilizada como método de controle das reações adversas de minerais, quando adicionado em matrizes alimentares. Desse modo, entende-se como microencapsulação, o processo pelo qual um núcleo ativo (gasoso, líquido ou sólido) é revestido parcial ou totalmente em uma matriz protetora (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Decerto, a utilização de microencapsulação de minerais tem como principais objetivos: estabilizar e aumentar a vida útil do material encapsulado; proteger o núcleo ativo contra os fatores externos extremos; mascarar características sensoriais indesejáveis na matriz alimentar; proteger contra perdas nutricionais e; controlar a liberação do composto ativo, podendo aumentar assim a bioacessibilidade (W. Q. DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; KOOHENJANI and LASHKARI, 2022; POLEKKAD *et al.*, 2021).

Durante o processo de microencapsulação a escolha do núcleo ativo, material de revestimento e o método a ser empregado são pontos chaves para a garantia do grau máximo de eficácia (KAUL *et al.*, 2022).

Os métodos utilizados no processo de microencapsulação, normalmente, são divididos em três grupos: o grupo físico, que inclui a secagem por pulverização, resfriamento por pulverização, atomização de disco rotativo, revestimento de leito fluidizado, extrusão, co-extrusão e liofilização; o grupo químico que se realiza a partir da polimerização interfacial, da complexação de inclusão e da polimerização *in situ* e; o grupo físico-químico, que se constitui a partir da coacervação simples e complexa, dos fluídos supercríticos, do aprisionamento de lipossomas, da co-cristalização, e da separação de fases (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; JEYAKUMARI A *et al.*, 2016). A escolha do método mais apropriado vai depender das características físico-químicas, tanto do núcleo ativo, quanto do material de revestimento (parede) (FILIPONI *et al.*, 2019).

No entanto, a escolha do material de parede é considerada por muitos pesquisadores como a etapa mais crítica de todo o processo de microencapsulação. Isso ocorre porque dificilmente um único material atenderá todas as características desejáveis para atingir a eficiência máxima, tais como: dissolubilidade, solubilidade em água, sensorialidade suave, economicidade, boa capacidade de dispersão ou emulsificação, propriedades de estabilização das gotas, baixa viscosidade em alta quantidade de sólidos dissolvidos, boa capacidade de formar filme e fácil secagem (VANISKI & ALESSANDRA DRUNKLER, 2017).

Nesse sentido, duas ou mais variedades de polímeros naturais ou sintéticos são selecionadas como material de revestimento, sendo os mais utilizados carboidratos, proteínas e lipídeos. Portanto, todos os cuidados na escolha do método e dos materiais de revestimentos são importantíssimos para garantir a eficiência do processo, principalmente, nos parâmetros relacionado a bioacessibilidade e biodisponibilidade (BRYSEWSKA, 2019; KOOHENJANI & LASHKARI, 2022). A estratégia de fortificar alimentos com minerais, com foco no aumento da bioacessibilidade, deve vir acompanhada do uso da tecnologia de microencapsulação. Assim, muitas pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de atestar o quanto à bioacessibilidade desses compostos pode ser aumentada com esta abordagem.

3.5 Bioacessibilidade de minerais microencapsulados

Bioacessibilidade é definida como a fração de um composto liberado por uma matriz alimentar durante o processo digestivo, para absorção e metabolização (BENITO & MILLER, 1998; BRYSEWSKA *et al.*, 2019; GAIGHER, DO NASCIMENTO DA SILVA, *et al.*, 2022). A bioacessibilidade está entre os fatores que determinam a biodisponibilidade (proporção do composto ingerido disponível para metabolização por vias normais de absorção ou armazenamento) de minerais (BLANCO-ROJO & VAQUERO, 2019; BRYSEWSKA *et al.*, 2019; GAIGHER, DO NASCIMENTO DA SILVA *et al.*, 2022; GAIGHER, LACERDA *et al.*, 2022; HURRELL & EGLI, 2010).

Muitos estudos atestam que a bioacessibilidade de minerais é melhorada pelo processo de microencapsulação. Ao comparar estudos que avaliaram bioacessibilidade de minerais na forma livre e encapsulada, foi possível observar que a bioacessibilidade é fortemente afetada pela forma como o mineral é apresentado. Na forma livre, geralmente os minerais têm 65% menos bioacessibilidade que na forma encapsulada (BRYSEWSKA, 2019; GAIGHER, LACERDA, *et al.*, 2022; HEMALATHA *et al.*, 2007; KHOUZAM *et al.*, 2011; MONGWAKETSE *et al.*, 2022; SULIBURSKA & KREJPCIO, 2014).

A Figura 3 resume de forma geral, os principais achados sobre a avaliação da bioacessibilidade de minerais microencapsulados. Pela Figura 3A, é possível inferir que o ferro em suas diferentes formas foi o mineral mais encapsulado para esta finalidade. Isso pode ser explicado pelo fato deste composto apresentar maior deficiência e maiores efeitos negativos sobre a saúde, especialmente no desenvolvimento e crescimento de crianças em idade escolar. E por mais que estratégias tenham sido adotadas para superar a deficiência de ferro, ela ainda tem sido um desafio a nível mundial.

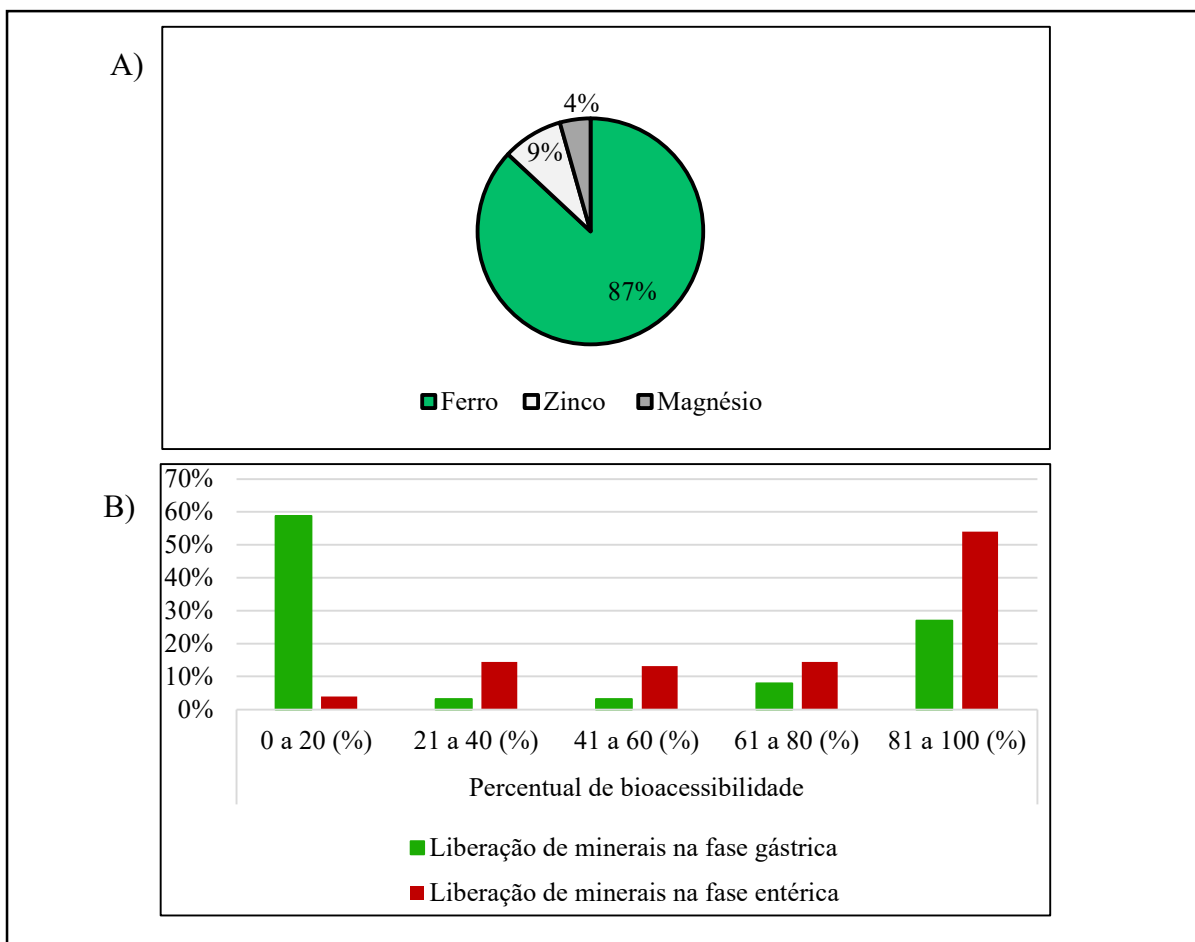


Figura 3: Resumo da avaliação de bioacessibilidade de minerais microencapsulados. A) Principais minerais microencapsulados; B) Percentual de bioacessibilidade in vitro por digestão gastrointestinal simulada.

A Figura 3B mostra que 81,6% dos minerais que foram encapsulados e/ou dos alimentos que foram fortificados liberaram mais de 40% desses compostos em CI, sendo que aproximadamente 54% liberam de 80 a 100% dos seus íons em CI. Em contrapartida, aproximadamente 59% dos minerais avaliados liberam até 20% dos seus íons em CG, sugerindo que a microencapsulação é capaz de proteger os minerais contra efeitos extremos em CG, e

liberá-los em CI semelhantes ao duodeno, local, no qual, o Fe e Zn se tornam melhor absorvidos.

Um dos objetivos da microencapsulação de minerais é justamente controlar a cinética do núcleo ativo, para que esses compostos cheguem em quantidade maiores nas vias de absorção. A Tabela 3 traz alguns estudos que avaliaram a bioacessibilidade de minerais encapsulados.

A bioacessibilidade de matrizes comestíveis de ferro microencapsulado foi avaliada por Durán *et al.* (2020). Os autores verificaram que as matrizes liberaram baixas concentrações de ferro em condições gástricas, enquanto este foi liberado massivamente em condições intestinais. Esses achados indicam que esta pode ser uma estratégia viável para a suplementação oral de ferro.

Do mesmo modo, Yue *et al.* (2022) encontraram resultados semelhantes ao avaliarem a bioacessibilidade de agregados fibrosos (AG) contendo íons férricos microencapsulados. Durante a fase gástrica a liberação de íons férricos foi abaixo de 20%, seguido por um rápido aumento na fase intestinal, atingindo uma liberação total de quase 80%. Os autores salientam que a maior liberação na fase intestinal é mais bem aproveitada para absorção no duodeno.

De maneira idêntica, Churio *et al.* (2018) encapsularam sais de ferro não-heme ou mistura de ferro heme/não-heme com alginato. Nestes estudos, a liberação dos sais de ferro encapsulados variou de 11 a 23% na fase gástrica, atingindo liberação de 100% após 3 horas de incubação na fase intestinal, o que era esperado, pois tem melhor absorção no duodeno.

Grânulos de gel de quitosana com diferentes formas de ferro foram produzidos por Duffy *et al.* (2018). Os grânulos de melhor estabilidade foram os de sulfato de ferro (SF), cloreto de ferro (CF), sulfato de ferro amônio dodecahidratado (SFAD) e citrato de ferro amônio (CFA). Ao serem submetidos a DGS em pH de 1,2 todos os grânulos liberaram após 2 horas, 97% de ferro. No entanto em pH 3,0 os grânulos de CFA liberou apenas 15%, enquanto os demais liberam em média 80%. Os autores supuseram que os 85% de ferro ainda retidos dentro dos grânulos CFA podem ser liberados ao longo do trato digestivo, como no intestino inferior, perto do local onde o ferro é absorvido.

Churio e Valenzuela (2018) avaliaram a liberação de eritrócitos bovinos (EB) e sulfato ferroso (SF) microencapsulado com maltodextrina em condições gastrointestinais simuladas. As micropartículas de EB liberaram significativamente menos ferro do que as micropartículas SF em condições gástricas, variando entre 20,9 e 37,4%, e intestinais, entre 83 e 90%. No fim

Tabela 3: Avaliação da bioacessibilidade de minerais microencapsulados quanto ao princípio ativo, liberação gástrica simulada e digestão entérica simulada

| Artigo | Princípio ativo | Produto avaliado | Liberação de ferro ao final da digestão gástrica simulada (%) | Liberação de ferro ao final da digestão entérica simulada (%) | Autor (s)/Ano |
|--|---|---|--|--|---------------------------|
| Preparation and characterization of novel edible matrices based on alginate and whey for oral delivery of iron | Sulfato ferroso (SF) e células sanguíneas bovinas secas (BC) | Matrizes comestíveis de alginato, soro de leite e diferentes proporções de SF e BC | 2,4 a 11,1 | 83 a 100 | Duran <i>et al.</i> 2021 |
| Fibrillar assembly of whey protein isolate and gum arabic as iron carrier for food fortification | Íons férricos (Fe ³⁺) | Complexos de fibrilas | 18 | 80 | Yue <i>et al.</i> 2022 |
| Preparation and characterization of iron-alginate beads with some types of iron used in supplementation and fortification strategies | Fumarato ferroso (FF), quelato bis-glicinato ferroso (FCH) e células sanguíneas secas por pulverização (SDBC) | Esferas de alginato com FF e FCH isoladamente e em mistura de FF + SDBC e FCH + SDBC. | 11 a 23 | 90 a 100 | Churio <i>et al.</i> 2018 |

| | | | | | |
|--|--|---|-------------|--------------|----------------------------|
| Preparation of novel chitosan iron microgel beads for fortification applications | Hidrato de sulfato de ferro, cloreto de ferro, sulfato de ferro amônio dodecahidratado, citrato de ferro amônio, sulfato de ferro amônio hexahidratado e sulfato de ferro heptahidratado | Grânulos de gel de quitosana com sulfato férrico, sulfato férrico de amônio e citrato ferrítico de amônio | 15 a 99 | - | Duffy <i>et al.</i> 2018 |
| Effects of non-digestive polymers used in iron encapsulation on calcium and iron apparent absorption in rats fed by infant formula | Complexos de ferro Fe ²⁺ | Leite em pó infantil contendo ferro encapsulado | - | 36,44 e 44,8 | Moslemi <i>et al.</i> 2018 |
| Development and characterization of maltodextrin microparticles to encapsulate heme and non-heme iron | Eritrócitos bovinos atomizados (EBA) e sulfato ferroso heptahidratado (SFH) | Micropartículas de ferro-maltodextrina heme e não-heme | 20,9 a 37,4 | 83 a 98 | Churio & Valenzuela, 2018 |

| | | | | | |
|--|---|--|-------------|---------------|-------------------------------|
| In vitro bioaccessibility and bioavailability of iron from breads fortified with microencapsulated iron | Sulfato e Lactato ferroso | Pão fortificado | - | 35,99 a 99,31 | Bryszewska <i>et al.</i> 2019 |
| High iron bioaccessibility from co-microencapsulated iron/ascorbic acid using chelating polypeptides ROM brewers' spent grain protein as wall material | Sulfato ferroso heptahidratado e ácido l-ascórbico | Dispersões alimentares | - | 15,5 a 30,7 | Cian <i>et al.</i> 2021 |
| Double fortified (iron and zinc) spray-dried microencapsulated premix for food fortification | Sulfato de ferro heptahidratado e Sulfato de zinco heptahidratado | Microcápsulas de ferro e zinco | 85 a 100 | 100 | Pratap-Singh e Leiva, 2021 |
| Enhanced bioaccessibility and stability of iron through W/O/W double emulsion-based solid lipid nanoparticles and coating with water-soluble chitosan | Sulfato de ferro heptahidratado | Nanopartículas lipídicas solidas a base de ferro | 24,3 a 25,9 | 68,8 a 78,5 | Hong <i>et al.</i> 2022 |
| Ultrasonic degradation of alginate: A matrix for iron encapsulation using gelation | Sulfato de ferro heptahidratado | Grânulos frescos de alginato carregados de ferro | 0 a 11 | 50 a 65 | Wardhani <i>et al.</i> 2021 |

| | | | | | |
|--|---|---|----------|---------------|---|
| Development and characterization of double emulsion to encapsulate iron | Cloreto férrico | Emulsões carregadas de ferro | - | 41,17 a 52,97 | Buyukkestelli e El, 2019 |
| Development and characterization of iron-pectin beads as a novel system for iron delivery to intestinal cells | Sulfato ferroso heptahidratado | Grânulos congelados de pectina carregados de ferro | 40,72 | 99,13 | Ghibaudo <i>et al.</i> 2018 |
| Characterizing the ph-dependent release kinetics of food-grade spray drying encapsulated iron microcapsules for food fortification | Sulfato ferroso heptahidratado | Microcápsulas de quitosana e eudraguard carregadas de ferro | 90 a 100 | - | Pratap Singh <i>et al.</i> 2018 |
| Preparation of degraded alginate as a pH-dependent release matrix for spray-dried iron and its encapsulation performances | Sulfato de ferro heptahidratado | Pós de ferro encapsulado | 15 a 25 | 80 a 90 | Wardhani <i>et al.</i> 2022 |
| Formulations with microencapsulated Fe-peptides improve in vitro bioaccessibility and bioavailability | Complexos de sulfato ferroso hephidratado e peptídeos | Bebidas secas | - | 36,58 a 90,91 | Gaigher, do Nascimento da Silva, <i>et al.</i> 2022 |

| | | | | | |
|---|--|---|---------------|---------------|-------------------------------|
| Double emulsions as delivery systems for iron: Stability kinetics and improved bioaccessibility in infants and adults | Sulfato de ferro heptahidratado | Emulsões carregadas de ferro | 27,22 a 38,56 | 41,45 a 51,47 | Barbosa & Garcia-Rojas, 2022 |
| Effects of novel and conventional thermal treatments on the physicochemical properties of iron-loaded Double emulsions | Sulfato ferroso heptahidratado | Emulsões duplas carregadas de ferro | 3 a 11 | 55,62 a 73,3 | Hosseini <i>et al.</i> 2019 |
| Microencapsulation of biosynthesized zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) using <i>Plumeria</i> leaf extract and kinetic studies in the release of ZnO-NPs from microcapsules | Óxido de zinco | Comprimidos de óxido de zinco | 9 a 10% | - | Halanayake <i>et al.</i> 2021 |
| Encapsulation of magnesium with lentil flour by using double emulsion to produce magnesium enriched cakes | Cloreto de magnésio | Bolo enriquecido com magnésio encapsulado | 59,22 a 63,85 | 74,5 a 85,46 | Kabakci <i>et al.</i> 2021 |
| Comparative evaluation of intestinal absorption and functional value of iron | Sulfato férrico e Pirofosfato de ferro | Suplemento dietético | - | 0,07 a 2,43 | Pastore <i>et al.</i> 2020 |

dietary supplements and drug
with different delivery
systems

Preparation and evaluation of
chitosan biopolymers
encapsulated iron gluconate
using spray drying method

Gluconato de ferro

Microesferas de
quitosana carregadas
de ferro

58,4 a 89

69 a 98

Mulia *et al.* 2019

do período de incubação, essas diferenças desapareceram. Os autores sugerem um duplo revestimento com maltodextrina para melhorar a cinética de liberação do ferro em condições gastrointestinais.

Ácido ascórbico (AA) e ferro (Fe) foram microencapsulado conjuntamente por Cian *et al.* (2021). Ao analisarem a bioacessibilidade do ferro, os autores observaram uma variação entre 15,5 e 30,7% ao final da digestão. Esses achados levaram-nos a concluir que os materiais de parede utilizados no processo de encapsulação mantiveram o ferro em forma solúvel sob condições ambientais do trato gastrointestinal, o que aumentou a bioacessibilidade deste mineral.

Pratap-Singh & Leiva (2021) microencapsularam ferro e zinco conjuntamente e avaliaram bioacessibilidade *in vitro* em condições gástricas (CG) e intestinais (CI). Em CG as microcápsulas liberaram entre 85 e 100% de íons de ferro e zinco após 30 minutos. Em CI todas as formulações liberaram 100% de ferro e zinco após 45 minutos de digestão.

De acordo os autores, no caso de fortificação com ferro e zinco microencapsulado, o ideal é que os micronutrientes sejam liberados logo após se mover para CI, local onde são absorvidos, mantendo-se, portanto, estáveis em condições gástricas. Do contrário, quando liberados em CG, devem permanecer disponíveis para absorção no intestino. Neste estudo, 100% do ferro e do zinco foi liberado ao final da DGS, sendo a alta bioacessibilidade *in vitro* desejável em CI, pois o ferro e o zinco são absorvidos no duodeno e na parte superior do jejuno.

No sentido da liberação de ferro em CI, Hong *et al.* (2022) se aproximam de Pratap-Singh & Leiva (2021), ao afirmarem que o sistema de entrega de ferro ideal é aquele que mostre estabilidade em CG e seja degradado em CI. Eles analisaram a liberação de ferro de nanopartículas lipídicas de ferro-sólido (NLS-Fe) e NLS-Fe revestidos com quitosana solúveis em água (QSA- NLS-Fe). Em CG NLS-Fe liberaram $36,6 \pm 1,6\%$ de ferro, enquanto QSA-NLS-Fe liberaram 24,3-25,9%. Em CI a taxa de liberação de ferro das Fe-SLN foi de 58,6%, para 70,4% das QSA- NLS-Fe. O revestimento com quitosana aumentou significativamente a bioacessibilidade do ferro, protegendo-o em CG e liberando-o em CI.

O perfil de liberação de ferro foi estudado por Wardhani *et al.* (2021) em contas frescas de alginato natural e degradado em soluções de pH 1,2 e 6,8 ao longo de 3 horas. Os dados revelaram que as contas produzidas com alginato natural (AG) liberou menos ferro em ambas as soluções. Já as preparadas com alginato degradado (AD) o ferro foi liberado mais facilmente e mais rapidamente, mostrando que este tem menos capacidade de proteger o ferro encapsulado. Em ambos os tratamentos o ferro foi menos liberado em CG do que em CI, chegando a

aproximadamente 10 e 65% para AD, em CG e CI, respectivamente, sugerindo que a utilização de alginato no processo de encapsulação protege o ferro em CG.

Ghibaud *et al.* (2018) avaliaram a bioacessibilidade de ferro encapsulado em condições gastrointestinais simuladas (CGS) de pH 6,8, 2,5 e 8. Os dados mostraram que uma baixa concentração de ferro, aproximadamente 6% foram liberadas na saliva. A maior liberação de ferro ocorreu em CG, aproximadamente 42%, e em CI, 99,13%. O transporte significativamente maior de esferas de ferro-pectina em comparação as fontes de ferro mais utilizadas abrem várias possibilidades para sua aplicação na indústria alimentícia.

Buyukkestelli e El (2019) avaliaram a bioacessibilidade de emulsões duplas carregadas de ferro simulando as fases digestivas oral (FDO), gástrica (FDG) e entérica (FDE). Os dados revelaram um percentual de 41,2, 46,9 e 53 % de bioacessibilidade de ferro encapsulado, sendo essa diferença em função da proporção das fases dispersas. Resultados parecidos foram relatados por Barbosa & Garcia-Rojas (2022) ao avaliaram a bioacessibilidade de ferro encapsulado simulando o sistema digestivo de bebês e adultos. No entanto, para bebês foi simulado apenas as FDG e FDE, enquanto para adultos foram simuladas as FDO, FDG e FDI.

Na DGS para bebês, foi observada uma liberação de ferro de 27,2 e 41,5 % ao final das FDG e FDI, ao passo que na DGS para adultos, 8,4, 38,6 e 51,5% de ferro foram liberados nas FDO, FDG e FDI. A liberação de ferro na DGS em bebês foi significativamente menor do que em adultos. Os autores atribuíram esse fator a um processo digestivo muito mais leve em crianças e das atividades de pepsina e lipase serem menores. Além disso, o pH da FDG simulada dos bebês foi muito diferente do adulto, o que reduz a eficácia da pepsina, que funciona melhor em valores de pH mais ácidos. Após a DGS, a bioacessibilidade do ferro foi de 39,7% para bebês e 49,5% para adultos.

Hosseini *et al.* (2019) avaliaram o efeito de diferentes tratamentos térmicos na bioacessibilidade de ferro encapsulado. Emulsões duplas carregadas de ferro foram submetidas a tratamento térmico convencional e ôhmico e comparadas ao controle (não tratadas termicamente). Em CG as amostras de controle e as tratadas termicamente apresentaram padrões semelhantes, sendo que a maior liberação de ferro (10,8%) foi para amostras aquecidas utilizando o método ôhmico. Neste estudo, a liberação de ferro em CI foi significativamente maior do que em CG, sendo liberados 73,3, 66,9 e 55,6% de ferro para amostras tratadas pelo método ôhmico, por tratamento convencional e amostras não tratadas, respectivamente.

Halanayake *et al.* (2021) avaliou a liberação de óxido de zinco (sintetizado com extrato vegetal) microencapsulado em CG. Os dados revelaram uma liberação lenta durante o processo, chegando ao final de 2 horas a 9,8% de liberação de zinco. Os autores sustentam que esse valor

é bem próximo do recomendado pela Farmacopeia dos Estados Unidos. Ela diz que todo composto farmacêutico com revestimento entérico não deve liberar mais de 10% de sua carga medicamentosa no período inicial de 2 h, quando exposto a pH 1,2 (HALANAYAKE *et al.*, 2021; L. H. LI *et al.*, 2010). Neste estudo, os autores salientam que a baixa liberação de zinco em CG é indicativa de alta biodisponibilidade em CI.

Quando se trata de fortificação alimentar, é interessante avaliar a bioacessibilidade do mineral encapsulado incorporado a uma matriz alimentar. Nesse sentido algumas pesquisas investigaram a bioacessibilidade de diferentes matrizes alimentares acrescidas de diferentes minerais, tanto forma livre, como encapsulada.

A absorção aparente de ferro encapsulado com polímeros não digestivos, adicionado a leite em pó infantil foi avaliado por Moslemi *et al.* (2018). Três grupos de ratos, incluindo um controle, e mais dois que receberam alimentação contendo ferro encapsulado por 14 dias, foram avaliados no período de 4, 9 e 14 dias. Nas avaliações do 9 e 14º dia a absorção do ferro foi significativamente maior nos grupos alimentados com ferro encapsulado (36,4 e 46,3% para tratamento 1, e 40,7 e 44,8% para tratamento 2, respectivamente), quando comparados ao controle (27,9 e 35,8%). Esses resultados mostram a importância dos polímeros comestíveis no aumento da absorção de ferro em estudos em animais.

