

## PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE EMULSÕES LIPÍDICAS EM TERAPIA NUTRICIONAL PARENTERAL

### EXPLORATION TECHNOLOGY OF LIPID EMULSION IN NUTRITION THERAPY PARENTERAL

Rosane Marylia Viana da Cunha<sup>1</sup>; Kayo Alves Figueiredo<sup>2</sup>; Ilka de Carvalho Barros<sup>3</sup>; Jéssica Freire da Silva<sup>4</sup>; Mayara Ladeira Coêlho<sup>6</sup>; Luciano da Silva Lopes<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Integral Diferencial – FACID – Teresina/PI - Brasil

[rosanemaylia@hotmail.com](mailto:rosanemaylia@hotmail.com)

<sup>2</sup>Farmacêutico Hospital de Urgência de Teresina - Teresina - PI- Brasil

[kayofigueiredog@gmail.com](mailto:kayofigueiredog@gmail.com)

<sup>3</sup>Farmacêutica Hospital de Urgência de Teresina - Teresina - PI- Brasil

[ilka\\_barros@hotmail.com](mailto:ilka_barros@hotmail.com)

<sup>4</sup>Farmacêutica - Hospital Regional Norte - Sobral – CE

[freire.jfs@hotmail.com](mailto:freire.jfs@hotmail.com)

<sup>5</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – Teresina/PI – Brasil

[mayaralcoelho@hotmail.com](mailto:mayaralcoelho@hotmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI - Brasil

[lucianofacid@hotmail.com](mailto:lucianofacid@hotmail.com)

#### Resumo

*O suporte nutricional parenteral ocorre sempre que o paciente está impossibilitado de usar a via enteral por um tempo predefinido. Nesta terapia, ácidos graxos são fornecidos através de emulsões lipídicas parenterais. Algumas emulsões lipídicas (EL) destacam-se como potenciais fontes de lipídeos para a Terapia Nutricional Parenteral (TNP), tendo em vista contenham componentes com propriedades interessantes a pacientes críticos. A presente prospecção tecnológica objetiva realizar um levantamento nas principais bases de patentes de novas formulações que contenham EL para uso na TNP. Tal pesquisa foi realizada através da busca de pedidos de patentes depositados de 1983 até Janeiro/2014 nas seguintes bases: European Patent Office (EPO); World Intellectual Property Organization (WIPO); United States Patent and Trademark Office (USPTO) e; Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Foram utilizados os seguintes descritores: “Emulsão/Emulsion” OR “Lipídeo/Lipid” AND “Nutrição parenteral/Parenteral nutrition”. Realizou-se a leitura exploratória de títulos e resumos. Então foram selecionados os pedidos de patentes que contemplassem resultados de desenvolvimento tecnológico de formulações de EL para terapia nutricional parenteral. Levantou-se um total de 88 patentes: WIPO (58), EPO (24), USPTO (5) e INPI (1). Os Estados Unidos apresentaram o maior número de patentes e o Brasil comprovou sua carência com apenas uma patente depositada. Assim, mostra-se necessário o aumento de*

pesquisas nessa área tendo em vista que a quantidade de patentes depositadas, inclusive internacionais, foram escassas.

**Palavras-chave:** Emulsão lipídica; Patente; Nutrição Parenteral

## Abstract

*The parenteral nutritional support occurs when the patient is unable to use the enteral route for a preset time. In this therapy, fatty acids are provided via parenteral lipid emulsions. Some EL stand out as potential sources of lipids for Parenteral Nutrition Therapy (NPT), with a view containing components with interesting properties to critical patients. This objective technological forecasting survey the main bases of new formulations containing EL patents for use in the NPT. This research was conducted based on patents filed by January/2014 the following basis: European Patent Office (EPO); World Intellectual Property Organization (WIPO); United States Patent and Trademark Office (USPTO); National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil. The following parameters were used: Emulsion / Lipid Emulsion OR / AND Lipid Nutrition Parenteral / Parenteral nutrition. We conducted exploratory reading titles and abstracts and then the patent applications were selected through and results that addressed technological development of EL formulations for parenteral nutrition therapy. Were found a total of 88 patents: WIPO (58), EPO (24) USPTO (5) and PTO (1). United States had the highest number of patents and Brazil proved its shortage with only one patent filed.*

**Key-words:** Lipid Emulsion; Patent; Parenteral Nutrition.

## 1. Introdução

O fornecimento de calorias de acordo com a condição clínica é fundamental para o controle metabólico adequado do paciente crítico. O gasto energético varia de acordo com o tipo de agressão (trauma, sepse, intervenção cirúrgica), grau de atividade do paciente (ventilação espontânea ou mecânica, sedação), estágio da doença e estado nutricional prévio do paciente. A necessidade energética pode ser estimada ou medida diretamente. Diversos métodos de avaliação do gasto energético no paciente grave foram descritos, porem todos apresentam limitações (FERREIRA, 2007).