A bioacessibilidade de pães fortificados com ferro microencapsulado foi avaliado por Bryszewska *et al.* (2019). Um digestor gastrointestinal dinâmico foi utilizado para simular a digestão. Após 6 horas de digestão a bioacessibilidade dos pães fortificados com ferro microencapsulado variou de 73,7 a 99,3% para pães produzidos por fermentação convencional (FC) e de 36 a 66% para pães produzidos por fermentação de massa azeda (FMA). Esses números foram bem superiores as amostras controles (não fortificada), que foi de 9,8 e 15% para FC e FMA, respectivamente. Com esses achados os autores salientam que o encapsulamento parece ser um método eficaz para fortificar alimentos com ferro.

Outro estudo conduzido por Gaigher, do Nascimento da Silva *et al.* (2022) avaliou bioacessibilidade de bebidas secas de tangerina, morango e chocolate fortificadas com microcápsulas de complexos Fe-peptídeo nas fases oral, gástrica e entérica. Ao final da DS o percentual de ferro microencapsulado bioacessível medido pela solubilidade após digestão, foram de 85,8, 0,9 e 36,6%, e por dializabilidade, 36,8, 30 e 14,3%, para os sabores tangerina, morango e chocolate, respectivamente.

Para os autores, esse valor foi significativamente maior que a bebida controle (ferro livre), cujos valores de bioacessibilidade por solubilidade e dializabilidade foram 10,2 e 12,9%. A produção de microcápsulas de complexos de Fe-peptídeos mostrou-se uma forma eficaz de

aumentar a bioacessibilidade, podendo ser dessa forma uma alternativa para proteger o mineral e mascarar sabores indesejáveis.

Cloreto de magnésio (Mg) foi encapsulado e utilizado para enriquecer bolos por Kabakci *et al.* (2021). A bioacessibilidade dos bolos enriquecidos (BE) com Mg encapsulado e livre foi avaliada em CG e CI. A liberação de Mg em ambos os produtos foi, de acordo os autores, semelhante, sendo o BE com Mg encapsulado 59,2 e 74,5% em CG e CI, respectivamente, e BE com Mg livre, 69,8 e 85,1%. De acordo os autores, esses resultados são provenientes da digestão do material de revestimento nos sucos gástricos e intestinais, não impedindo a liberação de magnésio. No entanto, percebe-se que houve uma redução da liberação de Mg em CG, um indicativo de que o encapsulamento melhorou a estabilidade do Mg nas CG.

A bioacessibilidade de seis diferentes suplementos comerciais a base de ferro para tratamento de anemia de uso geral (UG), pediátrico (UP), obstétricos e ginecológicos (UOB) foi avaliada por Pastore *et al.* (2020). Neste estudo foi avaliados suplementos com Fe microencapsulado, Fe sucrossomial, solução lipossômica, complexo povidone-ferro e complexo de proteínas ferro-succiniladas de ferro. Dentre os suplementos com Fe microencapsulado um era de UG e outro de UOB. Contrariando a maioria dos resultados aqui relatados, a bioacessibilidade de ambos foi muito baixa, sendo 2,4% para o de UG e 0,07% para UOB. No entanto, os autores afirmam, que dentre os suplementos avaliados, as formulações microencapsuladas foram as que apresentaram o melhor desempenho para terapêutico de uso geral, obstétrico e ginecológico.

Com o aumento da bioacessibilidade dos minerais encapsulados, a microencapsulação vai se consolidando como uma ferramenta para prevenir e tratar a deficiência de micronutrientes via fortificação alimentar. A fortificação alimentar é uma alternativa segura, eficaz e de baixo custo, podendo assim, substituir a suplementação oral.

Apesar de ter um maior impacto sobre a saúde, a suplementação oral é mais cara, além disso, as formulações alimentares e farmacológicas podem levar a efeitos colaterais graves (irritação gástrica, náusea, desconforto epigástrico, prisão de ventre, inflamação e disfunção intestinal) em função da absorção limitada de alguns minerais, principalmente o ferro (PASTORE *et al.*, 2020; PIRMAN *et al.*, 2021; SHUBHAM *et al.*, 2020).

Portanto, a fortificação alimentar com micronutrientes encapsulados é uma alternativa relevante para prevenir e tratar a fome zero e seus efeitos sobre a saúde na primeira infância, visto que promove uma conexão com a fisiologia e funcionamento do organismo humano.

4. CONCLUSÕES

Os dados investigados revelaram que a microencapsulação de minerais tem efeitos positivos sobre a bioacessibilidade destes compostos. No geral, a microencapsulação aumenta em 65% a bioacessibilidade de minerais. Além disso, tem efeito na estabilização e aumento da vida útil destes compostos, protegendo-os contra fatores externos e mascarando características sensoriais indesejáveis na matriz alimentar. Os estudos mostraram também, que a tecnologia de microencapsulação pode romper as barreiras que a indústria alimentícia enfrenta para fortificação alimentar. Porém, ainda com todos estes esforços, observa-se que as necessidades alimentares e nutricionais das crianças não estão sendo alcançadas.

Muitos alimentos oferecidos em lugares de alimentação coletiva, como escolas, não atendem a IDR de minerais. Isso é ainda mais alarmante no cenário pós-pandêmico, uma vez que, os efeitos prolongados do COVID-19 e os seus desdobramentos ainda precisam ser avaliados no contexto da deficiência mineral.

É preciso avaliar o quanto o desemprego, a redução de renda, a paralização das escolas, afetaram ainda mais a disponibilidade e o acesso a alimentação diversificada e nutritiva, e, portanto, a ingestão de micronutrientes. Neste sentido, é importante salientar que existe um longo caminho a percorrer para cumprir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), de reduzir os casos de desnutrição infantil em 40 e 50% até 2030.

REFERÊNCIAS

ALV, B.; MMS, S. Feeding practices for children in the first two years. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 2, p. 1705-1714, 2011.

ARAÚJO, D.; CARRILLO, B.; SAMPAIO, B. The long-run economic consequences of iodine. **Journal of Health Economics**. v. 79, 2021.

ARSHADY, R. Review: biodegradable microcapsular drug delivery systems: manufacturing methodology, release control and targeting prospects. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 5, n. 3, 1990.

BARBOSA, B. S. T.; GARCIA-ROJAS, E. E. Double emulsions as delivery systems for iron: Stability kinetics and improved bioaccessibility in infants and adults. **Current Research in Food Science**, v. 5, p. 718-725, 2022.

BENITO, P.; MILLER, D. Iron absorption and bioavailability: an updated review **Nutrition Research**, v. 18, n. 3, p. 581-603, 1998.

BERGER, M. M. et al. ESPEN micronutrient guideline. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 6, p. 1357-1424, 2022.

- BERNAL, R.; RAMÍREZ, S. M. Improving the quality of early childhood care at scale: the effects of “From Zero to Forever.” **World Development**, v. 118, p. 91–105, 2019.
- BLANCO-ROJO, R.; VAQUERO, M. P. Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition: a review. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 51, p. 126-138, 2019.
- BRYSEWSKA, M. A. Comparison study of iron bioaccessibility from dietary supplements and microencapsulated preparations. **Nutrients**, v. 11, n. 2, 2019.
- BRYSEWSKA, M. A. et al. In vitro bioaccessibility and bioavailability of iron from breads fortified with microencapsulated iron. **LWT**, v. 99, p. 431-437, 2019.
- BUYUKKESTELLI, H. I.; EL, S. N. Development and characterization of double emulsion to encapsulate iron. **Journal of Food Engineering**, v. 263, p. 446–453, 2019.
- CELHAY, P.; MARTINEZ, S.; VIDAL, C. Measuring socioeconomic gaps in nutrition and early child development in Bolivia. **International Journal for Equity in Health**, v. 19, n. 1, 2020.
- CHAO, H. C. et al. Serum trace element levels and their correlation with pick yeating behavior, development, and physical activity in early childhood. **Nutrients**, v. 13, n. 7, 2021.
- CHEIKH ISMAIL, L. et al. Nutritional status and adequacy of feeding Practices in Infants and Toddlers 0-23.9 months living in the United Arab Emirates (UAE): findings from the feeding Infants and Toddlers Study (FITS) 2020. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, 2022.
- CHURIO, O.; PIZARRO, F.; VALENZUELA, C. Preparation and characterization of iron-alginate beads with some types of iron used in supplementation and Fortification strategies. **Food Hydrocolloids**, v. 74, p. 1-10, 2018.
- CHURIO, O.; VALENZUELA, C. Development and characterization of maltodextrin microparticles to encapsulate heme and non-heme iron. **LWT**, v. 96, p. 568–575, 2018.
- CIAN, R. E. et al. High iron bioaccessibility from co-microencapsulated iron/ascorbic acid using chelating polypeptides from brewers’ spent grain protein as wall material. **LWT**, v. 139, 2021.
- DAS, R. et al. Evaluating association of vaccine response to low serum zinc and vitamin D levels in children of a birth cohort study in Dhaka. **Vaccine**, v. 39, n. 1, p. 59-67, 2021.
- DAS, S. et al. Associations of enteric protein loss, vaccine response, micronutrient deficiency, and maternal depressive symptoms with deviance in childhood linear growth: results from a multi country birth cohort study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 6, p. 1732–1740, 2022.
- DE OLIVEIRA, W. Q. et al. Complex coacervates of cashew gum and gelatin as carriers of green coffee oil: the effect of microcapsule application on their rheological and sensorial quality of a fruit juice. **Food Research International**, v. 131, 2019, 2020.
- DIMOVA-GABROVSKA, M. I.; DIMITROVA, D. G. Study of the dietary minerals intake of children with early childhood caries. **Archives of the Balkan Medical Union**, v. 54, n. 3, p. 540–548, 2019.

- DUFFY, C.; O'SULLIVAN, M.; JACQUIER, J. C. Preparation of novel chitosan iron microgel beads for Fortification applications. **Food Hydrocolloids**, v. 84, p. 608-615, 2018.
- DURÁN, E. et al. Preparation and characterization of novel edible matrices based whey for oral delivery of iron. **Food Hydrocolloids**, v. 98, 2020.
- FAO, F. AND A. O. OF THE U. N.-. **Legal guide on school food and nutrition - legislating for a healthy school food environment**. 2020. (Nota técnica).
- FAO, F. AND A. O. OF THE U. N.-. **The state of food security and nutrition in the world 2021**. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO, 2021.
- FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **The state of food security and nutrition in the world 2022**. FAO, 2022.
- FILIPONI, M. P. et al. Microencapsulation performance of Fe-peptide complexes and stability monitoring. **Food Research International**, v. 125, 2019.
- GAIGHER, B. et al. Formulations with microencapsulated Fe – peptides improve in vitro bioaccessibility and bioavailability. **Current Research in Food Science**, v. 5, p. 687–697, 2022.
- GHIBAUDO, F. et al. Development and characterization of iron-pectinbeads as a novel system for iron delivery to intestinal cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 170, p. 538–543, 2018.
- GITHANGA, D. et al. A consensus on mal nutrition in Africa: a report from the micronutrient deficiency awareness forum (Nairobi 2017). **African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development**, v. 19, n. 2, p. 14277–14290, 2019.
- HALANAYAKE, K. D.; KALUTHARAGE, N. K.; HEWAGE, J. W. Microencapsulation of biosynthesized zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) using Plumeria leaf extract and kinetic studies in the release of ZnO-NPs from microcapsules. **SN Applied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2021.
- HEMALATHA, S.; PLATEL, K.; SRINIVASAN, K. Zinc and iron contents and their bioaccessibility in cereals and pulses consumed in India. **Food Chemistry**, v. 102, n. 4, p. 1328–1336, 2007.
- HOLMLUND-SUILA, E. M.; HAUTA-ALUS, H. H.; ENLUND-CERULLO, M. Iron status in early childhood is modified by diet, sex and growth :Secondary analysis of a randomized controlled vitamin D trial. **Clinical Nutrition**, v. 41, 2022.
- HONG, S. J. et al. Enhanced bioaccessibility and stability of iron through W/O/W double emulsion-based solid lipid nanoparticles and coating with water-soluble chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 209, p. 895–903, 2022.
- HOSSEINI, S. M. H. et al. Effects of novel and conventional thermal treatments on the physicochemical properties of iron-loaded double emulsions. **Food Chemistry**, v. 270, p. 70–77, 2019.

- HOUGHTON, L. A. et al. Micronutrient status differs among Maasai and Kamba pre schoolers participating in a supplementary feeding programme in Kenya. **Maternal and Child Nutrition**, v. 15, n. 3, 2019.
- HURRELL, R.; EGLI, I. Iron bioavailability and dietary reference values. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1461-1467, 2010.
- JEYAKUMARI A; ZYNUDHEEN AA; PARVATHY U. Microencapsulation of bioactive food ingredients and controlled release - A review. **MOJ Food Processing & Technology**, v. 2, n. 6, 2016.
- KABAKCI, C. et al. Encapsulation of magnesium with lentil flour by using double emulsion to produce magnesium enriched cakes. **Food and Bioprocess Technology**, p. 1773–1790, 2021.
- KAUL, S. et al. Characterization and optimization of spray dried iron and zinc nanoencapsules based on potato starch and maltodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 282, 2022.
- KHOUZAM, R. B.; POHL, P.; LOBINSKI, R. Bioaccessibility of essential elements from White cheese, bread, fruit and vegetables. **Talanta**, v. 86, n. 1, p. 425-428, 2011.
- KOOHENJANI, D. K.; LASHKARI, H. Effects of double emulsion encapsulated iron on the properties of fortified cream. **LWT**, v. 161, 2022.
- KRÄMER, M.; KUMAR, S.; VOLLMER, S. Anemia, diet, and cognitive development: Impact of health information on diet quality and child nutrition in rural India. **Journal of Economic Behavior and Organization**, v. 190, p. 495–523, 2021.
- LAI, F. P.; YANG, Y. J. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and Young children with iron deficiency anemia. **Pediatrics and Neonatology**, v. 59, n. 1, p. 48–52, 2018.
- LEONARD, D. et al. Early childhood anaemia more than doubles the risk of developmental vulnerability at school-age among Aboriginal and Torres Strait Islander children of remote Far North Queensland: Findings of a retrospective cohort study. **Nutrition and Dietetics**, v. 77, n. 3, p. 298-309, 2020.
- LEONARD, D. et al. The iron content of healthy diets for one day for breastfed babies and young children. **Nutrition and Dietetics**, v. 78, n. 4, p. 415–423, 2021.
- LEROUX, I. N. et al. Brazilian pre school children attending day care centers show an inadequate micronutrient intake through 24-h duplicate diet. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 54, p. 175-182, 2019.
- LI, L. et al. Anemia and student's educational performance in rural Central China: Prevalence, correlates and impacts. **China Economic Review**, v. 51, n. 620, p. 283–293, 2018.
- LI, L. H. et al. Synthesis and characterization of chitosan/ZnO nanoparticle composite membranes. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 8, p. 994-998, 2010.

- MCLAREN, S. et al. Integration of environment and nutrition in life cycle assessment of food Items: opportunities and challenges. **Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome**, 2021.
- MONGWAKETSE, T. et al. Minerals, antinutrients content and the bioaccessibility of iron and zinc in cooked, spontaneously fermented-dried, and blanched-dried dark Green leafy vegetables commonly consumed in Sub-Saharan Africa. **Food Science and Technology (Brazil)**, v. 42, 2022.
- MOSLEMI, M. et al. Effects of non-digestive polymers used in iron encapsulations calcium and iron apparent absorption in rats fed by infant formula. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 50, n. July, p. 393–398, 2018.
- MUDD, A. T. et al. Dietary iron repletion follow in early-life dietary iron deficiency does not correct regional volumetric or diffusion tensor changes in the developing pig brain. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 2018.
- MULIA, K. et al. Preparation and evaluation of chitosan biopolymers encapsulated iron gluconate using spray drying method. **AIP Conference Proceedings**, v. 2092, 2019.
- NTENDA, P. A. M. Association of low birth weight with under nutrition in preschool-aged children in Malawi. **Nutrition Journal**, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2019.
- PALLONE, L. V. et al. Effects of intrauterine latent iron deficiency on auditory neural maturation in full-term newborns. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 2, p. 202–209, 2020.
- PASTORE, P. et al. Comparative evaluation of intestinal absorption and functional value of iron dietary supplements and drug with different delivery systems. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 24, p. 1-16, 2020.
- PIRMAN, T. et al. Supplementation with iron syrup corrects iron status in a mouse model of diet-induced iron deficiency. **Biology**, v. 10, n. 5, 2021.
- POLEKKAD, A. et al. Microencapsulation of zinc by spray-drying: characterisation and fortification. **Powder Technology**, v. 381, p. 1-16, 2021.
- PRALHADRAO, J. V. et al. Standardization of model for the production of spray dried whey protein-zinc complex and its acceptability in milk. **LWT**, v. 137, 2021.
- PRATAP SINGH, A.; SIDDIQUI, J.; DIOSADY, L. L. Characterizing the pH-dependent release kinetics of food-grade spray drying encapsulated iron microcapsules for food fortification. **Food and Bioprocess Technology**, v. 11, n. 2, p. 435-446, 2018.
- PRATAP-SINGH, A.; LEIVA, A. Double fortified (iron and zinc) spray-dried microencapsulated premix for food fortification. **LWT**, v. 151, 2021.
- PURI, K. et al. Iron deficiency is associated with adverse outcomes in pediatric heart failure. **The Journal of Pediatrics**, v. 216, p. 58- 66, 2019.
- PURI, K. et al. Iron Deficiency Is Associated with Adverse Outcomes in Pediatric Heart Failure. **The Journal of Pediatrics**, v. 216, p. 58-66, 2020.

- REDDY, A. R. D.; MUKHERJEE, A.; BABU, A. V. N. Taste masked and rapidly disintegrating ultra thin iron orodispersible film and a process thereof. **International Application Published under the Patent Cooperation Treaty (PCP)**, 2021.
- REMONJA, C. R. et al. Dietary diversity of 6- to 59-month-old children in rural areas of Moramanga and Morondava districts, Madagascar. **Plos One**, v. 13, n. 7, p. 1-14, 2018.
- REVUELTA, R. et al. Micronutrient status in influences clinical outcomes of paediatric cancer patients during treatment: a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 2923-2935, 2021.
- RYCKMAN, T. et al. A subnational affordability assessment of nutritious foods for complementary feeding in Kenya. **Maternal & Child Nutrition**, e.13373 p. 1–17, 2022.
- SHUBHAM, K. et al. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. **Trends in Food Science and Technology**, v. 99, p. 58-75, 2020.
- SKALNY, A. V. et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 58, p. 126445, 2020.
- SULIBURSKA, J.; KREJPCIO, Z. Evaluation of the content and bioaccessibility of iron, zinc, calcium and magnesium from groats, rice, leguminous grains and nuts. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 3, p. 589–594, 2014.
- SUN, J. et al. Prevalence and changes of anemia among Young children and women in 47 low- and middle-income countries, 2000-2018. **E Clinical Medicine**, v. 41, 2021.
- TAEUBERT, M. J. et al. Maternal iron status in early pregnancy and DNA methylation in offspring: a genome-wide meta-analysis. **Clinical Epigenetics**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2022.
- THAM, A. et al. Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 1, p. 146–152, 2020.
- UNICEF, U. N. C. F. UNICEF'S programme guidance for early childhood development UNICEF Programme Division 2017. © **United Nations Children's Fund (UNICEF)**, 2017.
- VALLINOTO, P.; MOREIRA, E. G.; MAIHARA, V. A. Estimation of daily dietary intake of essential minerals and trace elements in commercial complementary foods marketed in Brazil. **Food Chemistry Advances**, v. 1, p. 100039, 2022.
- VANISKI, R.; ALESSANDRA DRUNKLER, D. Técnicas e materiais empregados na microencapsulação de probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 8, n. 1, p. 156-184, 2017.
- VERDUCI, E. et al. Childhood dietary intake in Italy: the epidemiological “MY FOOD DIARY” survey. **Nutrients**, v. 11, n. 5, 2019.
- VIEIRA DE OLIVEIRA, E. C. et al. School food in child daycare centers: Poor in macro and micronutrients. **Clinical Nutrition Open Science**, v. 43, p. 28-41, 2022.
- WANG, L. et al. Are infant/toddler developmental delays a problem across rural China? **Journal of Comparative Economics**, v. 47, n. 2, p. 458-469, 2019.

WANG, Q.; ZHANG, S. Gender inequality in nutrition intake: evidence from a large assistance program. **Economics and Human Biology**, v. 45, n. 740, 2022.

WARDHANI, D. H. et al. Ultrasonic degradation of alginate: A matrix for iron encapsulation using gelation. **Food Bioscience**, v. 41, 2021.

WARDHANI, D. H. et al. Iron encapsulation by deacetylated glucomannan as na excipient using the gelation method: characteristics and controlled release. **Food Technology and Biotechnology**, v. 60, n. 1, p. 41–51, 2022.

YEMEN, G. OF. The national children and youth strategy of the republic of yemen. **A National Agenda for Yemeni Children and Young People**, p. 14–17, 2006.

YEN, S.; YING, W.; AWANG, H. Body weight status and dietary intake of Malaysian children with autism spectrum disorder. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 84, 2021.

YUE, J. et al. Fibrillar assembly of whey protein isolate and gumArabic as iron carrier for food fortification. **Food Hydrocolloids**, v. 128, 2022.

2 ARTIGO DE REVISÃO II

Fortificação alimentar: o uso de ferro microencapsulado em produtos alimentícios

RESUMO

O ferro é o mineral mais abundante e essencial no organismo humano, participando de vários processos metabólicos importantes. Apesar de abundante, é também o que apresenta maior deficiência, afetando cerca de um quarto da população total, sendo que a primeira infância, mulheres (especialmente gestantes) e idosos são os extratos populacionais em que a proporção desta deficiência é relativamente grande. Nesse sentido, ações que visam melhorar a ingestão e biodisponibilidade de ferro são foco de pesquisas e políticas públicas integradas das áreas de alimentação, nutrição e saúde. Dentre inúmeras ações, a fortificação alimentar está em ascensão, em função da sua versatilidade, praticidade, sustentabilidade, economicidade e eficacidade para tratar deficiências dietéticas, bioquímicas, funcionais e/ou clínicas. No entanto, as muitas interações do ferro com outros componentes do processo de fortificação e o comprometimento da bioacessibilidade, assim como da biodisponibilidade, pela digestão de matrizes alimentares estruturadas se tornam alguns dos desafios técnicos enfrentados pela indústria de alimentos. Esses gargalos podem ser mitigados e/ou eliminados pela microencapsulação do ferro. Diante deste contexto, esta revisão sistemática tem por objetivo discorrer sobre o uso do ferro microencapsulado na fortificação de alimentos. Além disso, este trabalho propôs realizar um levantamento de depósito de patentes sobre o processo de microencapsulação de ferro e/ou alimentos fortificados com ferro microencapsulado. Durante os meses de agosto de 2022 a janeiro de 2023 foram realizadas pesquisas por artigos nos bancos de dados Scopus e Web of Science; e em março de 2023, busca por patentes no Espacenet, um servidor europeu de publicações. Vinte e sete artigos e trinta e cinco patentes foram incluídos na revisão. Diversas formas de ferro foram utilizadas no processo de fortificação alimentar, sendo que os mais utilizados foram sulfato e fumarato ferroso, sendo que a fórmula infantil, o sal e o mingau foram as principais matrizes alimentares utilizadas. Com relação a patentes, a China merece destaque, sendo que 48,6% dos depósitos encontrados foram chineses. Também estão na lista Estados Unidos, Rússia, Austrália e Europa. Outros países também depositaram suas patentes, incluindo o Brasil, porém, o fizeram a nível mundial, pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual através do Tratado de Cooperação sobre Patentes. Dentre as patentes encontradas, 40% são referentes a produção de microcápsulas e 60% a composições alimentares. Por mais que a fortificação alimentar com ferro microencapsulado seja uma alternativa atraente para prevenir e/ou reduzir a deficiência deste mineral e seus desdobramentos sobre a saúde, é necessário ter um olhar mais sensível para esta estratégia, de forma a evitar o excesso deste composto, que também podem afetar a saúde e o bem-estar do organismo humano, em função da toxicidade quando consumido em concentrações elevadas.

Palavras-chave: análise bibliométrica; análise sensorial; oxidação; sal; fórmula infantil; patente.

2 REVIEW ARTICLE II

Food fortification: the use of microencapsulated iron in food products

ABSTRACT

Iron is the most abundant and essential mineral in the human body, participating in various crucial metabolic processes. Despite its abundance, it is also the mineral most deficient, affecting approximately a quarter of the total population, with early childhood, women (especially during pregnancy), and the elderly being population segments where this deficiency is relatively significant. In this context, actions aimed at improving iron intake and bioavailability are the focus of research and integrated public policies in the fields of nutrition, food, and health. Among numerous actions, food fortification is on the rise due to its versatility, convenience, sustainability, cost-effectiveness, and efficacy in treating dietary, biochemical, functional, and/or clinical deficiencies. However, the many interactions of iron with other components of the fortification process and the compromised bioaccessibility, as well as the bioavailability, due to digestion of structured food matrices, pose technical challenges for the food industry. These challenges can be mitigated and/or eliminated through the microencapsulation of iron. In light of this context, this systematic review aims to elaborate on the use of microencapsulated iron in food fortification. Furthermore, this work proposed to conduct a survey of patent deposits related to the microencapsulation process of iron and/or foods fortified with microencapsulated iron. Searches for articles in the Scopus and Web of Science databases were conducted from August 2022 to January 2023, and in March 2023, patent searches were performed on Espacenet, a European publication server. Twenty-seven articles and thirty-five patents were included in the review. Various forms of iron were utilized in the food fortification process, with the most commonly used being ferrous sulfate and ferrous fumarate, and infant formula, salt, and porridge being the main food matrices employed. Concerning patents, China stands out, with 48.6% of the deposits found being Chinese. The United States, Russia, Australia, and Europe are also on the list. Other countries have also deposited their patents, including Brazil, albeit on a global scale through the World Intellectual Property Organization via the Patent Cooperation Treaty. Among the patents found, 40% pertain to microcapsule production, and 60% to food compositions. Despite microencapsulated iron fortification being an attractive alternative to prevent and/or reduce the deficiency of this mineral and its impact on health, a more sensitive approach is necessary to avoid excessive consumption of this compound, which can also affect human health and well-being due to toxicity when consumed in high concentrations.

Keywords: bibliometric analysis; sensory analysis; oxidation; Salt; infant formula; patent.

1. INTRODUÇÃO

O ferro é o mineral mais abundante no organismo humano (50 mg/kg). É um micronutriente essencial para processos metabólicos vitais. Ele participa do transporte de oxigênio, síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), síntese de hormônios esteroides, síntese de sais biliares, cofator de reações enzimáticas essenciais na neurotransmissão, processos de desintoxicação no fígado tendo papel destaque também no sistema imunológico (BRYZIEWSKA, 2019; KOOHENJANI & LASHKARI, 2022; RAVICHANDRA *et al.*, 2021). Do mesmo modo, o ferro é um componente essencial da hemoglobina, da mioglobina, da ferritina e de outras metaloenzimas, que são necessárias para a função celular normal (BRYZIEWSKA, 2019; TANDARA & SALAMUNIC, 2012).

Contraditoriamente ao ser abundante, o ferro é a deficiência micronutricional mais comum, afetando quase 24% da população mundial (RAVICHANDRA *et al.*, 2021). As principais causas para a elevada deficiência deste mineral decorrem da ingestão inadequada de matrizes alimentares ricas em ferro, biodisponibilidade comprometida, aumento das perdas de ferro, ou uma combinação destes fatores (BRYZIEWSKA, 2019; NAKTINIENĖ *et al.*, 2021; SHUBHAM *et al.*, 2020; ZIMMERMANN & HURRELL, 2007). Esta deficiência afeta crianças e adultos (JIN *et al.*, 2015; MOSLEMI *et al.*, 2018; ÖZDEMIR, 2015), tendo efeitos notórios na saúde, podendo afetar o coração, fígado e o sistema nervoso central (LIGARDA-SAMANEZ *et al.*, 2022). Em crianças acometidas com esta deficiência (na forma crônica), o desenvolvimento neurológico e comportamento podem ser comprometidos de forma irreversível (MOSLEMI *et al.*, 2018).

A quantidade de ferro no leite humano como matriz alimentar é relativamente pequena (0,26 - 0,73 µm/ml) (FRANSSON & LONNERDAL, 1980; MOSLEMI *et al.*, 2018). Durante os primeiros 6 meses de vida, os glóbulos vermelhos fetais fornecem a quantidade de ferro para atender a ingestão diária recomendada (IDR) para bebês. Após esse período, o armazenamento de ferro é extinto, não sendo mais capaz de atender as necessidades desse micronutriente, fazendo-se necessário portanto, o uso de suplementação (LIYANAGE & ZLOTKIN, 2002; REMONJA *et al.*, 2018; WALTER *et al.*, 1998).

A principal decorrência negativa da falta de ferro é a anemia, mas algumas alterações funcionais podem ocorrer em pessoas não anêmicas. Além disso, problemas econômicos que afetam o desenvolvimento dos países, são fatores determinantes para a falta de ferro e a incidência de anemia (HANDAYANI *et al.*, 2023). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) estimam que o custo com a anemia ferropriva são elevados, em função da perda

de produtividade física, que atinge 0,81% do produto interno bruto em países de baixa e média renda (GAIGHER, LACERDA *et al.*, 2022).

E nesse cenário, a problemática decorre não só de deficiências de ferro, mas também de outros nutrientes que afetam a população, especialmente em se tratando de crianças, gestantes e idosos. Diante disso, existe uma preocupação crescente em melhorar a qualidade nutricional dos alimentos e, ao mesmo tempo, proporcionar algum benefício para a saúde humana (LINDSAY *et al.*, 2019; ROJAS *et al.*, 2019), tendo a fortificação alimentar como uma das principais alternativa em ascensão perante estas questões.

De acordo os protocolos padrão das agências reguladoras, para ser considerado alimento fortificado é necessário que 100 mL ou 100 g do produto, pronto para consumo, forneçam no mínimo 15% da Ingestão Diária de Referência (IDR), no caso de líquidos, e 30% da IDR, no caso de sólidos (ANVISA, 1998; FONSECA MARQUES *et al.*, 2012).

De um lado, a fortificação, além de versátil (uso em diversos alimentos), é uma estratégia prática, econômica, sustentável e eficaz alongo prazo para prevenir e/ou tratar deficiências nutricionais (dietéticas, bioquímicas, funcionais e/ou clínicas) de uma população ou grupo específico (BALDELLI *et al.*, 2021; DUFFY *et al.*, 2018; ROJAS *et al.*, 2019; SHUBHAM *et al.*, 2020). Por outro lado, quando se trata de ferro, as muitas interações desse mineral com outros componentes do processo e o comprometimento da bioacessibilidade e biodisponibilidade pela digestão de matrizes alimentares estruturadas são alguns desafios técnicos enfrentados pela indústria de alimentos no processo de fortificação (GAIGHER, LACERDA, *et al.*, 2022; ROJAS *et al.*, 2019).

Portanto, para mitigar e/ou eliminar esses gargalos a microencapsulação com biopolímeros tem sido utilizada para transportar ferro para o intestino delgado, protegendo-o das reações de oxidação, com inibidores e com competidores (KRISANTI *et al.*, 2019). Diante disso, esta revisão sistemática teve por objetivo discorrer sobre o uso do ferro microencapsulado na fortificação de alimentos.

2. METODOLOGIA

2.1 Estratégia de pesquisa

Este estudo constitui um estado da arte, tipo Revisão Sistemática, o qual ocorreu entre o mês de agosto de 2022 e o mês de janeiro de 2023. A pesquisa foi realizada em dois bancos de dados (Scopus e Web of Science). A busca foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: “food fortification”, “microencapsulated iron”, “use of microencapsulated iron”, “food

industry”, de forma isolada e/ou conjunta, utilizando os descritores booleanos “AND” e “OR”. Além destas fontes, a busca ocorreu em outras plataformas. Para informações complementares, foi realizado em março de 2023, no Espacenet, servidor europeu de publicações, uma busca por patentes de íons de ferro microencapsulados e/ou alimentos que contenham ou possam ser adicionados íons ferrosos microencapsulados, utilizando as palavras-chave “microencapsulated iron” and “foods” e o descritor booleano “and”.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos completos de acesso aberto, publicados nos últimos 5 anos e escritos em inglês. E como critérios de exclusão, artigos de revisão; artigos que analisaram fortificação com vitaminas e minerais, exceto ferro; artigos duplicados; artigos que analisaram suplementação e/ou biofortificação e artigos disponibilizados apenas em outras bases de dados. Com relação a patentes foram selecionadas aquelas com data de publicação entre fevereiro de 2020 e março de 2023 que estivessem relacionado ao processo de microencapsulação de íons ferrosos e/ou composições alimentares em que formas ferrosas microencapsuladas possam ser adicionadas.

2.3. Extração dos dados

As palavras-chaves utilizadas remeterem a 59 artigos totais, dentre os quais, foi realizada uma leitura minuciosa dos títulos e resumos para verificar informações sobre o uso de ferro microencapsulado na fortificação de alimentos. Logo após, empreendeu-se uma leitura detalhada dos artigos que mais abordaram a temática investigada, bem como de alguns autores referenciados por eles, para identificação do foco de sentido de cada texto e posterior agrupamento de itens que sintetizassem as produções, visando responder a seguinte pergunta: Como a tecnologia de microencapsulação de ferro tem sido utilizada para fortificar alimentos?

2.4 Tratamentos dos dados

Os dados foram organizados em tabelas utilizando o software Excel versão 2208 Build 16.0.15601.20148. Em seguida, alguns deles foram utilizados para confecção de Diagramas de Sankey, utilizando o Online Sankey Diagram Maker. Com o objetivo de identificar as contribuições científicas mais relevantes sobre a temática analisada, bem com os principais

autores e instituições e os periódicos mais utilizados para divulgação das pesquisas, foi realizado o estudo de algumas variáveis bibliométricas através do software VOSviewer 1.6.18.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Processo de revisão sistemática

A Figura 4 mostra o número de artigos encontrados e selecionados. Inicialmente, com base na leitura dos títulos, dezenove artigos foram eliminados por duplicidade ou por investigarem compostos que não eram foco desta revisão.

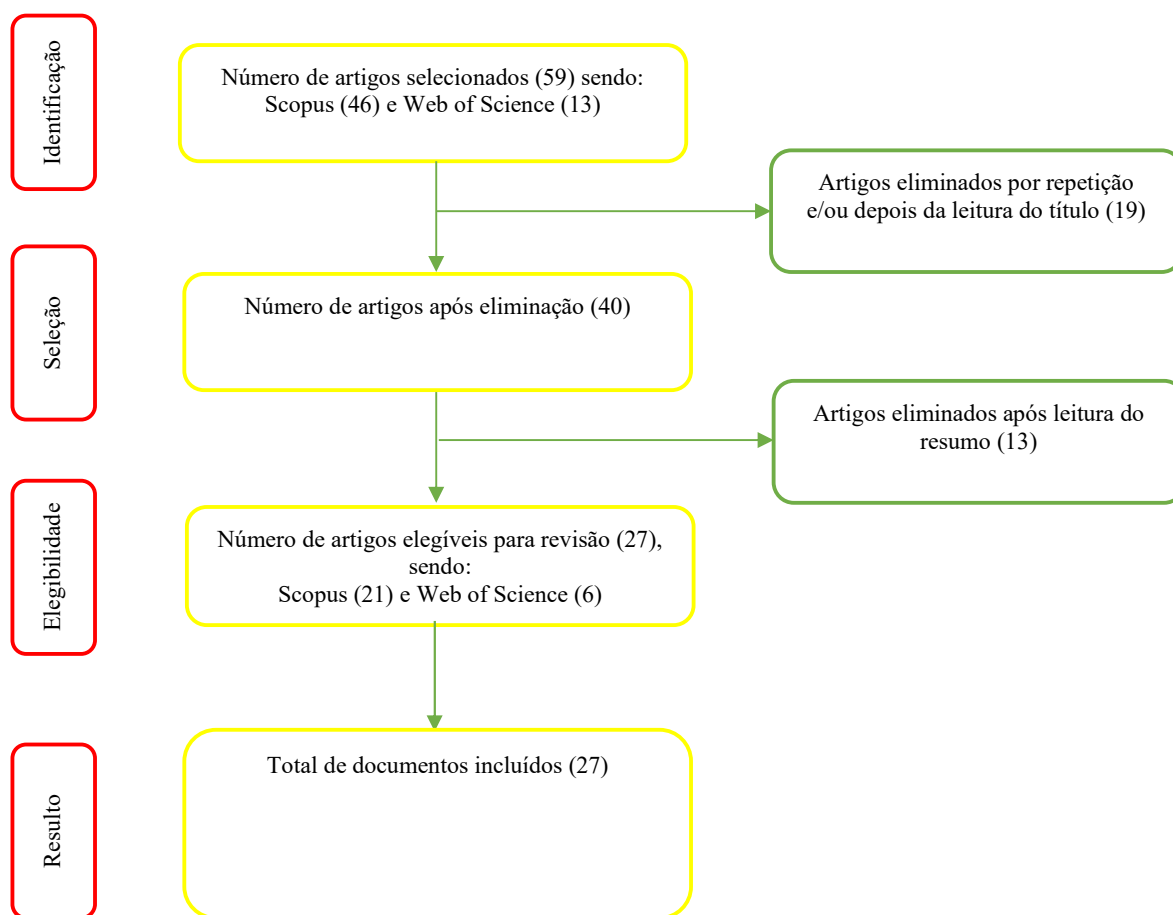


Figura 4: Fluxograma de identificação e seleção de artigos nas bases de dados Scopus e Web of Science, a partir da leitura de títulos e resumos.

3.2 Características dos estudos incluídos nesta revisão

Os documentos selecionados para esta revisão foram artigos de pesquisa que avaliaram parâmetros físico-químicos, reológicos, sensoriais; avaliação de bioacessibilidade e biodisponibilidade de alimentos que foram fortificados com microcápsulas de diferentes formas de ferro; estudos de coorte randomizados, que avaliaram o efeito da fortificação de alimentos

em alguns parâmetros antropométricos e bioquímicos, e o desenvolvimento cognitivo de crianças e; ainda, estudos pilotos de fortificação alimentar em larga escala.

Quando submetidos a análise bibliométrica, os artigos apresentaram co-ocorrência (no mínimo 5 vezes) de palavras-chave, como mostra a Figura 5, sendo que as cinco que mais aparecem em ordem decrescente foram: iron, microencapsulation, article, humans e controlled study. É possível verificar pela figura, que existem 3 grupos de palavras-chave que se interrelacionam, e quanto maiores os círculos e mais densas as linhas, maior é a ocorrência e a interação das palavras.

Os principais periódicos de publicação dos artigos selecionados em número de documentos publicados e de citações foram em ordem decrescente, as revistas Food Science and Technology (LWT), a Maternal and Child Nutrition e a Journal of Food Science and Technology. Os principais países produtores dessas pesquisas, foram, em ordem crescente: Brasil, com 7 artigos publicados e 39 citações; Estados Unidos com 7 artigos publicados e o Canadá, com o mesmo número de publicações, porém, liderando no número de citações (81).

A pesquisa revelou os principais autores, com no mínimo três publicações cada. Em primeiro lugar, lideram esse quesito, Diosady L.L com 5 artigos publicados e 69 citações, seguido por Krishnaswamy K. com 3 publicações e 35 citações e em terceiro lugar destaca os trabalhos publicados por Modupe O., com 3 publicações e 19 citações. Neste sentido, a Figura 6 mostra os principais autores em relação ao número de citações por artigo (mínimo de 5) e as principais organizações em número de citações (mínimo de 10 por organização).

É possível inferir pela Figura 6, que não existe uma interrelação entre os autores que desenvolveram pesquisas com ferro microencapsulado em alimentos e as organizações, ao passo que estas organizações se relacionam entre si.

Os três autores mais citados em ordem decrescente, conforme a Figura 6 foram: Pratat Singh A. (33 citações); Rakotonirainy N. H (26 citações); Bryszewska M. A (24 citações). Ao que tange as organizações, as principais que obtiveram documentos publicados e citados, foram: Departament of Agri-food Industry, Food and Nutrition, do Luiz de Queiroz College of Agriculture e da University of São Paulo, in Brazil; Ainia Technological Centrec/Benjamin Franklin, na Espanha; Departament of Agri-food Science and Technologies da University de Bologna, in Italy; Faculty of and Food Sciences, da Lodz University Biotechnology of Technology, in Poland; and Food and Nutrition Research Center (NAPAN), da Universidade de São Paulo, no Brasil.

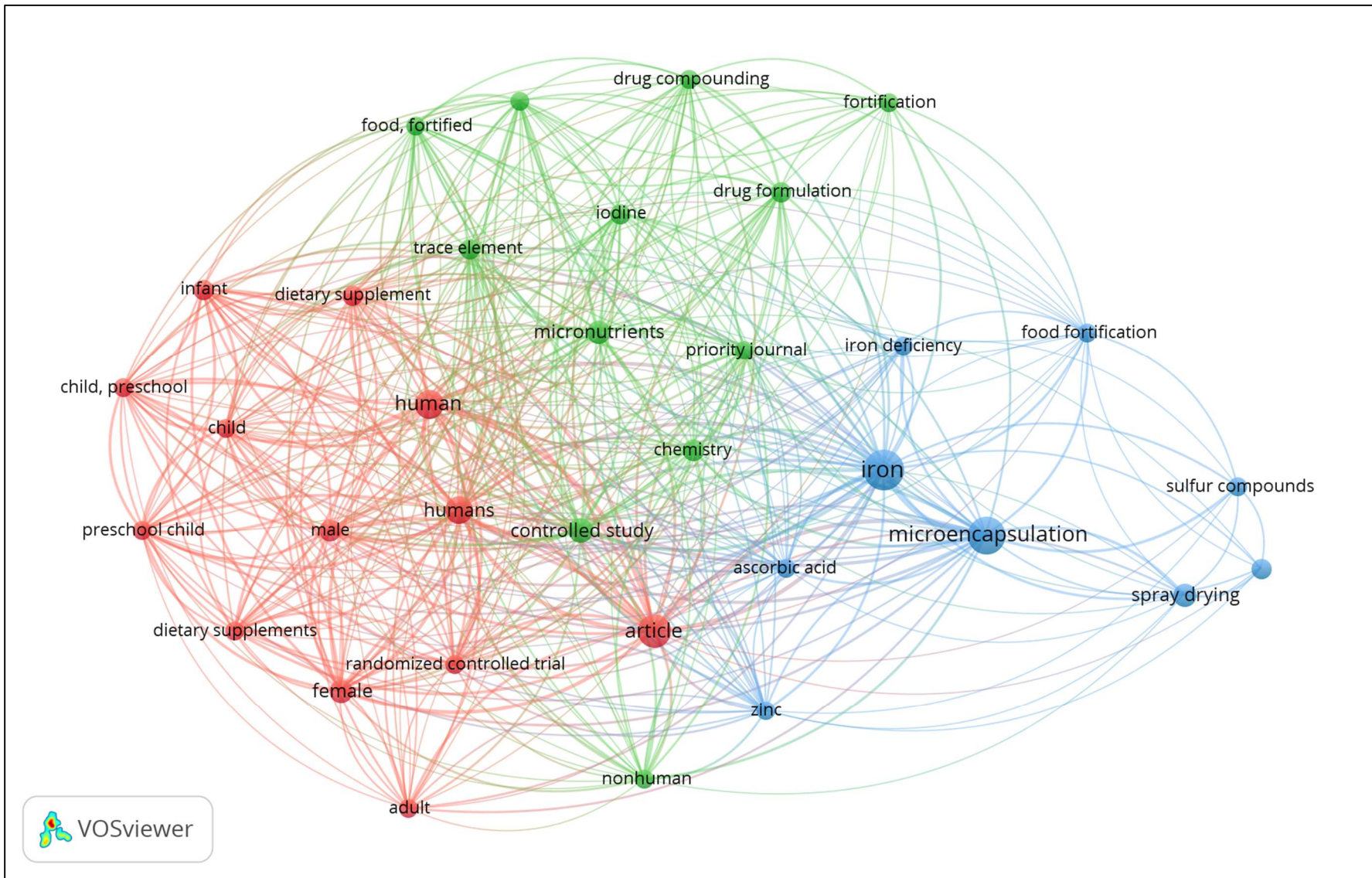


Figura 5: Análise bibliométrica de co-ocorrência de palavras chaves em artigos sobre o uso de ferro microencapsulado em matrizes alimentares, publicados entre 2018 e 2023 na base de dados Scopus

3.3 Microencapsulação de ferro para fortificação alimentar

Nos últimos anos a microencapsulação vem sendo utilizada por diversas formas: nas áreas agrícola, alimentícia, biotecnológica, farmacológica, química, têxtil; na proteção e veiculação de microrganismos (especialmente probióticos) e enzimas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; FILIPONI *et al.*, 2019). Na indústria alimentícia, a tecnologia de encapsulamento vem sendo amplamente aplicada com objetivo de superar os desafios impostos pela crescente demanda de alimentos funcionais, podendo ser utilizada para diferentes compostos, tais como: acidulantes, aromatizantes, adoçantes, corantes, probióticos, minerais, vitaminas, dentre outros (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; FILIPONI *et al.*, 2019). Neste sentido, a microencapsulação de minerais e vitaminas pode ser utilizada para fortificação de alimentos.

Dentre os minerais encapsulados o ferro é o mais utilizado, em função da sua importância para a saúde humana e por apresentar uma elevada deficiência, o que resulta em diferentes desfechos negativos. Diversas formas de ferro foram utilizadas no processo de fortificação alimentar, como mostram a Figura 7, sendo que as mais utilizadas foram sulfato e fumarato ferroso. Essas formas são consideradas por Churio e Valenzuela (2018), Durán *et al.* (2020) e Gaigheret *et al.* (2022) como as de maior biodisponibilidade. Logo, existem uma variedade de alimentos que podem ser fortificados com ferro encapsulado, dentre eles cereais, laticínios, condimentos e outros alimentos.

Os achados desta revisão sistemática revelaram que a fórmula infantil, o sal e o mingau foram os principais alimentos fortificados. A fórmula infantil aparece como o alimento mais utilizado para transportar ferro, no entanto, isso se dá pelo fato de um único estudo trabalhar com várias formas de ferro em uma mesma matriz. Mas, em se tratando de número de pesquisas, o sal aparece com maior frequência. O sal, de acordo com Diosady (2019) é uma matriz alimentar ideal para fortificação, pois é processado industrialmente e consumido universalmente, independente de *status* financeiro.

Como pode-se observar na Tabela 4, diferentes abordagens têm sido utilizadas para incorporar ferro microencapsulado em diferentes matrizes alimentares. Duffy, O'Sullivan e Jacquier (2018) fortificaram fórmula infantil com diferentes sais de ferro encapsulados. Os autores avaliaram o efeito das microesferas na oxidação lipídica (medida pela concentração de substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico (SRAT)). Os valores de SRAT foram significativamente menores nas fórmulas fortificadas com ferro encapsulado quando comparadas com amostras fortificadas com ferro livre. Esse achado é indicativo de que a microencapsulação diminuiu significativamente a oxidação lipídica.

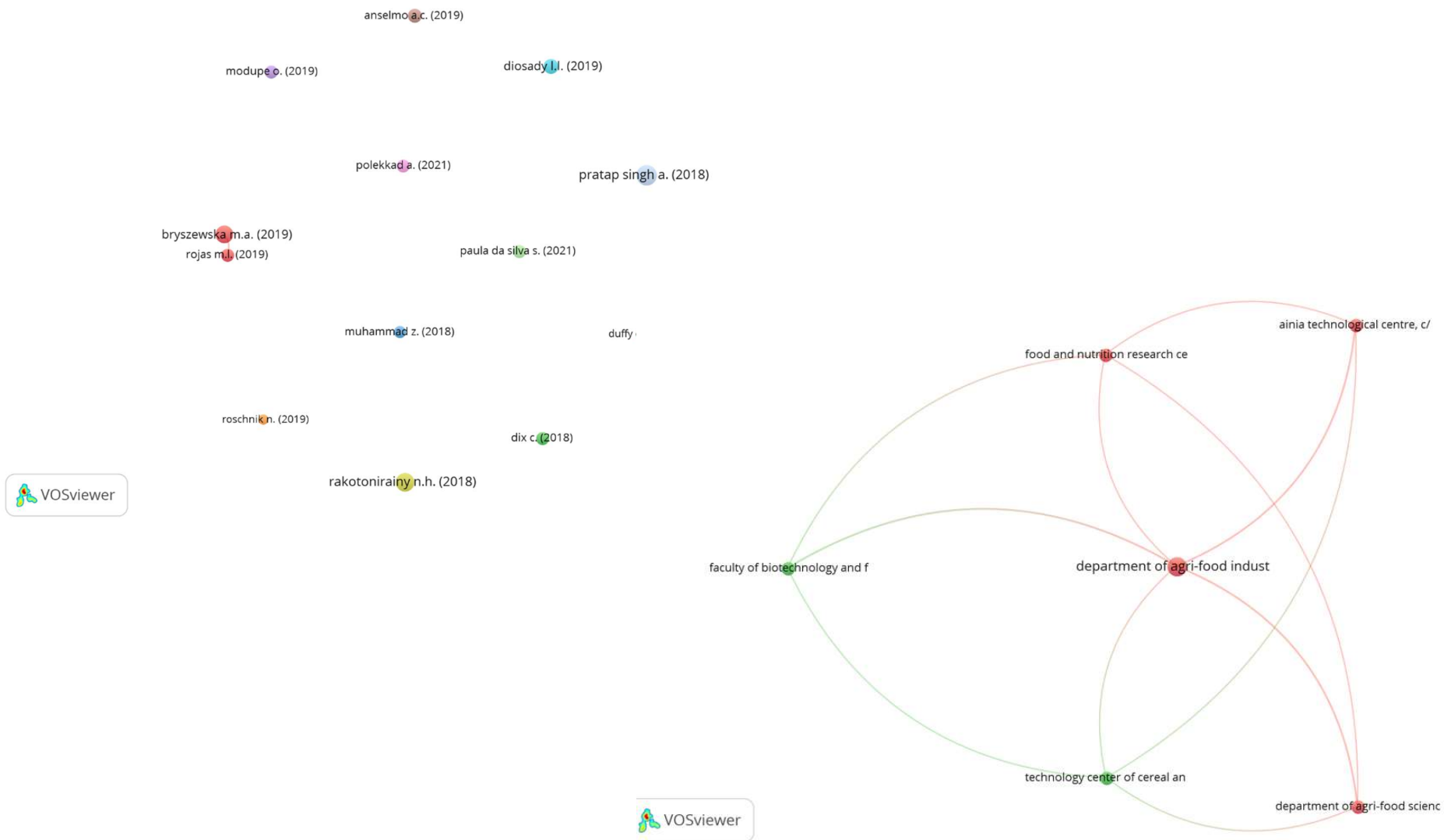


Figura 6: Análise bibliométrica de citações por artigo e das organizações de pesquisas em artigos publicados entre 2018 e 2023 na base de dados Scopus.

Óleo gel carregado de sulfato ferroso microencapsulado para substituição parcial de gordura na reformulação de alimentos foram produzidos por Naktinienè *et al.* (2021). As autoras estruturaram as microcápsulas com cera de carnaúba e cera de abelha. No geral, o uso das ceras na estruturação das microcápsulas foi importante para estabilidade física e oxidativa, bem como para formação das características texturais ideais. Esses achados revelam que a substituição parcial da gordura por sistemas alimentícios de ferro microencapsulado é uma alternativa viável na reformulação de alimentos tradicionais, tornando-os nutricionalmente mais saudáveis e com maior quantitativo de ferro.

As características de cor, odor, textura, sabor e índice geral, bem como a oxidação lipídica, também foram avaliadas por Koohejani e Lashkari (2022) em creme de leite fortificado com ferro encapsulado. A adição de ferro encapsulado em creme teve melhor aceitação quando comparado a adição de ferro livre, além de que, foram observadas pequenas alterações nas propriedades oxidativas do creme, apresentando valores aceitáveis de peróxido e ácido tiobarbitúrico.

Outro estudo conduzido por Zhang *et al.* (2021) avaliaram o efeito da microencapsulação de compostos ferrosos na oxidação lipídica e qualidade sensorial durante o armazenamento de soja integral em pó (SIP) fortificado com esses compostos. As pontuações sensoriais de odor rançoso para SIP fortificado com pirofosfato férrico microencapsulado (PFM) armazenado por 60 dias a 40 °C foram significativamente menores do que a de SIP com pirofosfato férrico livre. Isso indica a eficácia da microencapsulação no retardamento de alterações sensoriais indesejáveis.

Outro fator observado neste estudo foi o retardamento da formação de produtos de oxidação lipídica como carbonila, malondialdeído, pentanal e hexanal em SIP +substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico (SRAT)). Os valores de SRAT foram significativamente menores nas fórmulas fortificadas com ferro encapsulado quando comparadas com amostras fortificadas com ferro livre. Esse achado é indicativo de que a microencapsulação diminuiu significativamente a oxidação lipídica.