Segundo a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), as necessidades diárias de macronutrientes recomendadas para pacientes oncológicos devem obedecer às faixas de indicação que são: para a glicose 1 a 1,5 g/kg/dia ou 50 a 60% do total de Kcal estimadas, para os aminoácidos 1,5 a 2 g de proteína/kg/dia, e para o lipídeo 30% das Kcal estimadas (ASPEN, 2011).

Em Terapia Nutricional Parenteral (TNP), ácidos graxos (AG) são fornecidos através de emulsões lipídicas parenterais (ELP), que se diferenciam quanto à quantidade, tipo e fonte de AG. ELP são soluções complexas que contém ácidos graxos, glicerol, fosfolipídios e tocoferol em quantidades e concentrações diversas, utilizadas na prática clínica há mais de 30 anos (CAMPOS, 2007).

Wanter e Calder (2007) afirmam que além de constituírem fonte energética de alta densidade (cerca de 9,0 Kcal/g), os AG, fornecidos através de EL, podem influenciar de maneira distinta o sistema imune e inflamatório, de acordo com suas características físico-químicas.

A Terapia Nutricional Parenteral (TNP) começou a ser observada por volta de 1600 quando Christopher Wren, infundiu vinho e cerveja na corrente sanguínea de um cão. E teve como marco inicial o ano de 1961, quando Dudrick demonstrou que filhotes de cães da raça Beagle cresceram de forma igual a outros comuns, utilizando exclusivamente nutrição parenteral. Dudrick foi considerado um dos maiores colaboradores para o desenvolvimento de TNP's (BATISTA, 2013).

Os lipídios são de grande relevância para composição da TNP, pois promovem renovação celular e a deixam íntegra, já que são componentes essenciais das membranas celulares. Além disso, os lipídios promovem produção e armazenamento de energia e conferem proteção mecânica dos vários órgãos e síntese de alguns hormônios (BATISTA, 2013).

O início do uso das EL em nutrição parenteral (NP) ocorreu em 1961 com a produção, na Europa, de EL baseadas em óleo de soja. O objetivo inicial era fornecer ácidos graxos essenciais (AGE), já que os AGE ômega-6 (linoleico) e 3 (alfa-linolênico) não são sintetizados pelo organismo e devem ser obtidos através da dieta. Hoje, há diversas EL para uso clínico que variam conforme o conteúdo de AG e suas fontes de origem. O balanceamento dos vários tipos de ácidos graxos também é importante, pois pode influenciar vias de síntese de eicosanoides. Atualmente são utilizados no suporte nutricional, triglicerídeos de cadeia longa (TCL) pertencentes as series n-3, n-6 e n-9, individualmente ou em combinação com triglicerídeos de cadeia media (TCM) (FERREIRA, 2007).

Novas formulações de EL são importantes considerando o potencial de reações imunológicas das EL de primeira e segunda geração. Outros óleos vegetais, assim como alguns óleos de peixe, destacam-se como potenciais fontes de lipídeos para a TNP, tendo em vista que estes contem componentes com propriedades interessantes aos pacientes críticos (FERREIRA, 2007).

Os ácidos graxos  $\omega$ -3 são poliinsaturados essenciais, derivados de óleo de peixe, presentes em ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA), tem potencial ação "anti-inflamatória". EL à base de óleo de peixe reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, modular a síntese de eicosanoides, reduzir complicações infecciosas pós-operatórias e o tempo de internação entre pacientes submetidos à cirurgias gastrointestinais eletivas, especialmente naqueles que estavam desnutridos no pré operatório (ZHU, 2013a).

Tendo em vista que a alimentação oferece diferentes ácidos graxos oriundos de várias fontes nutricionais, ao longo do anos apareceram e continuam a aparecer novas formulações afim de oferecerem a melhor nutrição para cada paciente.

Considerando a possibilidade de imunomodulação por parte de constituídos do óleo de soja, novas EL vem sendo desenvolvidas com outros óleos vegetais, como óleo de milho, girassol, oliva, palma e argan, os quais podem conter vitaminas antioxidantes. Além dos triglicerídeos de cadeia média (TCM), que já são adicionados às clássicas EL, algumas patentes relatam a adição de ácidos graxos poliinsaturados, como os ácidos linoleico e alfa-linolênico. Muitas formulações relatam propriedades de tratamento e prevenção de hepatopatias, tratamento de inflamações e de condições urêmicas, como as nefropatias.

Com isso, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento de novas formulações que contenham EL na TNP nas principais bases de busca de patentes. Além disso, foi realizada uma análise das principais EL's presentes nas TNP's relacionadas nas patentes encontradas.