Iogurte produzido com leite fortificado com ferro livre e encapsulado foi avaliado por (SADIQ & DOOSH, 2019). Ao analisar as propriedades de umidade, proteína, carboidrato gordo, teor de cinzas, viscosidade, capacidade de retenção de água, grau de acidez, valor de peróxido, separação espontânea de soro, sabor, textura, cor e aparência. Os resultados mostraram diferenças não significativas entre as amostras fortificadas e controle (sem fortificação) para os parâmetros umidade, proteína, carboidrato gordo e teor de cinzas.

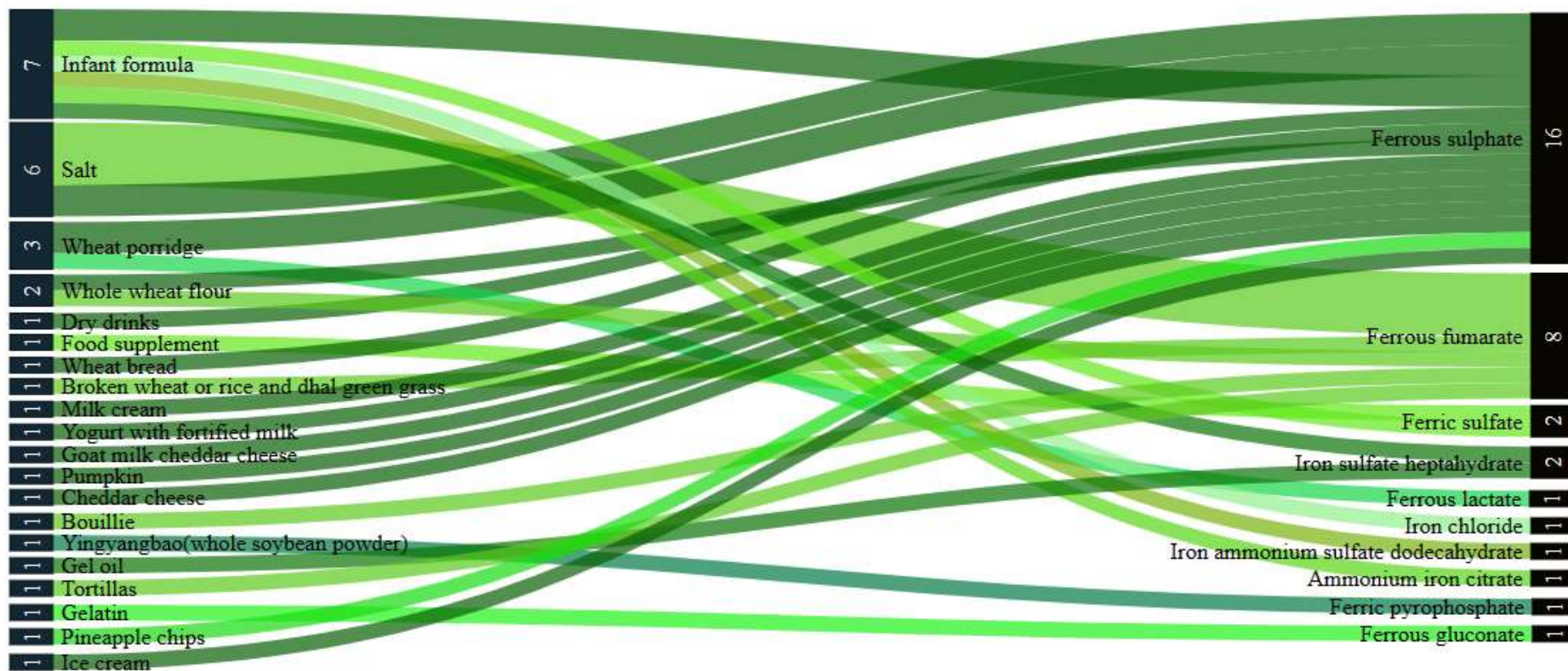


Figura 7: Diagrama de Sankey mostrando o uso de ferro microencapsulados para fortificação alimentar resultantes de dados coletados de 27 artigos publicados nos bancos de dados Web of Science e Scopus entre os anos de 2018 e 2023.

Linhas mais densas representam maior utilização.

Além disso, o iogurte fortificado com ferro encapsulado (IFFE) apresentou grau de acidez e valor de peróxido baixos, com diferenças não significativas em relação a amostra controle logo após a produção e as propriedades reológicas e sensoriais do IFFE também foram melhores que as do IFFL e do controle.

Ghorbani *et al.* (2022) produziram sorvetes fortificados com sulfato ferroso livre e microencapsulado. Os autores verificaram que a adição do ferro não apresentou efeitos adversos significativos nas características físico-químicas, reológicas e sensoriais dos sorvetes e que o ferro encapsulado apresentou melhores escores sensoriais do que o ferro livre. Portanto, ferro encapsulado pode ser usado de forma eficaz em sorvetes sem implicar em sabor e cor oxidados.

Tortilhas de farinha de milho fortificadas com fumarato ferroso encapsulado em amidos de milho hidrolisados, succinilados e extrusados foram avaliadas por (MARTÍNEZ-BUSTOS *et al.*, 2018). Os dados revelaram que as tortilhas frescas e armazenadas em temperatura ambiente e sob refrigeração não foram afetadas nos atributos cor, textura, umidade, e apresentaram uma boa retenção de ferro. Além disso, a avaliação sensorial revelou propriedades sensoriais semelhantes as tortilhas feitas com farinha de milho nixtamalizada comercial.

Resultados opostos para características sensoriais foram encontrados por Arce e Ustunol (2018) ao avaliarem a aceitação de queijo cheddar fortificado com microcápsulas de sulfato ferroso. O teor de ferro aumentou significativamente no queijo fortificado, quando comparado com o controle (não fortificado). No entanto, a microencapsulação não conseguiu mascarar o sabor, cor e odor distintos do ferro. Os autores avaliaram que, no geral, microcápsulas de tamanhos menores foram mais eficazes para retenção e avaliação sensorial do queijo cheddar, mostrando assim, a importância do tamanho das partículas de nutrientes encapsulados.

Do mesmo modo, Siddique e Park (2019) encontraram resultados sensoriais parecidos com os relatados por Arce e Ustunol (2018) ao avaliarem queijo cheddar de cabra fortificado com ferro livre e microencapsulado. A fortificação com ambas as formas de ferro afetou negativamente os atributos sensoriais do queijo, especialmente o ferro microencapsulado, que tiveram pontuações mais baixas em sabor e aceitabilidade para todas as propriedades sensoriais testadas, quando comparadas ao queijo não fortificado (controle).

Outro estudo conduzido por Rebellato *et al.* (2018) também revelou alterações significativas na qualidade de farinha de trigo integral fortificada (120 dias de armazenamento) com diferentes compostos de ferro, dentre eles, sulfato e fumarato ferroso microencapsulado. Os parâmetros avaliados foram cor, acidez titulável, valor de peróxido e valores hexanais, dos

Tabela 4: Alimentos fortificados com ferro microencapsulado, em relação ao núcleo ativo e características gerais

| Artigo | Núcleo Ativo | Alimento fortificado | Característica avaliada | Autor (s)Ano |
|--|--|----------------------|--|-------------------------------|
| Preparation of novel chitosan iron microgelf beads for fortification applications | Hidrato de sulfato de ferro; Cloreto de ferro; Sulfato de ferro amónio dodecahidratado; Citrato de ferro de amónio; Sulfato de ferro de amónio hexa-hidratado e Sulfato de ferro hepta-hidratado | Fórmula Infantil | Oxidação lipídica | Duffy <i>et al.</i> 2018 |
| Effects of non-digestive polymers used in iron encapsulationon calciumand iron apparent absorption in rats fed by infant fórmula | Íons ferrosos | Fórmula infantil | Análise sensorial e absorção de ferro | Moslemi <i>et al.</i> 2018 |
| Emulsification and gelation as a tool for iron encapsulation in food-grade systems | Sulfato de ferro (III) | óleo gel | Estabilidade física e química e oxidação lipídica | Naktiniene <i>et al.</i> 2021 |
| In vitro Bioaccessibility and bioavailability of iron frombreadsfortifiedwithmicroencapsulated iron | Sulfato ferroso e Lactato ferroso | Pão | Processo fermentativo, bioaccessibilidade e biodisponibilidade | Bryszewska <i>et al.</i> 2019 |

| | | | | |
|--|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|
| Incorporation of microencapsulated hydrophilic and lipophilic nutrients in to foods by using ultrasound as a pre-treatment for drying: A prospective study | Sulfato ferroso | Abobora | Preservação de nutrientes após secagem por convecção das matrizes alimentares | Lindsay <i>et al.</i> 2019 |
| Formulations with microencapsulated Fe-peptides improve in vitro bioaccessibility and bioavailability | Sulfato ferroso | Bebidas secas | Bioacessibilidade e biodisponibilidade | Gaigher <i>et al.</i> 2022 |
| Effects of double emulsion encapsulated iron on the properties of fortified cream | Sulfato ferroso | Creme de leite | Estabilidade oxidativa e análise sensorial | Koohenjani e Lashkari, 2022 |
| Study of the functionality of nixtamalized maize flours and tortillas added with microcapsules of ferrous fumarate and folic acid | Fumarato ferroso | Tortilhas | Cor, textura, teor de umidade, valores de corte, retenção de micronutrientes e aceitação sensorial | Martínez-Bustos <i>et al.</i> 2018 |
| Improvement on storage stability of iron-fortified soy be na powder by microencapsulation | Pirofosfato férrico | Soja integral em pó | Estabilidade oxidativa e análise sensorial | Zhang <i>et al.</i> 2021 |
| Fortifying jelly foods with microencapsulated anti-anaemic compounds, ferrous gluconate, ascorbic acid and folic acid | Gluconato ferroso | Gelatina | Proteína, textura, liberação de ferro, biodisponibilidade | Handayani <i>et al.</i> 2023 |

| | | | | |
|--|------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|
| Iron-fortified pineapple chips produced using microencapsulation, ethanol, ultrasound and convective drying | Sulfato ferroso | Chips de abacaxi | Teor de ferro, resíduo de etanol | Carvalho <i>et al.</i> 2021 |
| Effect of encapsulated ferrous sulfate fortified salt on hemoglobin levels in anemic rats | Sulfato ferroso | Sal | Nível de hemoglobina e manejo da anemia ferropriva | Shinde <i>et al.</i> 2022 |
| Formulation and assessing characteristics of probiotic ice cream fortified with free and encapsulated iron | Sulfato ferroso | Sorvete | pH, acidez, saturação, viscosidade, taxa de fusão, textura, oxidação lipídica e atributos sensoriais | |
| Study of the physicochemical, rheological and sensory properties of yoghurt fortified with microencapsulation iron | Sulfato ferroso | Iogurte com leite fortificado | Propriedades físico-químicas, reológicas e sensoriais | Sadiq e Doosh, 2019 |
| Adherence and acceptability of community-based distribution of micronutrient powders in Southern Mali | Fumarato ferroso | Mingau matinal | Aceitabilidade e adesão a pós de micronutrientes | Roschnik <i>et al.</i> 2019 |
| Effect of microencapsulated ferrous sulfate particle size on Cheddar cheese composition and quality | Sulfato ferroso | Queijo cheddar | Gordura, proteína, cinzas, umidade, cátions bivalentes de ferro, cálcio, magnésio e zinco, oxidação lipídica, sabor, textura, aparência e aceitação geral | Arce e Ustunol, 2018 |

| | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|
| Effect of iron fortification on microstructural, textural, and sensory characteristics of caprine milk Cheddar cheeses under diferente storage treatments | Sulfato ferroso | Queijo cheddar de leite caprino | Teores de gordura, proteína, cinzas, umidade, microestrutura, sabor e aceitação geral | Siddique e Park, 2019 |
| Improving micronutrient status of children and women in rural communities in India using crystal salt enriched with multiple micronutrients | Sulfato ferroso quelatado | Sal | Estabilidade, análise de hemoglobina, ferritina sérica, receptor de transferrina sérica, AGP, PCR, zinco sérico, e urina | Kumar e Erhardt, 2021 |
| Technology for triple fortification of salt with folic acid, iron, and iodine | Fumarato ferroso | Sal | Estabilidade após 6 meses de armazenamento | Modupe e Krishnaswamy, 2019 |
| Optimization of unit operations for microencapsulating ferrous fumarate during scale-up of double fortification of salt with iron and iodine | Fumarato ferroso | Sal | Fatores responsáveis pela flutuação de pré-mistura de ferro em sal fortificado | Modupe, Li, e Diosady, 2022 |
| Improving the lives of millions through new double fortification of salt technology | Fumarato ferroso | Sal | Estabilidade e características organolépticas | Diosady, 2019 |
| Optimization of the color masking and coating unit operations for microencapsulating ferrous fumarate for double fortification of salt | Fumarato ferroso | Sal | Resistência mecânica, cor, bioacessibilidade <i>in vitro</i> | Modupe <i>et al.</i> 2022 |

| | | | | |
|--|----------------------------|--|---|-------------------------------|
| Micronized, microencapsulated ferric iron supplementation in the form of >your< iron syrup improves hemoglobina and ferritin levels in iron-deficient children: double-blind, randomized clinical study of efficacy and safety | Sulfato férrico | Suplemento alimentar | Segurança e eficácia na reposição de reservas de ferro e melhora dos parâmetros hematológicos | Zečkanović <i>et al.</i> 2021 |
| A randomized multiple micronutrient powder point-of-use fortification trial implemented in Indian pre schools increases expressive language and reduces anemia and iron deficiency | Fumarato ferroso | Trigo quebrado ou arroz e grama verde dhal | Desenvolvimento infantil | Black <i>et al.</i> 2021. |
| Fortification of who lew heat flour with different iron compounds: effecton quality parameters and stability | Sulfato e fumarato ferroso | Farinha de trigo integral | Cor, acidez titulável, valor de peróxido (PV) e valores de hexanal | Rebellato <i>et al.</i> 2018 |
| A heat-stable microparticle platform for oral micronutrient delivery | Sulfato ferroso | Mingau de trigo | Calor, luz, umidade e oxidação | Anselmo <i>et al.</i> 2019 |

quais, apenas a cor não foi afetada. Curiosamente, diferente da maioria dos outros trabalhos aqui citados, as farinhas de trigo fortificadas que mais apresentaram alterações foram as produzidas com ferro microencapsulado.

Além da manutenção ou alterações mínimas das características físico-químicas, reológicas e sensoriais, o ferro utilizado no processo de fortificação precisa ser também bioacessível. Por isso, Bryszewska *et al.* (2019) utilizou microcápsulas de sulfato e fumarato ferroso para fortificar pães e avaliar a bioacessibilidade e biodisponibilidade do ferro em dois tipos de fermentação: convencional e massa fermentada (massa ácida). Os dados mostraram que o teor médio de Fe em todos os pães fortificados foi de $25,36 \pm 2,11$ mg Fe/100 g e que após 6 horas de digestão 35,99% a quase 100% do ferro estava na forma solúvel, pronto para absorção. Os autores concluíram que o método usado para formação das microcápsulas teve um efeito melhor quando foi utilizado na fermentação convencional, e que o encapsulamento, parece um método eficaz para fortificar alimentos com ferro.

Os parâmetros supracitados também foram avaliados por Gaigher *et al.* (2022) em bebidas secas fortificadas com micropartículas de complexo ferro-peptídeo nos sabores chocolate, morango e tangerina. O complexo de ferro-peptídeo microencapsulado apresentou maior bioacessibilidade (19,8%) e biodisponibilidade (34,8%) do que o sulfato ferroso (livre) para as três bebidas (10,2%; 12,9%; 9,7%, respectivamente).

Em uma outra pesquisa gluconato de ferro foi microencapsulado por Handayani *et al.* (2023) para fortificar gelatinas. Os autores destacam que as microcápsulas contendo ferro, ácido fólico e ácido ascórbico aumentou a biodisponibilidade de ferro *in vitro* em até seis vezes. Além disso, quando adicionadas em alimentos gelatinosos a biodisponibilidade de ferro aumentou mais de 5 vezes em comparação com a das micropartículas.

Sulfato ferroso microencapsulado foi utilizado por Lindsay *et al.* (2019) para fortificar abóbora. As microcápsulas de ferro foram incorporadas a abóbora por imersão em dispersão etanólica com aplicação de ultrassom. Comparado com amostras controle (sem nenhum tratamento), o teor de ferro aumentou em cerca de 2186% para amostras sem ultrassom e em 1562% para amostras com ultrassom. Como conclusão os autores destacam a importância da pesquisa como estudo prospectivo do uso das tecnologias de microencapsulação e ultrassom conjuntamente, para obter produtos com melhor qualidade nutricional, aproveitando as características do processo.

Em estudo semelhante, Carvalho *et al.* (2021) avaliaram a quantidade de ferro e etanol residual em chips de abacaxi fortificados com sulfato ferroso microencapsulado disperso em etanol, utilizando conjuntamente a tecnologia de ultrassom e método de secagem convectiva.

Os resultados revelaram que o pré-tratamento dos chips com etanol e ultrassom reduziram o tempo de secagem e aumentaram os teores de ferro em até 1000%, quando comparados com o controle (abacaxi natural cortado e seco). Além disso, o tratamento com etanol e ultrassom reduziu o tempo de secagem de 35,4 para 51,9%, e o pré-tratamento por 7,5 minutos foi o ideal para reduzir a quantidade de etanol residual para níveis insignificante em relação ao controle.

Tratando agora de estudo *in vivo*, Shinde *et al.* (2022) verificou o efeito de formulações de sal fortificado com sulfato ferroso microencapsulado sobre os níveis de hemoglobina e manejo da anemia ferropriva em ratos machos anêmicos. Os resultados mostraram que ratos alimentados com diferentes formulações de sal recuperaram-se significativamente da anemia, com maiores níveis de hemoglobina, quando comparados com os alimentados com dieta peletizada normal.

A aplicação do processo de fortificação alimentar em larga escala pode trazer alguns desafios. Pensando nisso Modupe *et al.* (2021) avaliaram os fatores responsáveis pela flutuação de pré-mistura de fumarato ferroso em sal duplamente fortificado em um estudo piloto de escala industrial na Índia. A natureza hidrofóbica e a quantidade de estearina de soja utilizada para revestimento foram os fatores atribuídos aos problemas de flutuação. Os autores concluíram que a abordagem de revestimento duplo pode ser uma solução para evitar a flutuação da pré-mistura de ferro, e que esse avanço em larga-escala contribuiu significativamente para a implementação bem-sucedida do programa de fortificação de sal na Índia, bem como contribuirá em sua expansão para outros países.

Trabalhando também com sal, Diosady (2019) estudaram uma forma de ofertar ferro e iodo conjuntamente por meio desta matriz alimentar na Índia. Para os autores, essa proposta é um desafio, em função da interação entre iodo e ferro, onde o ferro anula o efeito do iodo adicionado. No entanto, a tecnologia de microencapsulação aprimorada para produzir uma pré-mistura de ferro, que, quando adicionada ao sal iodado, seja estável e organolepticamente indistinguível é promissora.

Os autores conseguiram desenvolver de forma econômica e sustentável microcápsulas ferrosas com tamanho, cor e densidade imperceptíveis pelo consumidor quando adicionadas ao sal iodado. Instituições locais foram capacitadas para produzirem sal fortificado com iodo e ferro, que foi distribuído a pessoas de baixa renda por Sistemas Públicos de Distribuição. A tecnologia desenvolvida é aplicável em escala industrial para a Índia e outros países onde a deficiência de ferro é amplamente difundida. Até o momento de publicação do artigo, referidos autores relataram que o sal duplamente fortificado já foi distribuído a 60 milhões de consumidores em três estados indianos.

Em um estudo randomizado cego com 94 crianças eslovenas deficientes de ferro, Zečkanović *et al.* (2021), avaliou o efeito de um suplemento alimentar contendo ferro microencapsulado, na melhoria do *status* de ferro. Os resultados mostraram que uma suplementação por 12 semanas aumentou significativamente os níveis de ferritina e hemoglobina em comparação com placebo. Isso mostra que o uso do ferro microencapsulado em forma de suplemento alimentar é uma opção eficaz, bem tolerada e segura para a prevenção do desenvolvimento de anemia em crianças com sideropenia latente e ainda mostra uma tendência de reposição dos estoques de ferro.

Nessa mesma linha, Black *et al.* (2021), em um ensaio clínico duplo-cego e randomizado em cluster, avaliaram o efeito da fortificação de refeições de pré-escolares indianos, com micronutrientes em pó (MP) contendo ferro encapsulado, sobre o desenvolvimento infantil. No final do estudo, a fortificação MP aumentou a linguagem expressiva e o controle inibitório e reduziu as disparidades no desenvolvimento nas pré-escolas de baixa qualidade. Além disso, o MP apresentou redução significativamente maior da anemia e da deficiência de ferro em comparação com o placebo. Esses achados revelam que o fornecimento de refeições fortificadas por micronutrientes em pré-escolas é viável, podendo melhorar o desenvolvimento das crianças.

Em síntese, a maioria dos estudos consultados mostrou que a microencapsulação de ferro é uma alternativa eficaz e segura para fortificação alimentar. Além de não ter efeito significativo sobre as características físico-química dos alimentos, as alterações sensoriais foram reduzidas a níveis não significativos, quando comparados a alimentos não fortificados. Outro fator importante é o retardamento da oxidação lipídica, uma das principais implicações negativas do processo de fortificação com ferro.

Todo esse conjunto de resultados remete ao cumprimento dos objetivos da tecnologia de microencapsulação. É importante salientar, que a parceria público-privada, integralizando as áreas de alimentação, nutrição e saúde, é primordial no desenvolvimento de pesquisas que foquem a complementação de ferro, seja na dieta da população geral, ou de extrato populacional como crianças, gestantes e idosos. São dessas parcerias, que nascem novas soluções para a resolução deste problema, que vem nas mais diversas formulações de alimentos, suplementos, e que também geram, marcas e patentes, um reconhecimento importante para organizações e pesquisadores.

3.4 Patentes de processos de microencapsulação de ferro e composições alimentares com ferro microencapsulado

Patentes são também uma forma de divulgação de pesquisas, e, portanto, disseminação do conhecimento. Mas diferentemente das demais formas de divulgação científica, o principal objetivo de registrar uma patente é proteger a propriedade intelectual de uma informação tecnológica (KIM; VALENTINE, 2021; MAZOCCO; HADDAD; ANDRADE, 2014). A propriedade intelectual é uma proteção concedida a criações resultantes da ação humana, seja de caráter científico, industrial, literário ou artístico. O registro de patentes é uma propriedade industrial internacionalmente reconhecida para medir a capacidade de produção inovadora de um país (MAZOCCO; HADDAD; ANDRADE, 2014).

Conforme os autores para se ter uma inovação bem-sucedida faz-se necessário a interação do que chamam de “Hélice Triplice”, universidades, indústrias e governos. Esses três segmentos trabalhando juntos são a chave para agregar conhecimento, crescimento econômico e desenvolvimento social (ETZKOWITZ; ZHOU, 2017). Nesse cenário, a inovação, assume um novo significado, não sendo mais restrita à indústria, sendo, portanto, o conhecimento essencial para o desenvolvimento de novas tecnologias, processos, produtos. Assim, as instituições promotoras do conhecimento promovem também inovação e depositam para apreciação do estado suas inovações (MAZOCCO *et al.*, 2014).

Ao consultar o Espacenet foram encontrados 35 depósitos de patentes para microencapsulação de ferro e/ou composições alimentares que podem ser acrescidas de ferro microencapsulado, como mostra a Tabela 5.

Como o depósito de patente é também uma estratégia para medir a capacidade de desenvolvimento de processos inovadores de um país, a China merece destaque, uma vez que, 48,6% dos depósitos de patentes encontrados foram chineses. Também estão na lista Estados Unidos, Rússia, Austrália e Europa. Outros países também depositaram suas patentes, incluindo o Brasil, porém, o fizeram a nível mundial, pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual através do Tratado de Cooperação sobre Patentes.

Dentre as patentes encontradas, 40% são referentes a produção de microcápsulas e 60% a composições alimentares, muitas delas com finalidades específicas para prevenção e/ou tratamento de doenças, o que as caracterizam como composições funcionais.

Tabela 5: Depósitos de patentes referentes a microencapsulação de ferro e/ou composições alimentares com incorporação de íons ferrosos

| Número da marca e/ou patente | Descrição | Requerentes | Inventores | Instituição | Data de publicação |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|---|--|---------------------------|
| <u>US2023081296A1</u> | Composições não aquosas estáveis de extratos de plantas e métodos de preparação das mesmas | Nulixir INC (EUA) | MOASERI, Ehsan (EUA) | Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos | 16/03/2023 |
| <u>US2023079480A1</u> | Composições não aquosas estáveis de ingredientes funcionais e métodos de preparação das mesmas | Nulixir INC (EUA) | MOASERI, Ehsan (EUA) | Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos | 16/03/2023 |
| <u>WO2023023029A1</u> | Composições de suplementos de ferro metálico elementar e métodos de uso das mesmos | Thermo life international LLC (EUA) | KRAMER, Ronald (EUA); NIKOLAIDIS, Alexandros (GR) | Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos | 23/02/2023 |
| <u>WO2022269315A1</u> | Composição de alimentação em pó nano/microencapsulada pronta para impressão usando equipamento 3D | Alesc Alimentos Secos SAS | VARGAS, Upegui Alejandro Mauricio | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 29/12/2022 |
| <u>US2022386620A1</u> | Método verde de preparação de nanopartículas de óxido de ferro usando mistura de ervas | Univ Imam Abdulrahman Bin Faisal (AS) | ANSARI, Mohammad Azam (AS) | Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos | 08/12/2022 |

| | | | | | |
|-----------------------|--|--|--|--|------------|
| <u>CN115316657A</u> | Composição nutricional para multidões com doença de Alzheimer ou multidões de alto risco e método de preparação da mesma | Univ Sichuan | CHENG, Guo; ZHANG, Lin; ZHANG, Lingli | China National Intellectual Property Administration | 11/11/2022 |
| <u>CN115251373A</u> | Alimentos dietéticos especiais para controlar o peso corporal, bem como o processo de preparação e aplicação de alimentos dietéticos especiais | Zhongke Aijia Tianjin Alimentos Médicos CO LTD | MA, Xiaolong; WANG, Haiyang | China National Intellectual Property Administration | 01/11/2022 |
| <u>CN115067522A</u> | Composição de várias vitaminas e minerais contendo colina, bem como método de preparação e aplicação da composição | Yangs heng tang pharmaceutical CO LTD | LI, Boqi; YAN, Hui; WENG, Huiyan; CAO, Cuifeng | China National Intellectual Property Administration | 20/09/2022 |
| <u>WO2022178601A1</u> | Composição de água de coco e leite de vaca e uso da composição | Salgueiro Cristiane Clemente De Mello | SALGUEIRO, Cristiane Clemente de Mello | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 01/09/2022 |
| <u>CN114651989A</u> | Microcápsula de peptídeo-quelato de Ferro Colla CoriiAsini e método de preparação da mesma | Universidade Jiangan Univ Gangnam | LI, Xiu; CANÇÃO, Jie; MAO, Jiamin; CHENG, Xiangrong; Guan, Lingjuan; CHEN, Yuyao Lee Soo | China National Intellectual Property Administration | 24/06/2022 |

| | | | | | |
|------------------------|---|--|--|--|------------|
| <u>WO2022087680A1</u> | Microcápsula | Common wealth Scientific and Industrial Resear | WHITE, Alison Louise | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 05/05/2022 |
| <u>WO2022053553A1</u> | Microcápsulas à base de proteínas vegetais | Xampla Limited; Cambridge Enterprise Limited | RODRIGUEZ GARCIA, Marc; KNOWLES, TuomasPertti Jonathan; CORDREY, Jack Henry Jeremy; DUMITRU, Ioana-Alina | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 17/03/2022 |
| <u>EUA2021386107A1</u> | Fórmula Nutricional | Building Block Nutritionals, LLC | MCGRATH, JR., JAMES, W.; MANNING, Paulo B.; SCAVOLA, Eugênio R. | Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos | 16/12/2021 |
| <u>WO2021231981A1</u> | Fórmula infantil | Enchanted Acres Farm INC (EUA) | HUFF, Kelley | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 18/11/2021 |
| <u>CN113598363A</u> | Alimento especial com fórmula nutricional completa para fadiga induzida por câncer | Hainan Tianzhuang Nutrition Eng CO LTD | ZENG, Jikai | China National Intellectual Property Administration | 05/11/2021 |
| <u>CN113598364A</u> | Alimento de fórmula nutricional completa para fins médicos especiais para pacientes com hematopatia | Hainan Tianzhuang Nutrition Eng CO LTD | ZENG, Jikai | China National Intellectual Property Administration | 05/11/2021 |

| | | | | | |
|-----------------------|--|--|---|--|------------|
| <u>CN113598365A</u> | Alimento de fórmula nutricional completa para fins médicos especiais para pacientes com lesões pulmonares | Hainan Tianzhuang Nutrition Eng CO LTD | ZENG, Jikai | China National Intellectual Property Administration | 05/11/2021 |
| <u>AU2021105510A4</u> | Composições e método de tecnologia verde para fortificação de produtos alimentícios sólidos e semissólidos | Mozafari Marcel Reza Prof [AU] | MOZAFARI, Marcel; MALEKI, Gisoo; BAHRAMI, Zeinab | Australian Patent Office | 14/10/2021 |
| <u>WO2021191926A1</u> | Película orodispersível de ferro ultrafino e rapidamente desintegrante com máscara de sabor e seu processo | Aavishkar Oral Strips Private LTD (IN) | APPENAHALLI, RavichandraDineshReddy (IN); MUKHERJEE, Anubhab (IN); ATCHUTA, VenkataNaresh Babu (IN). | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 30/09/2021 |
| KR20220147132A | Uma microcápsula estável de qualidade alimentar para a entrega de ingredientes ativos instáveis e incompatíveis com alimentos para produtos alimentícios | NUVERSYS LTD | VITNITSKY, Emma; SNIR, Ram; MUSA, Sanaa; PALUY, Irena; PRIVALOVA, Olga; LITINETSKY, Inna; BEERI, Yehoyada | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 10/09/2021 |
| <u>EP3842038A1</u> | Formulação microencapsulada compreendendo ferro e cisteína | Pharma Line S R L (IT) | SIDOTI, Rossana (IT); MANONI, Aristide (IT) | European Patent Application | 23/06/2021 |
| <u>CN114867363A</u> | Grânulos compreendendo núcleo de matriz lipídica e ingrediente ativo | Pfizer | TOM, Branco; CRAIGO, Cristóvão; WODAK, David; DURKEE, Simãot | China National Intellectual Property Administration | 17/06/2021 |

| | | | | | |
|---------------------|---|--|---|---|------------|
| <u>CN112931857A</u> | Bolsa de nutrição para gestantes rica em ácido fólico de alta estabilidade e gluconato ferroso e método de preparação da bolsa de nutrição para gestantes | Ganzhou Quanbiao Biotecnologia CO., LTD.; Universidade Politécnica de Dalian | ZHONG, Limin; LIN, Songyi; WU, Chao; QI, Libo; CHEN, Hunan; SHANG, Shan; JIANG, Pengfei; FU, Baoshang | China National Intellectual Property Administration | 11/06/2021 |
| <u>CN112841315A</u> | Pacote de nutrição infantil hipoalergênico fortificado à base de ferro e método de preparação do mesmo | Ganzhou Quanbiao Biotecnologia CO., LTD.; Universidade Politécnica de Dalian | LIN, Songyi; WU, Chao; QI, Libo; ZHONG, Limin; ZHAO, Haibin; SHANG, Shan; JIANG, Pengfei; FU, Baoshang; ZHU, Beiwei | China National Intellectual Property Administration | 28/05/2021 |
| <u>CN114502012A</u> | Aditivo alimentar multi-suplemento | Multi College Man Committee | DIOSADI, Levent Laszlo; MODUPE, Oluvasgan; LI, Yao | China National Intellectual Property Administration | 11/02/2021 |
| <u>CN112189839A</u> | Composição para auxiliar na redução de gordura no sangue e sua aplicação | Shanghai Qingzi Health Man CO LTD | PENG, Bo; LIU, Chao; ZHANG, Minzhong; LU, Yi'ou | China National Intellectual Property Administration | 08/01/2021 |
| <u>CN112155207A</u> | Alimentos de fórmula médica para artrite reumatoide e método de preparação de alimentos de fórmula médica | Hangzhou Jinshanmei Health Man CO LTD | ZENG, Qiang; LI, Jinyu; HE, Yuan; HU, Anran | China National Intellectual Property Administration | 01/01/2021 |
| <u>CN111955720A</u> | Dieta especial para promoção da lactação pós-parto de puérperas e modo de preparo da dieta especial | Hangzhou Jinshanmei Health Man CO LTD | HE, Yuan; MA, Liangkun; ZENG, Qiang; ZHANG, Jing; HU, Anran | China National Intellectual Property Administration | 20/11/2020 |

| | | | | | |
|-----------------------|---|---|--|--|------------|
| <u>WO2020201908A1</u> | Grânulos de micronutrientes encapsulados para fortificação de composições de sal comestível | Tata Chemicals LTD (EM) | SHASHIKALA. M. N. (IN) JAGGAVARAPU, SatyanarayanaReddy (EM) | Tratado de Cooperação em Matéria de Patente – Organização Mundial de Propriedade Intelectual | 08/10/2020 |
| <u>CN111587923A</u> | Alimentos para lactentes contendo ácido siálico e seu método de preparação | Guangzhou Cnfonu Nutrition Tech CO LTD | CHENG, Yan | China National Intellectual Property Administration | 28/08/2020 |
| <u>CN111493257A</u> | Bebida sólida proteica e método de preparação da mesma | Zhengzhou Ruipu Biológica Eng CO LTD | MEI, ZhihenG; CHENG, Fangfang; ZHANG, Zhiheng; JIA, Jing; HAN, Yajie | China National Intellectual Property Administration | 07/08/2020 |
| <u>RU2725764C1</u> | Método de produção de nanocápsulas de sulfato de ferro (III) em goma de guar | Chastnoe Obrazovatelnoe Uchrezhdenie Vysshego Obrazovaniya Regionalnyj Otkrytyj Sotsialnyj Inst CHO | KROLEVETS, Aleksandr Aleksandrovich (RU); SIROTIN, Aleksandr Andreevich (RU); LYAKHOVCHENKO, Nikita Sergeevich (RU); SENCHENKOV, Vladislav Yurevich (RU) | Federal Service for Intellectual Property | 03/07/2020 |
| <u>CN110839894A</u> | Microcápsulas de nutrientes e método de preparação e aplicação das mesmas | Zhengzhou Tianzhidao Food Tech CO LTD | MA, Yiheng; CHANG, Yifu | China National Intellectual Property Administration | 28/02/2020 |

| | | | | | |
|--------------------|---|---|---|--|------------|
| <u>RU2761163C1</u> | Alimentação especializada destinada à nutrição de pacientes durante o período de tratamento da doença do fígado gorduroso não alcoólico | Fed Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Uchrezhdenie Nauki Fed Issledovatel'skij Tsentr Pitaniya Biotekhnolog (RU) | VOROBÉVA, Irina Sergeevna (RU); VOROBÉVA, Valentina Matveevna (RU); KOCHETKOVA, Alla Aleksseevna (RU); ISAKOV, Vasilij Andreevich (RU); MOROZOV, Sergej Vladimirovich (RU); NIKITYUK, Dmitrij Borisovich (RU); SARKISYAN, Varuzhan Ambartsumovich (RU); SASUNOVA, Armida Nisanovna (RU); TUTELYAN, Viktor Aleksandrovich (RU) | Federal Service for Intellectual Property | 06/12/2021 |
|--------------------|---|---|---|--|------------|

4. CONCLUSÕES

Por mais que a fortificação alimentar seja uma alternativa relevante para implementação de políticas públicas de prevenção e redução da deficiência de minerais e seus desdobramentos sobre a saúde a curto e longo prazo, é imprescindível ter um olhar mais sensível para esta estratégia. O excesso desses compostos também pode afetar a saúde e o bem-estar do organismo humano, em função da toxicidade quando consumido em concentrações elevadas. Portanto é importante sempre buscar soluções que tendem ao atendimento da IDR e ao equilíbrio. Neste sentido, as ações devem ocorrer sempre de forma integrada, associadas à uma alimentação o mais diversificada possível, com alimentos de origem animal e vegetal ricos em micronutrientes; a melhorias na política de preços dos alimentos, de forma a garantir o acesso de alimentos mais nutritivos; ao aumento da disponibilidade de alimentos complementares; e mudanças comportamentais relacionadas aos hábitos alimentares.

REFERÊNCIAS

- ANSELMO, A. C. et al. A heat-stable microparticle platform for oral micronutrient delivery. **Science Translation Medicine**, vol.11, edição 518, 2019.
- ANVISA. **Portaria nº 31 de 13 de janeiro de 1998**, 1998.
- ARCE, A.; USTUNOL, Z. Effect of microencapsulated ferrous sulfate particle size on cheddar cheese composition and quality. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 8, p. 6814–6822, 2018.
- BALDELLI, A.; WELLS, S.; PRATAP, A. Impact of product formulation on spray dried microencapsulated zinc for food fortification. **Food and Bioprocess Technology**, p. 2286–2301, 2021.
- BLACK, M. M. et al. A randomized multiple micronutrient powder point-of-use fortification trial implemented in indian pre schools increases expressive language and reduces anemia and iron deficiency. **Journal of Nutrition**, v. 151, n. 7, p. 2029-2042, 2021.
- BRYSEWSKA, M. A. Comparison study of iron bioaccessibility from dietary supplements and microencapsulated preparations. **Nutrients**, v. 11, n. 2, 2019.
- BRYSEWSKA, M. A. et al. In vitro bioaccessibility and bioavailability of iron from breads fortified with microencapsulated iron. **LWT**, v. 99, p. 431–437, 2019.
- CARVALHO, G. R. et al. Iron-fortified pineapple chips produced using microencapsulation, ethanol, ultrasound and convective drying. **Food Engineering Reviews Springer**, 2021.

- DE OLIVEIRA, W. Q. et al. Complex coacervates of cashew gum and gelatin as carriers of green coffee oil: the effect of microcapsule application on their rheological and sensorial quality of a fruit juice. **Food Research International**, v. 131, 2020.
- DIOSADY, L. L. Improving the lives of millions through new double fortification of salt technology. **Maternal & Child Nutrition**, v. 15, p. 1-9, 2019.
- DUFFY, C.; O'SULLIVAN, M.; JACQUIER, J. C. Preparation of novel chitosan iron microgel beads for fortification applications. **Food Hydrocolloids**, v. 84, p. 608-615, 2018.
- ETZKOWITZ, H.; ZHOU, C. Hélice tríplice: Inovação e empreendedorismo universidade-indústria-governo. **Estudos Avancados**, v. 31, n. 90, p. 23-48, 2017.
- FILIPONI, M. P. et al. Microencapsulation performance of Fe-peptide complexes and stability monitoring. **Food Research International**, v. 125, 2019.
- FONSECA MARQUES, M. et al. Fortificação de alimentos: uma alternativa para suprir as necessidades de micronutrientes no mundo contemporâneo. **HU Revista, Juiz de Fora**, v. 38, n. 1, 2012.
- FRANSSON, G.-B.; LONNERDAL, B. Iron in human milk. **The Journal of Pediatrics**, v. 98, n. 3, p. 380-384, 1980.
- GAIGHER, B. et al. Formulations with microencapsulated Fe – peptides improve in vitro Bioaccessibility and bioavailability. **Current Research in Food Science**, v. 5, n. March, p. 687–697, 2022.
- GHORBANI, S. et al. Formulation and assessing characteristics of probiotic ice cream fortified with free and encapsulated iron. **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 17, p. 499-507, 2022.
- HANDAYANI, N. A. et al. Fortifying jelly foods with microencapsulated anti-anaemic compounds, ferrous gluconate, ascorbic acid and folic acid. **Journal of Food Science and Technology**, v. 60, n. 1, p. 147–159, 2023.
- JIN, H. X. et al. Early and late iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 41, n. 1, 2015.
- KIM, J.; VALENTINE, K. The innovation consequences of mandatory patent disclosures. **Journal of Accounting and Economics**, v. 71, n. 2-3, 2021.
- KOOHENJANI, D. K.; LASHKARI, H. Effects of double emulsion encapsulated iron on the properties of fortified cream. **LWT**, v. 161, 2022.
- KRISANTI, E. A.; NAZIHA, G. M.; AMANY, N. S. Effect of biopolymers composition on release profile of iron (II) fumarate from chitosan-alginate microparticles. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 509, 2019.
- KUMAR, M. V.; ERHARDT, J. Improving micronutrient status of children and women in rural communities in India using crystal salt enriched with multiple micronutrients. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 67, 2021.
- LIGARDA-SAMANEZ, C. A. et al. Microencapsulation of erythrocytes extracted from *Cavia porcellus* blood in matrices of tara gum and native potato starch. **Foods**, v. 11, n. 14, 2022.

- LINDSAY, M. et al. Incorporation of microencapsulated hydrophilic and lipophilic nutrients into foods by using ultrasound as a pre-treatment for drying: a prospective study. **Ultrasonics - Sonochemistry**, v. 54, p. 153–161, 2019.
- LIYANAGE, C.; ZLOTKIN, S. Bioavailability of iron from micro-encapsulated iron sprinkle supplement. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 23, n. 3, p. 133–137, 2002.
- MARTÍNEZ-BUSTOS, F. et al. Study of the functionality of nixtamalized maize flours and tortillas added with microcapsules of ferrous fumarate and folic acid **Cereal Chemistry**, v. 95, n. 5, p. 699-707, 2018.
- MAZOCCO, F. J.; HADDAD, T.; ANDRADE, N. DE. A patente como instrumento de divulgação científica-a relação entre os requisitos de patenteabilidade e os critérios de noticiabilidade 1. **Ação Midiática - Estudos em Comunicação, Sociedade e Cultura**, 2014.
- MODUPE, O. et al. Optimization of unit operations for microencapsulating ferrous fumarate during scale-up of double fortification of salt with iron and iodine. **Food Quality and Safety**, v. 5, p. 1–8, 2021.
- MODUPE, O.; KRISHNASWAMY, K. Technology for triple fortification of salt with folic acid, iron, and iodine. **Journal of Food Science**, v. 84, p. 2499–2506, 2019.
- MODUPE, O.; LI, Y. O.; DIOSADY, L. L. Optimization of the color masking and coating unit operations for microencapsulating ferrous fumarate for double fortification of salt. **Journal of Food Science and Technology**, v. 5, 2022.
- MOSLEMI, M. et al. Effects of non-digestive polymers used in iron encapsulation on calcium and iron apparent absorption in rats fed by infant formula. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 50, p. 393–398, 2018.
- NAKTINIENĖ, M. et al. Emulsification and gelation as a tool for iron encapsulation in food-grade systems. **LWT**, v. 149, 2021.
- ÖZDEMİR, N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. **Turk Pediatri Arsivi**, v. 50, n. 1, p. 11-19, 2015.
- REBELLATO, A. P. et al. Fortification of whole wheat flour with different iron compounds: effect on quality parameters and stability. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, n. 9, p. 3575-3583, 2018.
- REDDY, A. R. D.; MUKHERJEE, A.; BABU, A. V. N. Taste masked and rapidly disintegrating ultra thin iron orodispersible film and process thereof. **International Application Published under the Patent Cooperation Treaty (PCP)**, 2021.
- REMONJA, C. R. et al. Dietary diversity of 6- to 59-month-old children in rural areas of Moramanga and Morondava districts, Madagascar. **Plos One**, v. 13, n. 7, p. 1-14, 2018.
- ROSCHNIK, N. et al. Adherence and acceptability of community - based distribution of micronutrient powders in Southern Mali. **Maternal & Child Nutrition**, v. 15, p. 1-11, 2019.
- SADIQ, I. H.; DOOSH, K. S. Study of the physicochemical, rheological and sensory properties of yoghurt fortified with microencapsulation iron. **Iraqi Journal of Agricultural Sciences**, v. 50, n. 5, p. 1345-1355, 2019.

SHINDE, D. B. et al. Effect of encapsulated ferrous sulphate fortified salt on hemoglobin levels in anemic rats. **Foods**, v. 11, n. 12, 2022.

SHUBHAM, K. et al. Iron deficiency anemia: a comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. **Trends in Food Science and Technology**, v. 99, p. 58-75, 2020.

SIDDIQUE, A.; PARK, Y. W. Effect of iron Fortification on microstructural, textural, and sensory characteristics of caprine milk Cheddar cheeses under diferentes torage treatments. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 2890–2902, 2019.

TANDARA, L.; SALAMUNIC, I. Iron metabolism: current facts and future directions. **Biochemia Medica**, v.22, n. 3, p. 311-328, 2012.

WALTER, T. et al. Prevention of iron-deficiency anemia: Comparison high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. **The Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 4, p. 635-640, 1998.

ZEČKANOVIĆ, A. et al. Micronized, microencapsulated ferric iron supplementation in the form of >Your< iron syrup improves hemoglobin and ferritin levels in iron-deficient children: Double-blind, randomized clinical study of efficacy and safety. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1087, 2021.

ZHANG, K. et al. Improvement on storage stability of iron-fortified soybean powder by microencapsulation. **Journal of Food Science**, v. 86, n. 3, p. 996-1003, 2021.

ZIMMERMANN, M. B.; HURRELL, R. F. Nutritional iron deficiency. **The Lancet**, v. 370, n. 9586, p. 457-538, 2007.

3 ARTIGO DE PESQUISA

Microencapsulação de ferro por coacervação complexa: Produção, caracterização, viabilidade e incorporação em matriz alimentar

RESUMO

A desnutrição é um problema grave de saúde pública, especialmente em crianças e em países menos desenvolvidos. Dados atuais da Organização Mundial da Saúde apontam que aproximadamente 150 milhões de crianças sofrem com desnutrição. A deficiência de micronutrientes é uma forma de desnutrição, sendo a deficiência de ferro uma das mais prevalentes no mundo. Neste contexto, a fortificação alimentar se torna uma alternativa viável para tratar do déficit de ferro na população, através da microencapsulação a ser adicionada em alvitres de matriz alimentar, podendo ser realizada em produtos lácteos, dentre outros. Por ser altamente reativo, o ferro microencapsulado tem se mostrado uma alternativa atraente para fins de fortificação alimentar. Dessa forma esta pesquisa teve como objetivo microencapsular e caracterizar sulfato ferroso heptahidratado (Fe^{2+}) para fortificar bebida láctea. O Fe^{2+} foi encapsulado em proteína isolada de soro de leite (WPI) e goma arábica (GA), pelo método de coacervação complexa, em um processo de emulsão dupla, seguida de refrigeração e secagem por liofilização. Os dados demonstraram que o teor de ferro nas microcápsulas variou entre $1,29 \pm 0,02$ a $1,32 \pm 0,01$ (mg/g). A morfologia das microcápsulas foi caracterizada como irregular e os tamanhos variaram entre $0,5 \pm 0,4$ a $5,1 \pm 2,1$ μm . Com relação à eficiência e ao rendimento do processo, os valores ficaram entre $44,62 \pm 9,45$ a $61,1 \pm 9,3$ e $50,39 \pm 0,64$ e $55,78 \pm 3,24$ (%), respectivamente. A presença de grupos funcionais O – H e C – O, observados nos espectros FTIR, mostra a presença de WPI-GA e Fe^{2+} . A análise termogravimétrica mostrou cinco eventos de decomposição, sendo que a maior perda de massa ocorreu no 2º estágio a uma temperatura de $331,57$ °C. A análise calorimétrica exploratória revelou temperatura de transição vítrea e de fusão de 30 e 130 °C, respectivamente. Esses dados revelam que o processo de encapsulamento foi realizado com sucesso e que as microcápsulas apresentam boa estabilidade, podendo ser incorporada em diferentes matrizes alimentares, tanto em forma úmida, quanto em forma de pó. Bebidas lácteas foram fortificadas com ferro livre (BLFL) e ferro microencapsulado (BLFM) e avaliadas quanto aos teores de ferro no prazo de 7 e 21 dias de armazenamento. O teor de ferro em (mg/100mL) na BLFL foi de 0,19 e 0,14 e na BLFM 2,29 e 2,47, em 7 e 21 dias, respectivamente. Ao final de 21 dias o teor de ferro na BLFM foi equivalente a 22% da IDR máxima para crianças de 0 a 5 anos, o que a classifica como alimento fortificado. Pode-se inferir com esses achados que o processo de microencapsulação é uma alternativa eficaz para proteger e estabilizar Fe^{2+} no processo de fortificação de bebida láctea fermentada.

Palavras-chave: deficiência de ferro; anemia ferropriva; sulfato ferroso II; proteína isolada de soro de leite; goma arábica; bebida láctea.

3 RESEARCH ARTICLE

Iron microencapsulation by complex coacervation: production, characterization, viability, and incorporation into food matrices

ABSTRACT

Malnutrition is a serious public health issue, especially in children and in less developed countries. Current data from the World Health Organization indicate that approximately 150 million children suffer from malnutrition. Micronutrient deficiency is a form of malnutrition, with iron deficiency being one of the most prevalent worldwide. In this context, food fortification becomes a viable alternative to address the iron deficiency in the population, through microencapsulation to be added to various food matrices, including dairy products. Microencapsulated iron, due to its high reactivity, has proven to be an attractive option for food fortification purposes. Thus, this research aimed to microencapsulate and characterize heptahydrated ferrous sulfate (Fe^{2+}) to fortify a dairy beverage. Fe^{2+} was encapsulated in whey protein isolate (WPI) and gum arabic (GA) through the complex coacervation method, in a double emulsion process, followed by cooling and freeze-drying. The data showed that the iron content in the microcapsules ranged from 1.29 ± 0.02 to 1.32 ± 0.01 (mg/g). The morphology of the microcapsules was characterized as irregular, with sizes ranging from 0.48 ± 0.43 to 5.13 ± 2.10 μm . Regarding process efficiency and yield, the values ranged from 44.62 ± 9.45 to 61.1 ± 9.3 and 50.39 ± 0.64 to 55.78 ± 3.24 (%), respectively. The presence of O – H and C – O functional groups, observed in the FTIR spectra, indicates the presence of WPI-GA and Fe^{2+} . Thermogravimetric analysis revealed five decomposition events, with the major mass loss occurring in the 2nd stage at a temperature of 331.57 °C. Exploratory calorimetric analysis showed a glass transition temperature and a melting temperature of 30 and 130 °C, respectively. These data demonstrate that the encapsulation process was successful and that the microcapsules exhibit good stability, making them suitable for incorporation into various food matrices, both in wet and powder forms. Dairy beverages were fortified with free iron (BLFL) and microencapsulated iron (BLFM), and their iron levels were evaluated after 7 and 21 days of storage. The iron content (mg/100mL) in BLFL was 0.19 and 0.14, and in BLFM it was 2.29 and 2.47, at 7 and 21 days, respectively. At the end of 21 days, the iron content in BLFM was equivalent to 22% of the maximum recommended daily intake for children aged 0 to 5 years, classifying it as a fortified food. These findings suggest that the microencapsulation process is an effective alternative to protect and stabilize Fe^{2+} in the fortification of fermented dairy beverages.

Keywords: iron deficiency; iron-deficiency anemia; ferrous sulfate II; whey protein isolate; gum arabic; dairy beverage.

1. INTRODUÇÃO

O ferro exerce um papel fundamental na saúde humana, no entanto, a sua deficiência é uma das mais prevalentes no mundo, como também um grande problema nutricional (BRYSEWSKA, 2019; HOSSEINI *et al.*, 2019). Sendo considerada uma das principais causas de anemia, a deficiência de ferro provoca uma condição no organismo, em que o sangue é deficiente em glóbulos vermelhos, em hemoglobina ou em volume total (BARBOSA & GARCIA-ROJAS, 2022; KRAMER & NIKOLAIDIS, 2023), apresentando maior ocorrência em gestantes, lactantes, crianças e idosos (SIDOTI & MANONI, 2021; WARDHANI *et al.*, 2020).

A anemia ferropriva infantil é uma particularidade e ocorre quando a deficiência de ferro é suficiente para reduzir a eritropoiese, diminuindo assim, o nível de hemoglobina. Essa condição pode provocar retardo de crescimento e trazer prejuízos funcionais que afetam o desenvolvimento cognitivo, mecanismos de imunidade, e capacidade de trabalho, bem como aumenta o risco de sepse, mortalidade materna, mortalidade perinatal e baixo peso ao nascer (KRAMER & NIKOLAIDIS, 2023; REDDY *et al.*, 2021).

Além disso, anemia ferropriva infantil reduz a capacidade de aprendizagem em crianças com idade escolar, sendo considerada o distúrbio alimentar que mais repercute no atraso do desenvolvimento infantil (ABBASPOUR, HURRELL, E KELISHADI 2014; KAROLINE *et al.*, 2016; PEDRAZA E QUEIROZ 2011). Estudos demonstram que a nível mundial, aproximadamente 40% das crianças sofrem de anemia (BARBOSA & GARCIA-ROJAS, 2022; SHUBHAM *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2021).