## **2. Metodologia,**

Foram coletados os pedidos de patente de janeiro de 1983 até janeiro de 2014 que contemplassem resultados de desenvolvimento tecnológico de formulações de EL para terapia nutricional parenteral, nas seguintes bases: European Patent Office (EPO); World Intellectual Property Organization (WIPO); United States Patent and Trademark Office (USPTO); Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. Foram utilizados como descritores os seguintes termos: “Emulsão/Emulsion” AND “Nutrição parenteral/Parenteral nutrition” e; “Lipídeo/Lipid” AND “Nutrição parenteral/Parenteral nutrition”.

Foi realizada a leitura exploratória dos títulos e dos resumos das patentes selecionadas. Os resultados encontrados em cada base de dados foram expressos na forma de gráficos. Por sua vez, estes foram construídos obedecendo os seguintes parâmetros: quantidade de patentes por base de dado, ano de publicação das patentes, país de origem das patentes e tipo de EL da TNP.

Vale ressaltar, que as patentes idênticas depositadas em bases diferentes ou aquelas que foram encontradas como resultado de busca pelos dois descritores: tanto em *emulsion AND parenteral nutrition* quanto em *lipid AND parenteral nutrition*, foram contabilizadas apenas uma vez.

### 3. Resultados e Discussão

A prospecção tecnológica foi utilizada como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos, os quais são capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo (COÊLHO et al., 2013).

Em primeiro lugar, foi avaliada a quantidade de patentes existentes em cada base de dados, segundo os descritores citados (tabela 1). Foram encontradas um total de 88 patentes: WIPO (58), EPO (24), USPTO (5) E INPI (1).

**Tabela 01 – Distribuição de patentes em cada Base de Dados**

DESCRITORES	INPI	EPO	USPTO	WIPO
<i>Nutrição Parenteral AND Emulsão</i>	1	0	0	0
<i>Nutrição Parenteral AND Lipídio</i>	0	0	0	0
<i>Parenteral Nutrition AND Emulsion</i>	0	16	3	38
<i>Parenteral Nutrition AND Lipid</i>	0	16	2	32

Fonte: Autoria Própria (2014)

No intuito de explorar de maneira significativa os resultados propostos, apresentando a distribuição por país e ano, utilizamos e discutimos as bases que possuem maior quantidade de patentes depositadas com os descritores *emulsion and parenteral nutrition* e *lipid and parenteral nutrition*.

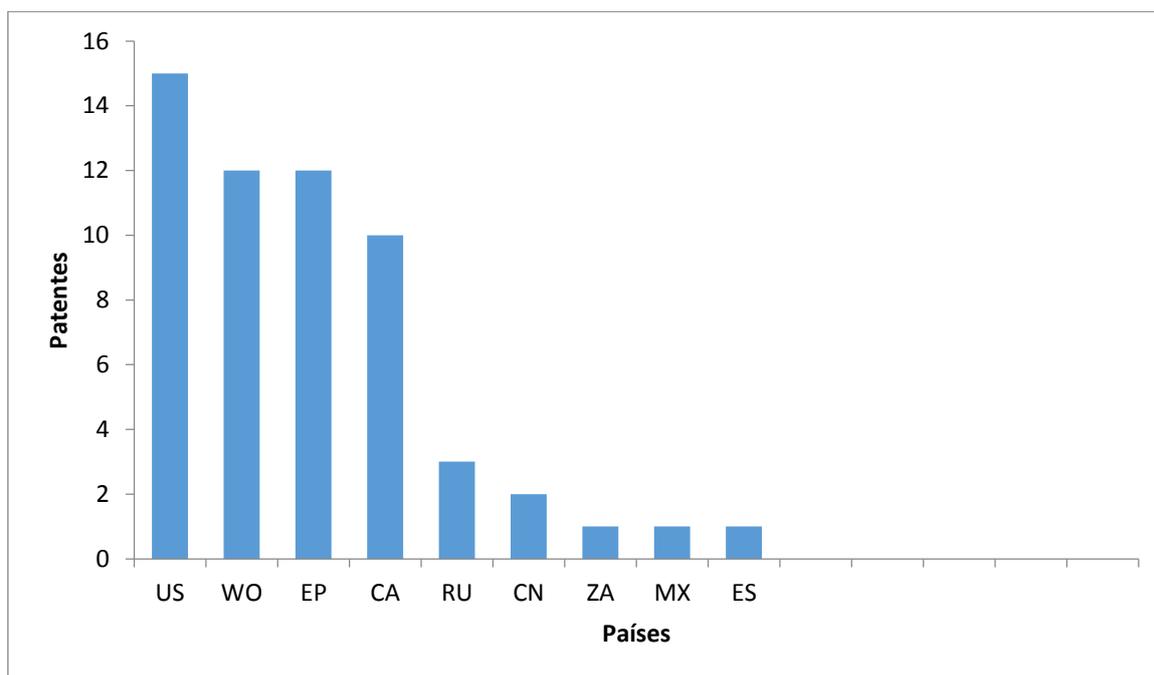
O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) apresentou em seu banco de Dados, apenas uma patente e esta de origem alemã, o que demonstra sua extrema dependência a outros países, nessa área.