Os efeitos negativos da deficiência de ferro podem ser prevenidos e tratados com ações integradas de alimentação, nutrição e saúde. A diversificação, suplementação e fortificação alimentar são as estratégias sugeridas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tratar a deficiência de ferro (DIOSADY, 2019; HANDAYANI *et al.*, 2017). Assim, a fortificação é uma forma de prevenção e tratamento segura, acessível, econômica, e eficaz, principalmente em longo prazo. Nesse processo de fortificação, o ferro é adicionado em uma ampla variedade de alimentos, em dosagens mais baixas, simulando o ambiente fisiológico e evitando efeitos colaterais indesejáveis (CHURIO *et al.*, 2019; GHIBAUDO *et al.*, 2018; KOOHENJANI & LASHKARI, 2022). Sulfato e fumarato ferroso são as formas de ferro de maior biodisponibilidade (CHURIO & VALENZUELA, 2018; DURÁN *et al.*, 2020; GAIGHER *et al.*, 2022).

Embora sejam solúveis em água ou ácido diluído, os íons ferrosos podem ser quimicamente reativos em condições ambientais (DURÁN *et al.*, 2020; WARDHANI *et al.*, 2021). Assim sendo, a adição direta de ferro em matrizes alimentares pode reduzir sua eficácia, estabilidade e biodisponibilidade, como também provocar alterações sensoriais nos alimentos, tornando a fortificação, um desafio para a indústria alimentícia (CHURIO & VALENZUELA, 2018; DURÁN *et al.*, 2020; GAIGHER *et al.*, 2022; GHIBAUDO *et al.*, 2018; HANDAYANI *et al.*, 2017; MULIA *et al.*, 2019; WARDHANI *et al.*, 2021).

Pensando nisso, a encapsulação de ferro para fins alimentícios tem se mostrado uma alternativa relevante, pois pode melhorar a biodisponibilidade desse mineral, proteger os íons ferrosos, evitar o contato direto com o lúmen gastrointestinal, controlar a cinética de liberação e mascarar o aroma, cor e sabor desagradáveis nos alimentos (HANDAYANI *et al.*, 2017; KATUWAVILA *et al.*, 2016).

Dentre os diferentes métodos de encapsulação, a coacervação complexa, conhecida também como separação espontânea de fases, é um método físico-químico complexo que envolve muitas variáveis (agitação, relação núcleo/parede, pH, força iônica, temperatura, características do material de núcleo e de parede, resfriamento) (W. Q. DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Esta técnica utilizada há quase cem anos, está renascendo na área da nanotecnologia, com avanços tecnológicos nas áreas de ciências de materiais e engenharias de processos (REN *et al.*, 2023).

De acordo Paula *et al.* (2019), Santos *et al.* (2015) e Shaddel *et al.* (2018) a coacervação complexa é mais indicada para compostos hidrofóbicos, sendo que para componentes hidrofílicos são necessários ajustes na técnica, como a utilização de sistemas de emulsão dupla. Para Hosseini *et al.* (2019) e Barbosa & Garcia-Rojas (2022) emulsões são dispersões coloidais de dois líquidos imiscíveis, onde a fase dispersa é espalhada como uma gotícula na fase contínua, podendo ser, de forma mais comum, simples, como água dispersa em óleo (A/O) ou o óleo disperso em água (O/A); ou ainda, por dispersão múltiplas, como a emulsão dupla (A₁/O/A₂).

Na coacervação complexa, a encapsulação ocorre por interações eletrostáticas e intermoleculares em que os materiais de parede em quantidades estequiométricas, juntos em uma solução, se atraem, formando duas fases distintas, das quais, uma contém o coacervado precipitado, é, portanto, recuperada, e outra que contém o solvente, que é descartada (W. Q. OLIVEIRA *et al.*, 2019; YAO *et al.*, 2021).

Normalmente este método envolve cinco fases: dissolução (preparo de solução aquosa interna e externa com diferentes polímeros); emulsão (dispersão do núcleo ativo na solução

aquosa interna); coacervação (adição da fase aquosa externa na emulsão dupla com ajuste do pH da solução); gelação (redução de temperatura lentamente e refrigeração para que ocorra a formação da parede polimérica ao redor do núcleo); e endurecimento da parede (aprisionamento do agente ativo no núcleo).

Independentemente do método de encapsulação, a escolha do material de parede é fundamental para garantir a eficiência do processo e estabilidade das microcápsulas. Na microencapsulação por coacervação complexa, um núcleo ativo é encapsulado utilizando dois ou mais materiais de parede, normalmente os (bio) polímeros proteína e polissacarídeo (YAO *et al.*, 2021; YUE *et al.*, 2022). As proteínas e os polissacarídeos são importantes na produção de formas estruturais e multifuncionais para entregar compostos bioativos com biodisponibilidade melhorada (YUE *et al.*, 2022).

A proteína isolada de soro de leite (WPI) contém β -lactoglobulina, α -lactoalbumina, albumina sérica bovina e outras proteínas com propriedades emulsificantes, espumantes, gelificantes e anfífilas, que proporcionam excelente atividade de superfície, além de ter boa qualidade nutricional e baixo custo (BARBOSA & GARCIA-ROJAS, 2022; JIANG *et al.*, 2018; POLEKKAD *et al.*, 2021). A goma arábica é uma mistura de polissacarídeos e proteínas arabinogalactanas (proteoglicanos) com propriedades emulsificantes, solubilidade em água e baixa viscosidade mesmo em altas concentrações, o que pode efetivamente levar a formação de pós homogêneos (PEREIRA SOUZA *et al.*, 2017; POLEKKAD *et al.*, 2021; YUE *et al.*, 2022).

Há relatos na literatura sobre o processo de microencapsulação por coacervação complexa, utilizando GA e WPI conjuntamente e/ou isoladamente com outro material de parede. Paula *et al.* (2019) encapsularam *Lactobacillus plantarum* por coacervação complexa utilizando gelatina e GA, assim como Shaddel *et al.* (2018) que utilizaram o mesmo método e os mesmos materiais de parede para encapsularem antocianinas de framboesa preta. Em um outro estudo conduzido por Rudke *et al.* (2019), Ergosterol e *Agaricus bisporus* L. foram microencapsulados por coacervação complexa utilizando WPI e quitosana.

No entanto não foram encontrados estudos que utilizassem a coacervação complexa para encapsulação de ferro. Esse fator culminou no desenvolvimento desta pesquisa, cujo objetivo foi microencapsular sulfato ferroso heptahidratado (Fe^{2+}) por coacervação complexa, utilizando proteína isolada de soro de leite (WPI) e goma arábica (GA) como materiais de parede e caracterizar as microcápsulas de ferro em relação às propriedades morfológicas, térmicas e de estabilidade. As microcápsulas foram utilizadas também para fortificar bebida láctea fermentada.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento foi conduzido nos laboratórios de Bioprocessos e Biotecnologia do Instituto de Ciências Agrárias/Universidade Federal de Minas Gerais e no Complexo Agroindustrial São Geraldo e Laboratório de Solos do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais (IFNMG) – Campus Januária.

2.1 Materiais

O sulfato de ferro heptahidratado (FeII) foi adquirido da Merck, o polissacarídeo goma arábica (GA) da Sulfar Química e a proteína isolada de soro de leite (WPI) da Clean Whey. Foi utilizado óleo de soja comercial para emulsão simples. Reagentes de grau analítico foram utilizados. No preparo da bebida láctea a cultura láctea utilizada foi a DVS termofílica (Christian Hansen, Brasil), contendo cepas mistas de *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*.

2.2 Preparação das microcápsulas de ferro por coacervação complexa

Foram preparados 4 tratamentos (T1, T2, T3 e T4), variando a proporção de materiais de parede e núcleo ativo (1:1; 2:1; 4:1 e 2,5:3) e a concentração de WPI e FeII (2WPI:3FeII; 1WPI:1FeII; 3WPI:1FeII e 1, 5WPI:3FeII (p/p)). A metodologia de microencapsulação por coacervação complexa foi a de (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; DUQUE-ESTRADA *et al.*, 2019; DURÁN *et al.*, 2020; PRATAP-SINGH & LEIVA, 2021) com adaptações.

2.2.1 Dissolução

Os tratamentos foram preparados em processo de homogeneização em duas etapas: o ferro inicialmente foi solubilizado em 10 mL de água destilada. A fase oleosa foi preparada misturando 0,14 e 0,4 g (em razão da concentração de ferro) de lecitina de soja em 46 gramas de óleo em agitador magnético com aquecedor a 200 rpm por 30 minutos, à temperatura de 20 °C, seguido de 30 minutos de repouso. A fase aquosa interna correspondeu a proteína isolada de soro solubilizada em água destilada a 40 °C sob agitação magnética. Posteriormente, o pH foi ajustado para 8 com NaOH 0,5 Mol, como mostra a Figura 1. A fase externa da água foi preparada solubilizando a goma arábica em água destilada.

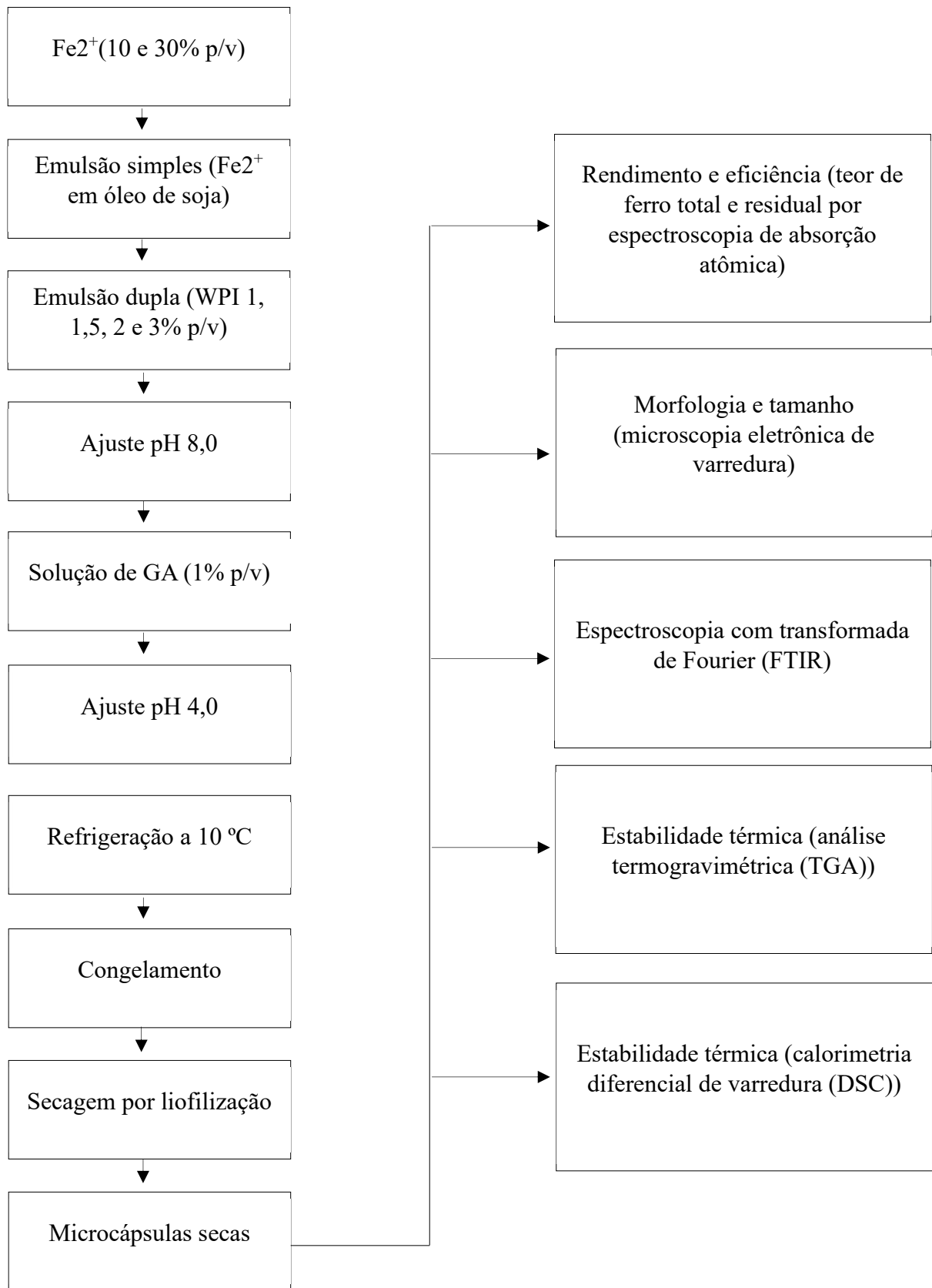


Figura 8: Fluxograma do processo de desenvolvimento e caracterização de microcápsulas de ferro por coacervação complexa.

2.2.2 Emulsão Simples (A/O)

Inicialmente o ferro (10 e 30%) foi solubilizado em água para preparação da emulsão simples. A solução foi dispersada gota a gota na fase oleosa (óleo mais lecitina de soja) usando um dispersor metálico acoplado a uma microrretífica (Dremel 3.000) a 10.000 rpm por 4 minutos.

2.2.3 Emulsão Dupla (A/O/A)

A emulsão simples foi dispersada na solução de WPI usando um dispersor metálico acoplado a uma microrretífica (Dremel 3.000) a 10.000 rpm por 4 minutos.

2.2.4 Coacervação

A solução de GA foi adicionada lentamente a emulsão II, e o pH foi ajustado para 4 com HCl 1 M a uma temperatura de 40 °C.

2.2.5 Gelação

O coacervado foi resfriado lentamente a 10 °C em banho de gelo e posteriormente deixado em repouso por 24h a ± 8 °C para decantação (Fig.1). O sobrenadante foi descartado e os coacervados foram congelados.

2.2.6 Liofilização

As microcápsulas foram secas em um liofilizador Chaist[®] sob pressão de 3,7 mbar e temperatura de -54 °C.

2.3 Avaliação de rendimento, teor de ferro e eficiência da microencapsulação

O rendimento e eficiência do processo e o teor de ferro foram calculados com base em (KAUL *et al.*, 2022; PRATAP-SINGH & LEIVA, 2021). O rendimento foi definido pela relação entre a quantidade total de sólidos coletados após secagem por liofilização sobre a quantidade inicial total de sólidos adicionados, representado pela Equação 1.

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{Quantidade total de sólidos coletados (g)}}{\text{Quantidade total de sólidos iniciais na solução (g)}} \times 100$$

O teor de ferro foi determinado pela adição de 0,5 g de microcápsulas em 5 mL de HNO₃ concentrado (70%). As microcápsulas foram digeridas em bloco digestor por 30 min a 130 °C, seguida de composição volumétrica de 50 mL. Posteriormente foram filtradas a vácuo em papel filtro Whatman nº 4. Os teores de ferro foram quantificados por espectrofotometria de absorção atômica (AAS). As curvas de calibração para quantificação de ferro foram feitas diluindo um padrão de 1000 mg/L de ferro em 0,3 mol/L (2 HNO₃) para concentrações de 0,2 mg/L, 0,5 mg/L, 1 mg/L, 5 mg/L e 10 mg/L.

Para calcular a eficiência 0,5 g de microcápsulas foram dissolvidas em 25 mL de água duplamente deionizada, e posteriormente agitada em agitador tipo Wagner a 50 rpm, durante 30 minutos. A solução foi então vertida, a vácuo, sobre um filtro de papel Whatman nº 4. Os sobrenadantes filtrados foram coletados e quantificados por AAS. A EE foi calculada usando a equação 2.

$$EE (\%) = \frac{\text{Teor total de ferro} - \text{Teor de ferro liberado na água}}{\text{Teor total de ferro}} \times 100$$

2.4 Caracterização das microcápsulas

As características das microcápsulas foram realizadas com base nos processos descritos por (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; DURÁN *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

2.4.1 Aparência, morfologia e tamanho das microcápsulas

Micrografias foram realizadas por microscopia ótica acoplada a uma câmera. A estrutura física e o diâmetro médio das microcápsulas foram obtidos através da análise de microscopia de varredura, realizadas no Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (DQ-UFMG). As amostras foram fixadas com fita dupla face em um stub cilíndrico de alumínio, os quais foram submetidos ao processo de recobrimento com carbono e então observadas em Microscópio Eletrônico de Varredura – FEI Quanta 200 FEG.

A distribuição de tamanho médio foi obtida medindo o diâmetro equivalente da área projetada por micropartícula. Este diâmetro refere-se ao diâmetro de um círculo que possui a mesma área da partícula analisada (BALDELLI *et al.*, 2020, 2022). O número de partículas

analisadas por caso foi de 5, escolhidas aleatoriamente entre um mínimo de 250. O software Fiji is Just ImageJ-win64 foi utilizado para a medição do tamanho.

2.4.2 Propriedades estruturais

Foram realizadas análises de estabilidade e degradação térmica para o tratamento que tende sequencialmente a apresentar maior rendimento e eficiência em caso de aumento da proporção de material de núcleo/parede e em posteriores estudos pilotos de produção em escala maior, conforme de acordo DURAN *et al.* (2020) com modificações.

2.4.2.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi realizada no Laboratório de Análise Térmica do DQ-UFMG em equipamento DTG-60H da Shimadzu, com atmosfera de ar sintético sob fluxo de 50 mL/min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C/min⁻¹, na faixa de temperatura entre 20 °C e 600 °C.

2.4.2.2 Análise de Calorimetria Exploratória (DSC)

A calorimetria exploratória foi realizada no Laboratório de Análise Térmica do DQ-UFMG em um equipamento UFMG DSC-60 da Shimadzu, com atmosfera de nitrogênio, sob fluxo de 50 mL/min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C/min⁻¹ em uma faixa de temperatura entre 10 e 300°C.

2.4.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A análise FTIR foi realizada no Centro Avançado de Biomateriais da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Os espectros de FTIR foram obtidos com um espectrômetro Nicolet 6700, na faixa espectral de 600 a 4000 cm⁻¹. As medidas espectroscópicas foram realizadas diretamente com o acessório PIKE Miracle TM em uma placa de cristal de reflexão simples de Ge. Uma ponta côncava foi usada para todos os espectros de FTIR.

2.5 Fortificação da bebida láctea com ferro livre e microencapsulado

A bebida láctea fortificada com ferro foi preparada conforme de Matos Reis *et al.* (2021), com modificações.

2.5.1 Desenvolvimento das bebidas lácteas fermentadas

Foram preparados 50 litros de bebida láctea utilizando como ingredientes: leite integral (40%); soro de leite (60%); amido modificado (0,8 % m/v); açúcar (10 % m/v); cultura láctica termofílica Christian Hansen (1% m/v) e sulfato de ferro livre e microencapsulado. Todos os ingredientes, com exceção do ferro, foram misturados, colocados em uma iogurteira industrial com capacidade para 250 litros e submetidos a aquecimento de 85 °C por 10 min. A mistura foi então resfriada até a temperatura de 45 °C, quando a cultura láctica foi adicionada. Quando o pH atingiu 4,6 a mistura foi resfriada e mantida a 5 ± 2 °C durante toda a quebra do coágulo. Amostras de 100 mL foram separadas para realização do processo de fortificação com ferro livre e encapsulado.

De acordo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para ser classificado como alimento fortificado, o produto líquido deve apresentar 15% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro/100 mL. Portanto, para cada 100 mL da bebida láctea foram adicionados 3,3 mg de ferro livre e 2,5 g de microcápsulas de ferro, para se chegar ao valor médio de 1,65 mg de ferro/100 mL de bebida láctea, o que representa 15% da maior IDR de ferro para crianças de 0 a 5 anos. Esse valor foi estimado com base na IDR de ferro (para a primeira infância) preconizado pela ANVISA, Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA/EUA) e Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA/EUROPA).

As bebidas lácteas foram envasadas em embalagens plásticas de 200 mL, devidamente identificadas e armazenadas sob refrigeração a $5 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$.

2.5.2 Quantificação de ferro nas bebidas lácteas

A quantificação de ferro foi realizada nos tempos de 7 e 21 dias após a fabricação da bebida por AAS, conforme descrito no item 2.2.

2.6 Delineamento Experimental e Análise Estatística

O experimento foi conduzido por Delineamento Inteiramente Casualizado (DIC). Para cada tratamento foram preparadas 5 amostras de coacervação complexa. Os cálculos de rendimento e eficiência foram realizados em 5 repetições por tratamento. Para determinar o tamanho das microcápsulas, imagens de microscopia de varredura foram analisadas em 5 repetições por tratamento. Análise FTIR foi realizada em triplicata e DSC e TGA foi realizada em uma amostra do tratamento que tende a apresentar maior rendimento e EE em estudos pilotos de maior escala. Os dados são apresentados como médias e desvio padrão. As médias foram comparadas por Análise de Variância (ANOVA) com o teste de Tuckey a um nível de significância de ($P < 0,05$) utilizando o software Sisvar.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Eficiência e rendimento da microencapsulação e teor de ferro nas microcápsulas

A eficiência, assim como o rendimento, são parâmetros importantes de avaliação do processo de microencapsulação, principalmente no que tange a escalabilidade, viabilidade econômica, desempenho do método e estimativa do sistema de entrega de nutrientes (KAUL *et al.*, 2022). Estes parâmetros podem sofrer variação em função da concentração e tipo de material de parede, proporção material de parede/núcleo e método utilizado (KAUL *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2020). A forma do ferro escolhida também podem ter implicações na eficiência e rendimento. Normalmente, o percentual desses parâmetros é superior, quando se utiliza o gluconato e sulfato de ferro, em comparação com citrato e cloreto de ferro.

Os valores médios de eficiência e rendimento (Tabela 5) variaram entre $50,39 \pm 0,64$ a $55,78 \pm 3,24$ e $44,62 \pm 9,45$ a $61,15 \pm 9,33$, respectivamente. Utilizando-se do teste de Tuckey ($p < 0,05$) houve diferença significativa nos valores de eficiência entre os tratamentos I e IV, com o tratamento IV apresentando a maior eficiência. No entanto não houve diferença significativa entre os tratamentos em relação ao rendimento e teor de ferro.

Os resultados de eficiência são semelhantes a outros estudos de encapsulamento de diferentes sais de ferro relatados na literatura. Churio *et al.* (2018) ao encapsularem sais de ferro não-heme ou mistura de ferro heme/não-heme com alginato, obtiveram EE entre $56,0 \pm 8,1$ e $78,5 \pm 2,9$ %. Já Duque-Estrada *et al.* (2019) encontraram EE variando entre 10 e 50% após sete dias de armazenamento, ao encapsularem sulfato ferroso heptahidratado em polirricinoleato de poliglicerol.

A eficiência máxima de gluconato ferroso encapsulado em quitosana foi de 38,19%, em

Tabela 6: Eficiência e rendimento de encapsulamento, e concentração de ferro em microcápsulas secas

| Tratamento | Eficiência (%) | Rendimento (%) | Teor de ferro (mg/g) |
|------------|-----------------|----------------|----------------------|
| I | 50,39 ± 0,64 b | 54,62 ± 8,40 a | 1,33 ± 0,01 a |
| II | 53,14 ± 4,74 ab | 56,80 ± 8,94 a | 1,29 ± 0,05 a |
| III | 50,93 ± 1,20 ab | 44,62 ± 9,45 a | 1,32 ± 0,03 a |
| IV | 55,78 ± 3,24 a | 61,15 ± 9,33 a | 1,29 ± 0,02 a |

Médias seguidas de letras distintas diferem entre si pelo Teste Tukey ($p < 0,05$).

Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII.

trabalho conduzido por (MULIA *et al.*, 2019). Em outro estudo, Naktinienè *et al.* (2021) obtiveram variação de EE entre 52 e 96% ao encapsularem sulfato de ferro (III) em WPI por emulsão dupla. Além disso, Barbosa & Garcia-Rojas (2022) relataram EE entre $66 \pm 0,99$ e $70,7 \pm 0,69\%$ de ferro microencapsulado em WPI e sacarose após sete dias de armazenamento.

Em relação ao rendimento, resultados análogos aos desta pesquisa foram relatados por Handayani *et al.* (2023), que obtiveram valores entre 46,7 e 65,9%, ao encapsularem gluconato ferroso em quitosana; Kaul *et al.* (2022) encontraram valores de rendimento entre 49,28 e 56,6% em nanocápsulas de ferro e zinco a base de amido de batata e maltodextrina; Churio & Valenzuela (2018) revelaram rendimento de 52 e 53% para microcápsulas de sulfato ferroso e eritrócitos bovino atomizados em maltodextrina, respectivamente; e Pratap-Singh e Leiva (2021) que encontraram rendimento ente 53 e 73,5% para microcápsulas de ferro e zinco em isolado proteico de soro de leite e Eudraguard. No entanto, resultados inferiores foram relatados por Mulia *et al.* (2019), que obtiveram rendimento máximo de 43,47% ao encapsularem gluconato ferroso em quitosana.

O tratamento IV é o único tratamento em que a proporção de material de núcleo é maior que a proporção de material de parede. E apesar de estatisticamente, este tratamento não ter apresentado diferenças significativas com os demais, a medida que a proporção de material de parede diminui em relação a proporção do material de parede nos tratamentos III, II e IV, existe uma evidência de aumento na eficiência e rendimento, por isto, escolhido para algumas análises. E esta evidência pode ser estudada de forma mais consistente em estudos pilotos de escalabilidade.

Trabalhos anteriores divergem neste sentido. Kaul *et al.* (2022) observaram aumento na eficiência de encapsulamento com o aumento do material de núcleo em microcápsulas de amido

de batata e maltodextrina carregadas com ferro. Resultados opostos foram relatados por Churio *et al.* (2018), que encontraram percentual de eficiência entre 56 e 78% em microesferas de diferentes sais de ferro em alginato de sódio, sendo que os menores percentuais de rendimento foram proporcionais ao aumento do material de núcleo; e, por Wardhani, Ulya, *et al.* (2021), que relataram maior eficiência de 87,2%, obtida na menor concentração de ferro em microcápsulas de ferro em alginato de sódio degradado.

Os teores de ferro variaram entre 1,29 e 1,33 mg/g (Tabela 6). Concentrações semelhantes foram relatadas por (PRATAP-SINGH e LEIVA, 2021). Os autores encontraram valores entre 0,43 e 5,14 mg/L de ferro em microcápsulas com diferentes concentrações de WPI e Eudraguard, sendo que aproximadamente 47% dos tratamentos apresentaram valores inferiores a 2 mg/L.

Yue *et al.* (2022) relataram concentração de ferro de 11,88 e 10,84 mg/g em microcápsulas de WPI e GA. Filiponi *et al.* (2019) relataram valores de 13,78 e 13,76 mg/g de microcápsulas de maltodextrina e uma mistura de maltodextrina/polidextrose carregadas com ferro-peptídeo. Já Kaul *et al.* (2022) encontraram valores bem superiores (53,46 a 89,30 mg/g) ao encapsularem ferro em amido de batata e maltodextrina.

Dessa forma, as diferenças nos teores de ferro encontrados nas microcápsulas podem estar associadas a concentração do material de núcleo e materiais de parede, a proporção de um para o outro, e da adesão do material aos equipamentos, que vão depender do tipo de método escolhido.

3.2 Aparência, morfologia e tamanho

3.2.1 Microscopia óptica e microscopia de varredura dos coacervados

Micrografias ópticas da formação do complexo WPI-GA-Fe²⁺ frescas podem ser vistas na Figura 10. Em todos os tratamentos é possível observar a formação de uma estrutura definida, composta por complexos mononucleares e multinucleares. Os complexos com círculos externos maiores, de aparência mais clara e círculos internos menores, mais escuros, podem ser assumidos como as microcápsulas do complexo WPI-GA-Fe²⁺. A microscopia de varredura (Figura 11) mostra a estrutura e morfologia (Figura 11A-D) das microcápsulas e os diferentes compostos presentes (Figura 11E-F).

Nas microcápsulas (Figura 11E) formadas pelo complexo WPI-GA-Fe²⁺ estão presentes Oxigênio, Sódio, Enxofre, Cloro, Cálcio e Ferro, representados, na sequência, pelas cores, roxa,

rosa, amarelo, azul, verde água e vermelho. A presença destes elementos está relacionada aos materiais de parede e material de núcleo utilizado no processo de microencapsulação. A presença de enxofre, que acendeu uma alerta, em função da toxicidade em altas concentrações, pode estar associada a forma do ferro utilizada. O sulfato ferroso a depender do processo de produção, apresenta grau de pureza distintos, e podem conter em sua composição contaminantes (PETERSON, 2008; VIEIRA, 2005; VIGÂNCIO, 2014). Praticamente todos os processos de

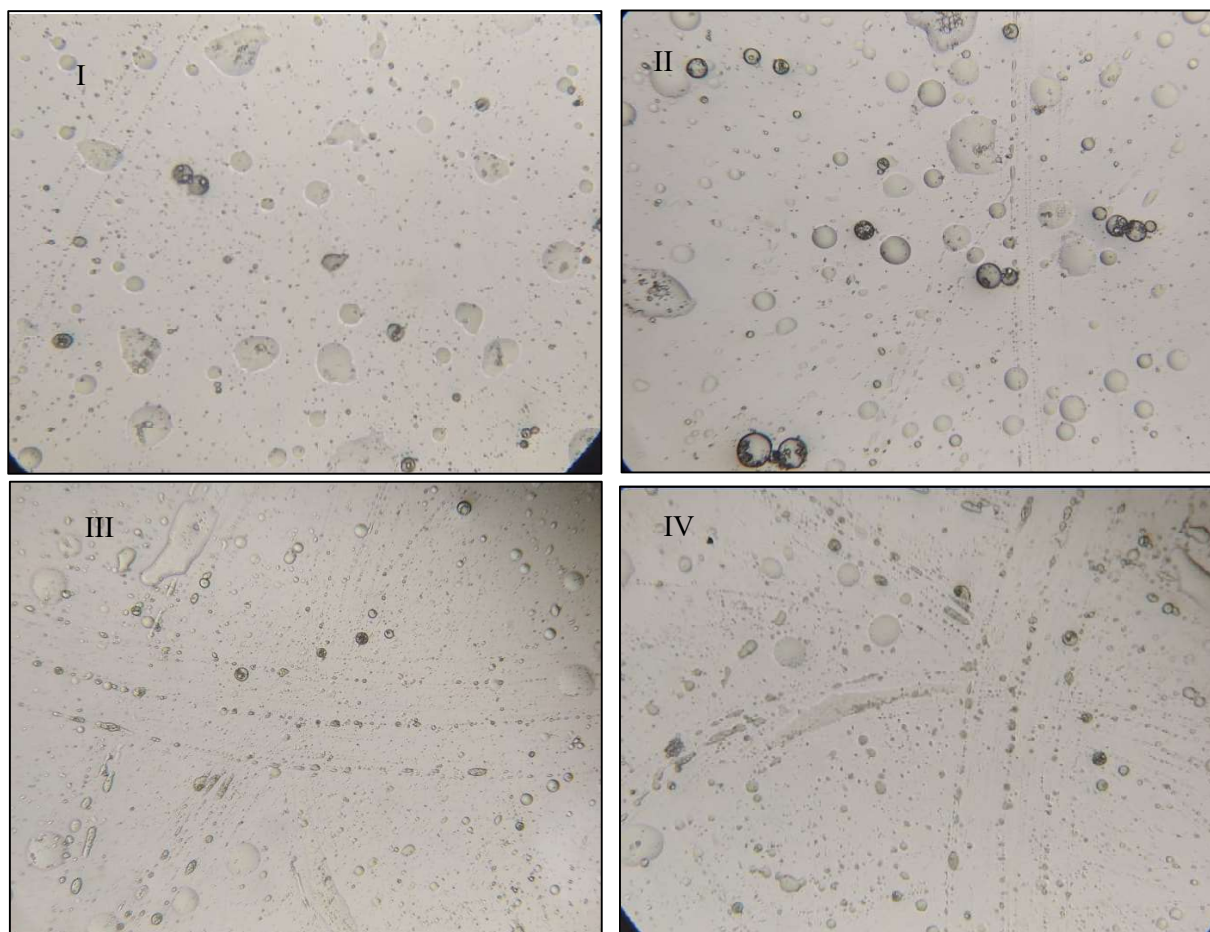


Figura 10: Imagens ópticas (40x) de complexos coacervados WPI-GA-Fe em diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII.

produção de sulfato ferroso envolvem o ácido sulfúrico, e este é obtido através do enxofre (PETERSON, 2008, VIGÂNCIO, 2014). Estes fatores podem explicar a presença de enxofre nas microcápsulas. A presença destes compostos leva a uma outra questão de pesquisa: em que quantidades estão presentes.

Pelas imagens é possível identificar que os Tratamentos I e IV são os que têm maior concentração de ferro, pela maior presença da coloração vermelha. Esse fator fica mais nítido nas imagens da Figura 3D, mapa exclusivo dos íons de ferro.

Pelo grau de circularidade (Tabela 7), fator de forma, que avalia a regularidade das micropartículas, isto é, o quanto estão próximas ou distantes de um círculo perfeito, a forma microcápsulas do complexo WPI-GA-Fe²⁺ apresentam-se como irregulares, exceto as do Tratamento IV, que se aproximaram de um círculo perfeito. A Figura 11C-D confirma essa irregularidade, ao apresentar imagens aumentadas das microcápsulas, em formatos mais achatados, amassados.

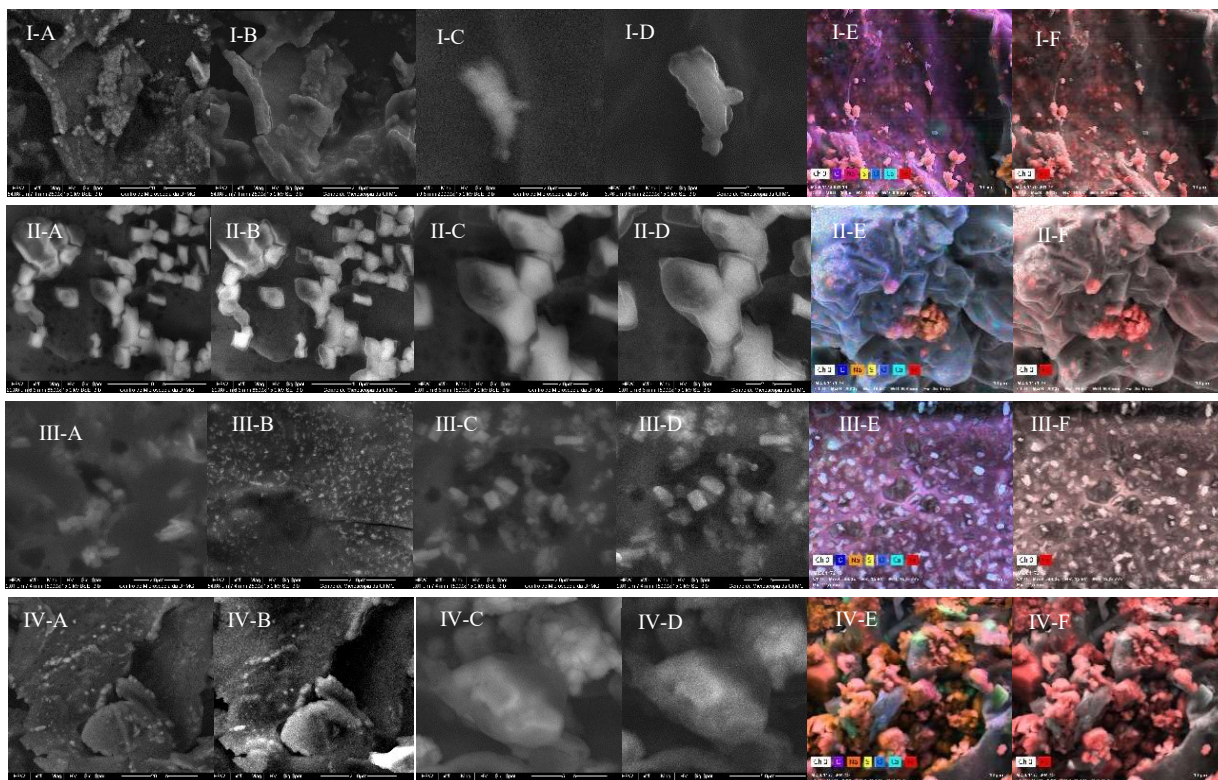


Figura 11: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de complexos coacervados WPI-GA-Fe em diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII. As imagens I, II, III, IV-A são de elétrons retroespalhados (2500x); as I, II, III, IV-B são de elétrons secundários (2500x); I, II, III, IV-C são de elétrons retroespalhados (10000x); I, II, III, IV-D são de elétrons secundários (10000x); I, II, III, IV-E são mapas de elementos químicos (2500x); I, II, III, IV-F são mapas do elemento ferro (2500x).

Churio & Valenzuela (2018) também encontraram micropartículas irregulares ao encapsularem ferro em maltodextrina. Segundo os autores essa morfologia é típica para micropartículas de maltodextrina secas por spray.

A circularidade de microcápsulas varia de 0 a 1, e, quanto mais próximo de 0, a forma não tem nada a ver com círculo, quanto mais próximo de 1, círculo perfeito. As microcápsulas do complexo WPI-GA-Fe²⁺ apresentaram circularidade entre 0,01 e 0,74.

Nota-se também que há uma diminuição deste fator em relação ao aumento na concentração de material de parede e que o formato das microcápsulas tende a regularidade nos tratamentos em que a concentração de ferro é \geq a concentração de material de parede.

Para avaliar o tamanho (Tabela 7) das microcápsulas, mediu-se o diâmetro do círculo equivalente, que corresponde ao diâmetro de um círculo de área equivalente à da microcápsula analisada. Os tamanhos variaram entre $0,5 \pm 0,4$ a $5,1 \pm 2,1 \mu\text{m}$, não havendo diferença significativa pelo teste de Tuckey ($p < 0,05$) entre os tratamentos.

Esses valores estão dentro da faixa considerado por Ré (1998) como micropartículas, ou seja, entre 0,2 e 500 μm . Tamanhos inferiores à de 0,2 μm são consideradas nanocápsulas e acima de 500 μm são macrocápsulas.

Não adotando como regra geral, mas o tamanho das microcápsulas, selecionadas aleatoriamente após análise no Fiji, são inversamente proporcionais a regularidade da forma, medida pela circularidade. Quanto menor o tamanho da microcápsula, maior sua circularidade, e conseqüentemente, mais próxima de um círculo perfeito é a sua forma. Isso ocorre também em relação a concentração de ferro. Os tratamentos em que as microcápsulas apresentaram menores tamanhos foram os que a concentração de ferro era igual ou maior a concentração de material de parede.

Tabela 7: Tamanho e circularidade de microcápsulas do complexo WPI-GA-Fe²⁺

| Tratamento | Tamanho (μm) | Circularidade (0,0-1,0) |
|------------|---------------------------|-------------------------|
| I | $0,5 \pm 0,4$ a | $0,41 \pm 0,31$ ab |
| II | $4,0 \pm 4,5$ a | $0,01 \pm 0,08$ a |
| III | $5,1 \pm 2,1$ a | $0,01 \pm 0,07$ a |
| IV | $0,5 \pm 0,4$ a | $0,74 \pm 0,34$ b |

Médias seguidas de letras distintas diferem entre si pelo Teste Tukey ($p < 0,05$).

Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII.

Resultados opostos foram relatados por Cian *et al.* (2021), ao microencapsularem ferro e ácido ascórbico com polipeptídios da proteína de grãos usados de cervejarias por spray drying. O tamanho médio das microcápsulas de ferro variou entre 7,4 e 12,9 μm , e o aumento do teor de ferro aumentou o tamanho das microcápsulas. Churio & Valenzuela (2018) também relataram aumento proporcional (entre 918 e 16.643 nm) de micropartícula de ferro encapsuladas por spray drying em maltodextrina, com a concentração do material nuclear. Já

os tamanhos de cápsulas de sulfato ferroso avaliados por Kaul *et al.* (2022) são semelhantes aos encontrados nesta pesquisa. Os autores relataram tamanho variando entre 166,6 e 793 nm.

3.3 Propriedades Estruturais

3.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia FTIR é utilizada para identificar os grupos funcionais presentes nas microcápsulas, e assim analisar se o material de núcleo foi ou não encapsulado no material de parede. No trabalho foram utilizados materiais de paredes contendo grupos carboxílicos e grupos aminas como compostos ionizáveis. Não foi realizado espectros infravermelhos para os materiais de parede. No entanto, González-Martínez *et al.* (2017), realizaram análise FTIR para os polímeros (WPI e GA), e estes foram utilizados como referencia para interpretação dos espectros FTIR desta pesquisa.

Os autores supracitados verificaram que os espectros WPI apresentaram forte banda de absorção em 3270 cm^{-1} , que são correspondentes a vibrações (contração) da ligação O – H); em 3065 cm^{-1} houve uma vibração fraca de absorção (alongamento N – H, amida B); a 2955 cm^{-1} (alongamento C – H); a 1628 cm^{-1} (alongamento C = O, unidade acetilada -- CONH₂, característico do grupo amida I), pico resultante da (flexão de N – H) e da combinação de (alongamento C – N, amida II); a $1520, 1390$ e 1231 cm^{-1} uma vibração de sobretom (flexão N – H) e (alongamento C – N, amida III); a 1149 cm^{-1} uma faixa de alongamento simétrica (C – O – C) e a 1078 cm^{-1} um alongamento de vibração forte de (C – O). A GA apresentou as bandas de absorção típicas de um polissacarídeo, a 3308 cm^{-1} (-- OH banda larga); a 2937 cm^{-1} vibração (alongamento C -- H); a 1596 cm^{-1} (vibração de alongamento assimétrica C = O); a 1415 cm^{-1} faixa simétrica forte (alongamento – COO⁻) e a 1024 cm^{-1} (Alongamento C – O – C).

Com base nesses dados foi analisado o FTIR (Figura 11) dos coacervados do complexo WPI-GA (utilizados para encapsular o ferro), do presente estudo. Em todos os tratamentos é possível observar uma faixa estreita entre 3290 cm^{-1} (T III) e 3352 cm^{-1} (T I), o que de acordo González-Martínez *et al.* (2017), é atribuído ao alongamento da ligação O – H. É possível observar também uma vibração entre 2920 cm^{-1} (T 1) e 2931 cm^{-1} (T II), que é atribuído ao (alongamento C – H). Houve um deslocamento do pico da amida I, que era de 1628 cm^{-1} em WPI no trabalho de González-Martínez *et al.* (2017), para entre $1635,3\text{ cm}^{-1}$ (T II) e $1650,8\text{ cm}^{-1}$

¹ (T IV) no complexo WPI-GA, bem como diminuição da banda amida II (entre 1535 e 1546,6 cm^{-1}) e do grupo amida III (entre 1369 e 1373 cm^{-1} e 1234 a 1249 cm^{-1}).

Com essas características pode se inferir que a formação do complexo WPI-GA ocorreu tanto por interação eletrostática (resultante da coacervação complexa) entre os grupos amino da WPI e os grupos carboxilas da GA na região da carbonil-amida, quanto pela contribuição de aglomerados de água de ligação de hidrogênio. Yue *et al.* (2022) também relataram que as interações dominantes para manter as estruturas proteicas de ordem superior em montagens fibrilares de proteína isolada de soro de leite e goma arábica para transportar ferro foram interação eletrostática, interação hidrofóbica e ligação de hidrogênio.

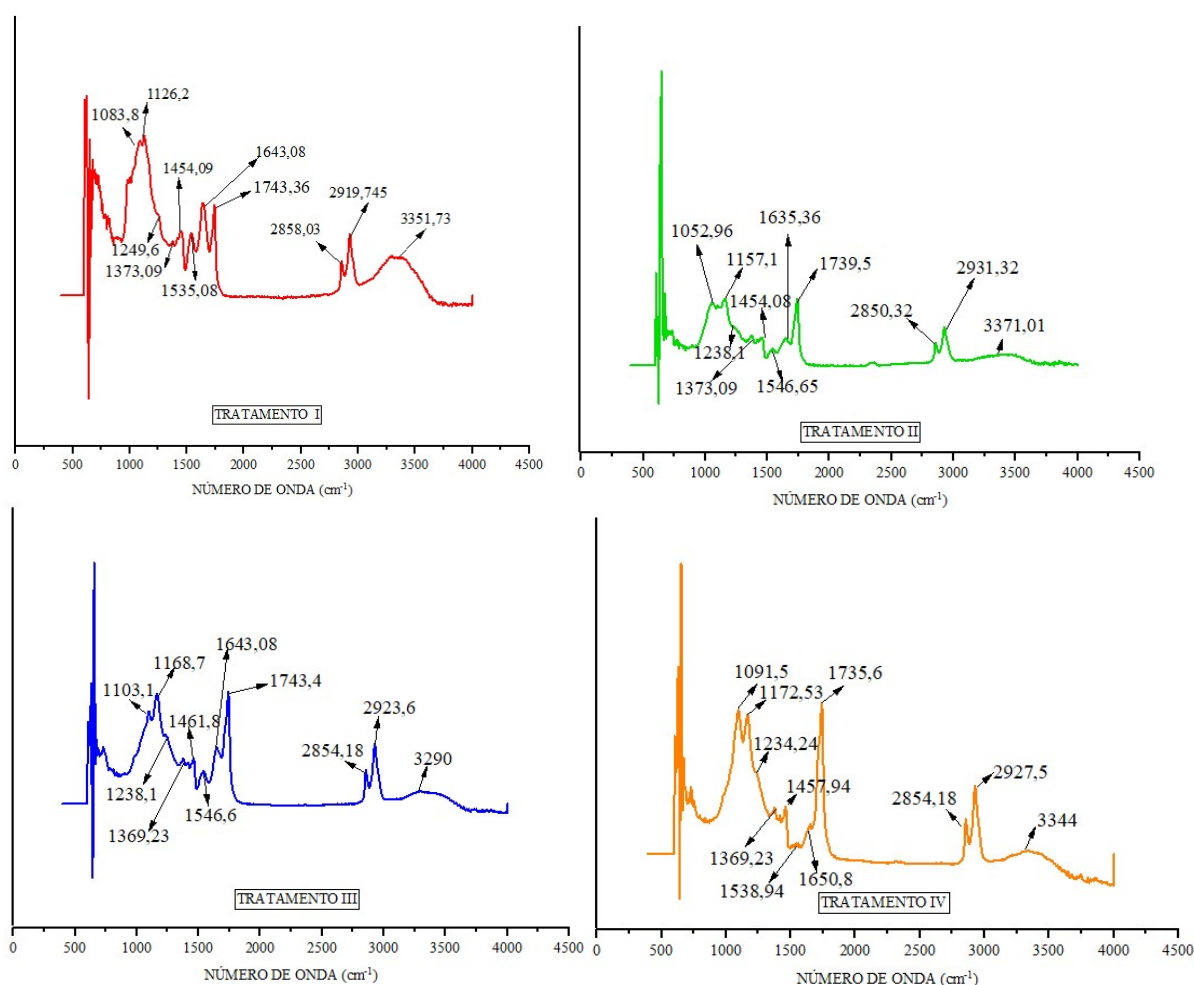


Figura 12: Espectros FTIR de microcápsulas de complexos coacervados WPI-GA-Fe com diferentes proporções de massa. Os tratamentos I, II, III e IV correspondem respectivamente a: 2 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII; 1 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII; 3 g de WPI, 1 g de GA e 1 g de FeII e 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de FeII.

A presença de grupos funcionais nos espectros FTIR mostra a presença de WPI-GA e Fe, o que possibilita concluir, que o processo de encapsulamento foi realizado com sucesso. Estes resultados são semelhantes aos de Durán *et al.* (2020) que encontraram bandas

de absorção próximas a 3500 cm^{-1} (indicativo de ligações O – H) para matrizes comestíveis de ferro microencapsuladas em soro de leite e alginato de sódio.

Os autores observaram também um pico de absorção presente entre 2900 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} em todas as matrizes, que representam um alongamento das ligações C – H, resultante da inclusão de soro de leite em suas formulações. Ainda de acordo os autores, ao preparar as matrizes, um novo material foi formado, resultante principalmente de interações hidrofílicas de ligações O – H e C – O.

Essas interações surgem a partir de rearranjos moleculares, transferência de energia ou formação de complexos químicos, e quando acontecem entre cargas diferentes da proteína e do polissacarídeo, são denominadas interações eletrostáticas, regidas por fatores como pH, força iônica, densidade de carga, razão do biopolímero e massa molecular (DURÁN *et al.*, 2020; SANTOS, DA COSTA & GARCIA-ROJAS, 2018; PEREZ *et al.*, 2009).

Os espectros de microcápsulas de ferro também foram semelhantes aos de Wardhani *et al.* (2020), que observaram um grupo largo de O – H entre 3000 e 3700 cm^{-1} , grupos metil e carbonila em 2700 cm^{-1} e grupos acetila em 1720 cm^{-1} em amostras de ferro encapsuladas com glucomanano hidrolisado.

Uma outra pesquisa conduzida por Shaddel *et al.* (2018), revelou picos na faixa de 3307 cm^{-1} , indicador de grupos amina e de 2923 cm^{-1} , relacionados a grupos de carboxilas livres, em microcápsulas de extrato de framboesas pretas encapsuladas em gelatina e goma arábica. Esses resultados são indicativos de reação química de interação eletrostática em que grupos amina da gelatina (+) interagem com grupos de carboxila livre (-) da goma arábica, formando os grupos amida. Esses indicativos de picos de amina e carboxilas foram comprovados por valores de potencial zeta negativos nas microcápsulas.

3.3.2 Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica (TGA) é uma técnica termoanalítica que avalia o comportamento da matéria e suas transformações quando esta é submetida a mudanças de temperatura de maneira controlada. Na análise termogravimétrica a estabilidade e as características térmicas de polímeros são monitoradas pelas variações das massas (perda e/ou ganho) que são medidas em função da temperatura e/ou do tempo (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; TERRA *et al.*, 2022).

As curvas de TGA e termogravimétrica derivada (DTG), realizadas em atmosfera de ar sintético e nitrogênio (Figura 12) e os dados da Tabela 8 mostram que as microcápsulas de ferro apresentaram pelo menos cinco estágios de decomposição.

No primeiro estágio, na temperatura entre 32 e 148 °C, houve um decréscimo de massa de 7,14%. Essa ocorrência pode ser atribuída a evaporação de água adsorvida. Na temperatura de 331,57 °C houve uma perda de massa de 33,66%, seguida por um decréscimo de 13,05% a 384,52 °C, e, posteriormente uma perda de 18,87% de massa a uma temperatura de 473,26 °C. Esses eventos podem estar associados a degradação da proteína e do polissacarídeo. Pode ser observado ainda um resíduo de 22,24%.

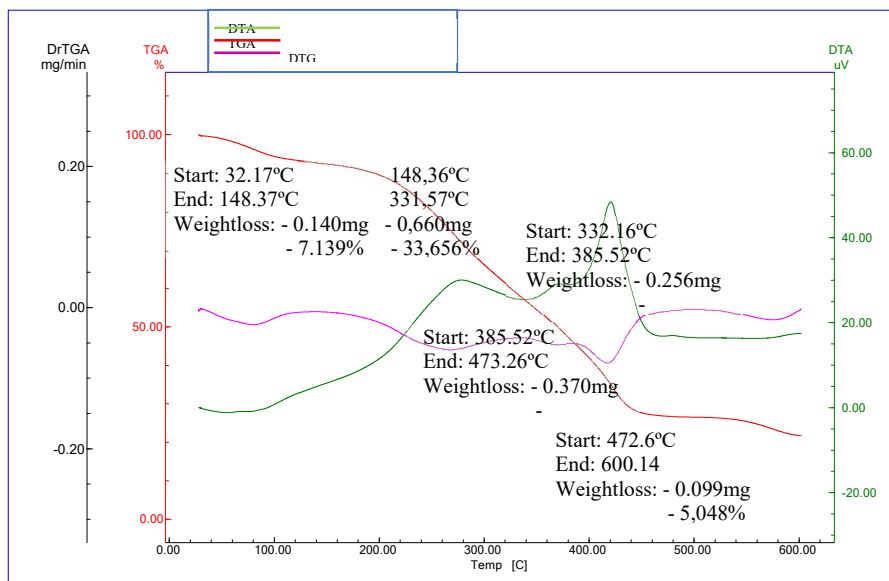


Figura 13: Análise termogravimétrica – microcápsulas contendo 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de Fe²⁺

Cinco estágios de degradação também foram relatados por Katuwavila *et al.* (2016), em nanopartículas de alginato carregadas com ferro. Os autores identificaram um evento de decomposição entre 110 e 180 °C. Especificamente, houve uma perda de peso de 30% a 267 °C (a temperatura do ponto de inflexão), seguida por uma perda de peso de 25% a 539 °C devido à interação dos ferrosos com o COO⁻/OH grupos do alginato. O peso residual foi de 20%, e pode estar associado à formação de óxidos ferrosos adicionais.

Tabela 8: Parâmetros termogravimétricos de microcápsulas de ferro

| Estágios | Tratamento IV | |
|------------|------------------------------|-----------------|
| 1º Estágio | T _{if} ^a | 32,17 e 148,37 |
| | M ^b | 7,14 |
| 2º Estágio | T _{if} ^a | 148,36 e 331,57 |
| | M ^b | 33,65 |
| 3º Estágio | T _{if} ^a | 332,16 e 385,52 |
| | M ^b | 13,05 |

| | | |
|--------------------|------------------------------|-----------------|
| 4º | T _{if} ^a | 385,52 e 473,26 |
| Estágio | M ^b | 18,87 |
| 5º | T _{if} ^a | 472,6 e 600,14 |
| Estágio | M ^b | 5,05 |
| % resíduo a 600 °C | - | 22,24 |

^a Temperatura inicial e final de degradação (°C). ^b Porcentagem de perda de massa em cada estágio de degradação (%).

A degradação térmica das microcápsulas de ferro iniciou-se na temperatura de 32,17 °C, com pico de degradação na faixa de temperatura entre 148,36 e 331,57 °C. Isto significa que as microcápsulas produzidas podem ser incorporadas em diferentes processos tecnológicos alimentares e/ou diferentes matrizes alimentares em que a temperatura de processamento (etapa em que as microcápsulas de ferro serão incorporadas) e armazenamento sejam inferiores a 32 °C. O método de coacervação complexa produz microcápsulas resistentes ao calor, com características de liberação controlada baseadas em estresse mecânico, temperatura e liberação sustentada (DONG *ET AL.*, 2011; MUÑOZ-MORE *ET AL.*, 2023; ROCHA-SELM *ET AL.*, 2013).

Pode-se inferir pelas análises FTIR e TGA que houve um aprisionamento bem-sucedido de íons ferrosos em microcápsulas de WPI e GA, tendo estas uma boa estabilidade, com o pico de degradação máxima em 331,57 °C, podendo ser incorporada em diferentes processos tecnológicos alimentares.

3.3.3 Análise de Calorimetria Exploratória (DSC)

A análise de calorimetria exploratória (DSC) é importante para determinar as possíveis interações que ocorrem em sistemas poliméricos, além de fornecer dados importantes sobre propriedades térmicas. Dentre estes, a transição vítrea (T_g) é uma propriedade importante para preservar a qualidade, processabilidade, armazenamento e estabilidade de produtos alimentícios (ARAÚJO, 2011; GASPARINI, 2016). A T_g está relacionada ao estado físico do material. Abaixo da temperatura de T_g diz-se que o material está no estado vítreo, quando o oposto ocorre o material está no estado amorfo.

A liberação do material de núcleo ocorre justamente na T_g, quando a estrutura vítrea da matriz muda para o estado elastomérico, no qual o material tem maior permeabilidade, mobilidade (RÉ, 1998; SABLANI *et al.*, 2007). A Figura 13 apresenta a curva de comportamento térmico das microcápsulas.

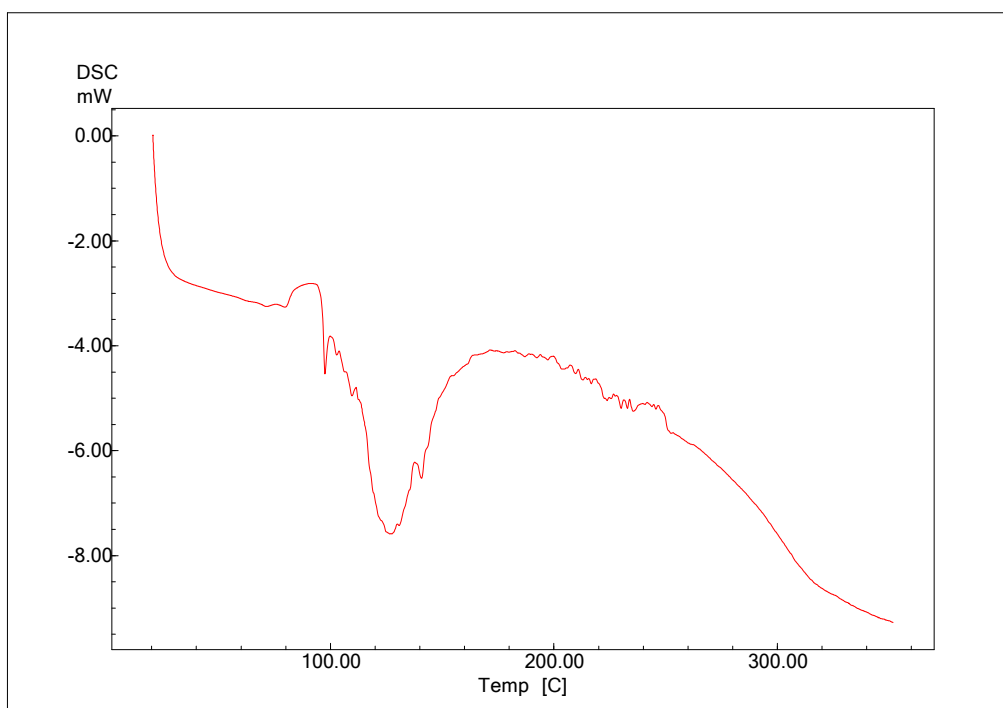


Figura 14: Análise de Caloria Exploratória – microcápsulas contendo 1,5 g de WPI, 1 g de GA e 3 g de Fe²⁺

Pela curva é possível inferir que, primeiramente, à uma temperatura de 30 °C, tem-se uma inflexão, que está associada a T_g . Posteriormente, tem-se um evento endotérmico, com temperatura de pico de aproximadamente 130 °C, que está associado a temperatura de fusão (T_f). A curva mostra também um pequeno pico antes do evento de fusão, e uma concavidade no pico de fusão. Estes eventos são característicos de material polimérico.

Esses achados são semelhantes aos de Durán *et al.* (2020), que observaram temperaturas de 40 e 145 °C para T_g e T_f , respectivamente, em matrizes de sulfato ferroso encapsuladas com WPI e alginato. Os autores observaram que a adição de outra fonte de ferro (glóbulos bovinos secos) aumentou a estabilidade térmica das matrizes, justamente por terem aumentado a T_g . Para os autores o comportamento térmico das matrizes (bem semelhantes aos resultados desta pesquisa) é compatível com as características ideais para posterior utilização deste composto na preparação de suplementos orais e/ou alimentos fortificados.

3.4 Teor de ferro na bebida láctea

A bebida láctea é um produto resultante da mistura do leite e soro de leite, adicionado ou não de produto(s) ou substância(s) alimentícia(s), gordura vegetal, leite(s) fermentado(s), fermentos lácteos selecionados e outros produtos lácteos, na qual, a base láctea deve representar

pelo menos 51% (massa/massa) do total de ingredientes do produto (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 2005). A bebida láctea, assim como outros produtos lácteos são boas fontes de proteínas, cálcio, vitaminas e outros nutrientes, porém são pobres em ferro, o que os configura como matrizes alimentares ideais para fortificação (dos Santos Sousa *et al.*, 2015).

Nesse contexto ferro livre e microencapsulado foi adicionado em bebidas lácteas fermentadas, e avaliadas quanto aos teores de ferro no prazo de 7 e 21 dias de armazenamento (Tabela 9). Observou-se que nas bebidas acrescidas de ferro microencapsulado o teor de ferro foi 1205 e 1764% (Figura14) superior as bebidas acrescidas de ferro livre, em 7 e 21 dias, respectivamente.

Tabela 9: Quantidade de ferro presente em bebida láctea, bebida láctea fortificada com ferro livre e bebida láctea fortificada com ferro microencapsulado

| Tratamento | Período de Armazenamento | |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| | 7 DIAS | 21 DIAS |
| | Teor de ferro (mg/100mL) | |
| BL | 0,08 ± 0,04 ^a | 0,02 ± 0,01 ^a |
| BLFL | 0,19 ± 0,05 ^b | 0,14 ± 0,02 ^b |
| BLFM | 2,29 ± 0,02 ^c | 2,47 ± 0,05 ^c |

BL – Bebida láctea fermentada sem ferro; BLFL – Bebida láctea fermentada com ferro livre; e, BLFM – Bebida láctea fermentada com ferro microencapsulado

Com relação a concentração de ferro nas bebidas lácteas houve diferença significativas entre os três tratamentos pelo teste de Tuckey ($p < 0,05$). O teor de ferro na BLSF foi de 0,08 e 0,02 mg/100mL, no período de 7 e 21 dias de armazenamento. Na BLFL, no sétimo dia após a produção, o teor de ferro foi 237,5% superior em relação a controle, ao passo que na BLFM esse percentual aumenta para 2.862%. Já após 21 dias, a concentração de ferro em BLFL foi superior a controle em 700% e a BLFM em 12.350%. Comparando as duas bebidas fortificadas o teor de ferro em BLFM foi 1.205 e 1.764% superior a BLFL, em 7 e 21 dias, respectivamente.

Lindsay *et al.* (2019) incorporaram microcápsulas de sulfato ferroso pré-tratadas com etanol (MSFE) e etanol + ultrassom (MSFEU) em abóbora. A abóbora *in natura* apresentou teor de ferro de $0,77 \pm 0,04$ g/100 g, enquanto a abóbora adicionada de MSFE apresentou 16,83 g/100 g e a adicionada de MSFEU 12,03 g/100 g, o que equivale a 2186 e 1562%, respectivamente. Outra pesquisa, conduzida por Carvalho *et al.* (2021) também incorporaram microcápsulas de sulfato ferroso pré-tratadas com etanol (MSFE) e etanol + ultrassom

(MSFEU) em abacaxi. O abacaxi seco (sem incorporação) apresentou teor de ferro de $28,3 \pm 10,4$ mg/kg. Já os abacaxis em que as MSFE e MSFEU foram incorporadas aumentaram o teor de ferro em até 1046,4% e 1157,5%, respectivamente, a depender do tempo de pré-tratamento das microcápsulas.

Ao final de 21 dias de armazenamento, o percentual de diferença no teor de ferro foi maior tanto na comparação das bebidas fortificadas com a controle, quanto na comparação entre

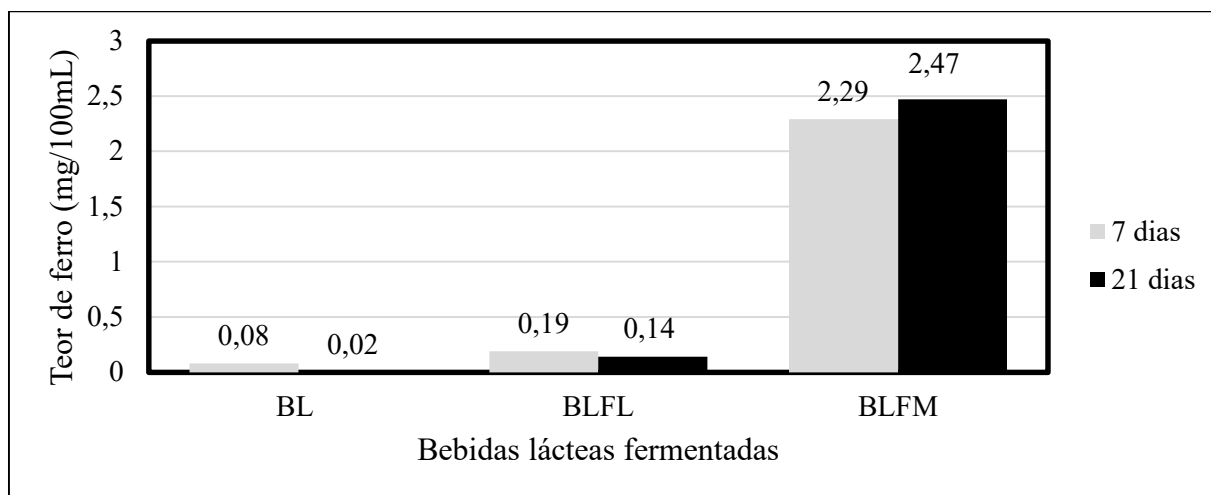


Figura 15: Teores de ferro em bebidas lácteas fermentadas acrescidas de ferro livre e ferromicroencapsulado: BL – bebida láctea fermentada sem ferro; BLFL – bebida láctea fermentada com ferro livre; e, BLFM – bebida láctea fermentada com ferro microencapsulado

ambas fortificadas. Esta ocorrência pode ser explicada pelo decréscimo de 75% do teor de ferro da BL. O teor de ferro da BLFL, também diminuiu com 21 dias aconteceu com a BLFM, a qual o teor de ferro aumentou ao final de 21 dias, com um percentual de 8%. Este aumento pode ser atribuído a heterogeneidade da matriz. Após 21 dias de armazenamento sob refrigeração, o processo de floculação pode ter intensificado, com aumento dos aglomerados sólidos.

A floculação é um processo que ocorre em bebidas lácteas fermentadas quando as proteínas do leite se agregam e formam uma rede tridimensional que aprisiona o soro e forma uma matriz sólida. Nesse sentido, a floculação é responsável por dar a textura e consistência desejadas ao produto. No entanto, o aumento de aglomerados sólidos pode estar relacionado com o tipo de sólido adicionado, lácteo ou não, e com a atividade da cultura responsável pela fermentação (GÓES DE MELO *et al.*, 2018; THAMER & PENNA, 2006).

Além disso, é importante ressaltar que após sete dias (7) e vinte e um dias (21) de armazenamento, o teor de ferro na bebida láctea fortificada com ferro livre reduziu em 91,8 e 95,15%, respectivamente, quando comparada a quantidade de ferro presente na bebida controle somada a quantidade de ferro adicionada. No entanto, na bebida láctea fortificada com ferro

microencapsulado esse percentual foi de 11,24 e 1,98%, o que permite dizer que o ferro microencapsulado teve maior estabilidade do que o ferro livre quando adicionados em bebida láctea fermentada.

4. CONCLUSÕES

Complexos estáveis de WPI-GA-Fe²⁺ foram obtidos por coacervação complexa. O tratamento IV, cuja proporção de núcleo ativo e material de parede era de 2,5/3 (p/p), apresentou maior eficiência e rendimento, 61,15 e 55,78% respectivamente. A microscopia eletrônica de varredura mostrou microcápsulas de forma irregular, com tamanhos variando $0,5 \pm 0,4$ a $5,1 \pm 2,1 \mu\text{m}$. A análise FTIR e as análises térmicas (TGA e DSC) mostraram que os íons ferrosos foram aprisionados dentro das microcápsulas de WPI e GA com uma boa estabilidade. A bebida láctea fermentada acrescida de ferro microencapsulado foi a única que atingiu percentual mínimo de ferro para ser classificada como alimento fortificado, com 22% da IDR máxima de ferro para crianças de 0 a 5 anos. O processo de microencapsulação mostrou-se uma alternativa atraente para manter a estabilidade do ferro durante processamento e armazenamento de bebida láctea fermentada fortificada para tratar a subnutrição e anemia infantil. No entanto, outras características devem ser avaliadas, tais como: bioacessibilidade *in vitro* e *in vivo* do ferro; toxicidade das microcápsulas; análise microbiológica e análise sensorial, para que assim, sua utilização seja feita de forma segura e regulamentada. E ainda, em escala industrial, o processo deve ser otimizado, de forma aumentar a eficiência e o rendimento, e assim, melhorar os custos.

2 CONCLUSÃO GERAL

A deficiência de ferro ainda é uma das mais prevalentes no mundo, e está associada a problemas de crescimento e desenvolvimento cognitivo em crianças, além de agravar os quadros sintomáticos de outras doenças em crianças e adultos. Dentre as políticas públicas integradas de solução para a deficiência de ferro e seus desdobramentos, a fortificação alimentar com ferro microencapsulado tem ganhado espaço. Dessa forma, a microencapsulação de minerais tem efeitos positivos sobre a bioacessibilidade destes compostos. No geral a microencapsulação consegue aumentar em 65% a bioacessibilidade de minerais. Além disso, consegue estabilizar e aumentar a vida útil destes compostos, protegendo-os contra os fatores externos extremos e mascarar características sensoriais indesejáveis na matriz alimentar. Diferentes matrizes alimentares têm sido utilizadas no processo de fortificação com ferro microencapsulado, dentre estas, produtos lácteos. Diante dos objetivos propostos, esta pesquisa

demonstrou que o processo de microencapsulação é uma alternativa atraente para manter a estabilidade do ferro durante processamento e armazenamento de bebida láctea fermentada fortificada. Além disso, a bebida láctea fermentada acrescida de ferro microencapsulado foi a única que atingiu percentual mínimo de ferro para ser classificada como alimento fortificado, com 22% da IDR máxima de ferro para crianças de 0 a 5 anos. Ainda nesse contexto, cabe ressaltar a continuidade da pesquisa, com avaliação *in vitro* e *in vivo* da bioacessibilidade e da toxicidade das microcápsulas de ferro produzidas; estudos *in vitro* e *in vivo* de aceitabilidade da bebida láctea fermentada fortificada; avaliação de segurança do produto; incorporação das microcápsulas em outras matrizes alimentares; verificação da melhor forma de utilização das microcápsulas (frescas ou secas); uso da tecnologia utilizada para encapsulação de outros compostos, inclusive bioativos.

No entanto, outro desafio que se segue para a indústria alimentícia, é a reprodução dos métodos de formação do encapsulamento em escala industrial. Nesse sentido, levando em consideração a falta de acesso de populações mais pobres e menos desenvolvidas a uma alimentação diversificada, que necessitam de complementação nutricional, ainda existe um longo caminho a percorrer para cumprir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), de reduzir os casos de desnutrição infantil em 40 e 50% até 2030.

REFERÊNCIAS

ABBASPOUR, N.; HURRELL, R.; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 19, n. 2, p. 167-174, 2014.

ARAÚJO, A. L. DE. **Microencapsulação do ferro através da técnica de coacervação complexa**. Trabalho de Conclusão de Curso, 52 fls.: 2011.

BALDELLI, A. et al. On determining soot maturity: a review of the role of microscopy- and spectroscopy-based techniques. **Chemosphere**, v. 252, 2020.

BALDELLI, A. et al. Effect of the formulation on mucoadhesive spray-dried microparticles containing iron for food fortification. **Food Hydrocolloids**, v. 134, 2022.

BRYSEWSKA, M. A. Comparison study of iron Bioaccessibility from dietary supplements and microencapsulated preparations. **Nutrients**, v. 11, n. 2, 2019.

CARVALHO, G. R. et al. Iron-fortified pineapple chips produced using microencapsulation, ethanol, ultrasound and convective drying. **Food Engineering Reviews**, v. 13, p. 726-739, 2021.

CHURIO, O.; PIZARRO, F.; VALENZUELA, C. Preparation and characterization of iron-alginate beads with some types of iron used in supplementation and Fortification strategies. **Food Hydrocolloids**, v. 74, p. 1–10, 2018.

CHURIO, O.; VALENZUELA, C. Development and characterization of maltodextrin microparticles to encapsulate heme and non-heme iron. **LWT**, v. 96, p. 568–575, 2018.

CIAN, R. E. et al. High iron Bioaccessibility from co-microencapsulated iron/ascorbic acid using chelating polypeptides from brewers' spent grain protein as wall material. **LWT**, v. 139, 2021.

DE MATOS REIS, S. et al. Development of milk drink with whey fermented and acceptability by children and adolescents. **Journal of Food Science and Technology**, v. 58, n. 7, p. 2847–2852, 2021.

DE OLIVEIRA, W. Q. et al. Complex coacervates of cashew gum and gelatin as carriers of green coffee oil: the effect of microcapsule application on their rheological and sensorial quality of a fruit juice. **Food Research International**, v. 131, 2020.

DIOSADY, L. L. Improving the lives of million through new double fortification of salt technology. **Maternal & Child Nutrition**, v. 15, p. 1–9, 2019.

DONG, Z. et al. Morphology and release profile of microcapsules encapsulating peppermint oil by complex coacervation. **Journal of Food Engineering**, v. 104, n. 3, p. 455–460, 2011.

DOS SANTOS SOUSA, C.; CRUZ TAVARES DE MACEDO FERNANDES, B.; HENRIQUE FERNANDES, P. S. Characterization of lactic drink pasteurized with added iron. Caracterização de bebida láctea pasteurizada com adição de ferro. **Revista Eletrônica Teccen**, v. 8, n. 1, p. 27-32, 2015.

DUQUE-ESTRADA, P. et al. Double emulsions for iron encapsulation: is a high concentration of lipophilic emulsifier ideal for physical and Chemical stability? **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 99, n. 10, p. 4540–4549, 2019.

DURÁN, E. et al. Preparation and characterization of novel edible matrices based on alginate and whey for oral delivery of iron. **Food Hydrocolloids**, v. 98, 2020.

FILIPONI, M. P. et al. Microencapsulation performance of Fe-peptide complexes and stability monitoring. **Food Research International**, v. 125, 2019.

GASPARINI, B. C. **Microencapsulação de vitamina D3 em matriz isolada de proteína de soro de leite**. Dissertação de Mestrado, 169 fls.: 2016.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, D. A. et al. Characterization of a novel complex coacervate based on whey protein isolate-tamarind seed mucilage. **Food Hydrocolloids**, v. 72, p. 115–126, 2017.

GUENA, A. C. DE A. **Encapsulação da vitamina C por coacervação complexa empregando goma xantana e proteína como material de parede**. Dissertação de Mestrado, 85 folhas.: 2019.

HANDAYANI, N. A. et al. Preparation, physical characterization, and stability of ferrous-chitosan microcapsules using different iron sources. **AIP Conference Proceedings**, v. 1904, 2017.

HANDAYANI, N. A. et al. Fortifying jelly foods with microencapsulated anti-anaemic compounds, ferrous gluconate, ascorbic acid and folic acid. **Journal of Food Science and Technology**, v. 60, n. 1, p. 147–159, 2023.

HOSSEINI, S. M. H. et al. Effects of novel and conventional thermal treatments on the physicochemical properties of iron-loaded double emulsions. **Food Chemistry**, v. 270, p. 70–77, 2019.

KAROLINE, P. et al. **ESTRATÉGIA DE FORTIFICAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO INFANTIL COM MICRONUTRIENTES EM PÓ-NUTRISUS**. V Congresso em Desenvolvimento Social, 2016.

KATUWAVILA, N. P. et al. Alginate nanoparticles protect ferrous from oxidation: Potential iron delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 513, n. 1-2, p. 404-409, 2016.

KAUL, S. et al. Characterization and optimization of spray dried iron and zinc nanoencapsules based on potato starch and maltodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 282, n. 3, 2022.

LINDSAY, M. et al. Incorporation of microencapsulated hydrophilic and lipophilic nutrients into foods by using ultrasound as a pre-treatment for drying: A prospective study. **Ultrasonics–Sonochemistry**, v. 54, p. 153–161, 2019.

LIU, K. et al. Encapsulation and sustained release of curcumin by a composite hydrogel of lotus root amylopectin and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, 2020.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, P. E. A. M. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 16, DE 23 DE AGOSTO DE 2005**. 2005.

MULIA, K. et al. Preparation and evaluation of chitosan biopolymers encapsulated iron gluconate using spray drying method. **AIP Conference Proceedings**, v. 2092, n. 1, 2019.

MUÑOZ-MORE, H. D. et al. Microencapsulated iron in food, techniques, coating material, efficiency, and sensory analysis: a review. **Frontiers in Sustainable Food Systems**. Frontiers Media SA, 2023.

NAKTINIENĖ, M. et al. Emulsification and gelation as a tool for iron encapsulation in food-grade systems. **LWT**, v. 149, 2021.

OLIVEIRA, W. Q. et al. Effect of the reaction volume on the formation of microparticles of the pequi oil (*Caryocar coriaceum* Wittm.) by complex coacervation. **Chemical Engineering Transactions**, v. 74, p. 445–450, 2019.

PAULA, D. DE A. et al. Use of gelatin and gum arabic for microencapsulation of probiotic cells from *Lactobacillus plantarum* by a dual process combining double emulsification followed by complex coacervation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 133, p. 722–731, 2019.

PEDRAZA, D. F.; QUEIROZ, D. DE. Micronutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. **Journal of Human Growth and Development**, vol. 21, n. 1, p. 156-171, 2011.

PEREIRA SOUZA, A. C.; DEYSE GURAK, P.; DAMASCENO FERREIRA MARCZAK, L. Maltodextrin, pectin and soy protein isolate as carrier agents in the encapsulation of anthocyanins-rich extract from jaboticaba pomace. **Food and Bioproducts Processing**, v. 102, p. 186–194, 2017.

PETERSON, M. **Produção de sulfato ferroso a partir da pirita: desenvolvimento sustentável**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/91664/258457.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 14 set. 2023.

POLEKKAD, A. et al. Microencapsulation of zinc by spray-drying: characterisation and fortification. **Powder Technology**, v. 381, p. 1–16, 2021.

RÉ, M. I. Microencapsulation of spray drying. **Drying Technology**, v. 16, n. 6, p. 1195–1236, 1998.

REN, X. et al. Microencapsulation by complex coacervation processes. **Microencapsulation in the Food Industry**, p. 169–193, 2023.

ROCHA-SELMÍ, G. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S.; GROSSO, C. R. F. Morphology, stability, and application of lycopene microcapsules produced by complex coacervation. **Journal of Chemistry**, 2013.

RUDKE, A. R. et al. Microencapsulation of ergosterol and *Agaricus bisporus* L. extracts by complex coacervation using whey protein and chitosan: Optimization study using response surface methodology. **LWT**, v. 103, p. 228–237, 2019.

SABLANI, S. S.; KASAPIS, S.; RAHMAN, M. S. Evaluating water activity and glass transition concepts for food stability. **Journal of Food Engineering**, v. 78, n. 1, p. 266–271, 2007.

SANTOS, M. G. et al. Microencapsulation of xylitol by double emulsion followed by complex coacervation. **Food Chemistry**, v. 171, p. 32–39, 2015.

SHADDEL, R. et al. Use of gelatin and gum arabic for encapsulation of black raspberry anthocyanins by complex coacervation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 1800–1810, 2018.

VIEIRA, M. J. P. **Cinética do Eletrodo de FeS₂ / Fe em Sais Fundidos**. Rio de Janeiro: [s.n.]. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/7361/7361_4.PDF>. Acesso em: 14 set. 2023.

VIGÂNCIO, E. M. **Protótipo em escala piloto para produção de sulfato ferroso a partir de concentrado de pirita da mineração de carvão**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/117757/000968356.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 14 set. 2023.

WARDHANI, D. H. et al. The effect of spray-drying inlet conditions on iron encapsulation using hydrolysed glucomannan as a matrix. **Food and Bioproducts Processing**, v. 123, p. 72–79, 2020.

WARDHANI, D. H. et al. Preparation of degraded alginate as a pH-dependent release matrix for spray-dried iron and its encapsulation performances. **Food Bioscience**, v. 41, 2021.

YAO, X. et al. Fabrication of iron loaded whey protein isolate/gum arabic nanoparticles and its adsorption activity on oil-water interface. **Food Hydrocolloids**, v. 115, 2021.

YUE, J. et al. Fibrillar assembly of whey protein isolate and gum arabic as iron carrier for food fortification. **Food Hydrocolloids**, v. 128, 2022.