#### 3.1. Patentes depositadas na WIPO

Os países que depositaram o maior número de patentes na WIPO foram os Estados Unidos (US) e Canadá (CA), demonstrado no Gráfico 1. O Brasil não aponta nenhum pedido de patente nessa base de dados. Uma significativa quantidade foi realizada através da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO) com 12 depósitos de patentes, e 12 pedidos foram através da Oficina Europeia de Patentes (EP).

Existiram patentes nesta base que tiveram seu depósito em mais de um país através do Tratado de Cooperação de Patentes (PCT). O PCT é um tratado internacional, administrado pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), entre mais de 140 países da Convenção de Paris. É possível uma invenção ter sua proteção de patente em vários países, através de um único pedido de patente. Assim, a concessão de patentes, através da “fase nacional”, permanece sobre controle dos institutos nacionais ou regionais de patentes (WIPO, 2014).

**Gráfico 1 – Distribuição de patentes depositadas na Organização Mundial da Propriedade Intelectual.**

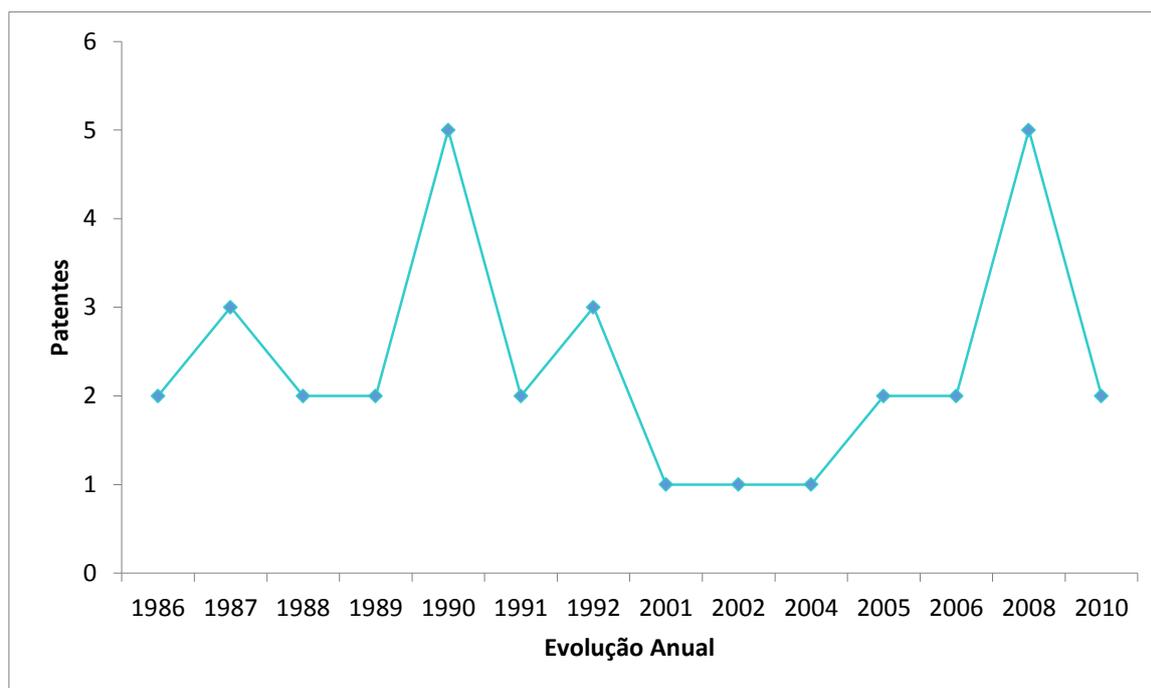


Legenda: Os países correspondem a Estados Unidos (US), Canadá (CA), China (CN), África do Sul (ZA), México (MX), Espanha (ES). Os bancos de dados de patentes correspondem a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO) e Oficina Europeia de Patentes (EP).

Fonte: Autorial Própria (2014)

A análise da evolução anual no número de patentes pode ser visualizada através do Gráfico 2, tendo como ponto inicial nessa área de pesquisa o ano de 1983, apresentando nesta década um total de 13 pedidos. Na década de 90, com o primeiro ano apresentando o maior número com cinco, totalizou 20 patentes. Nos anos subsequentes até o presente ano apresentaram também 20 pedidos.

**Gráfico 2 – Distribuição Anual de Patente na WIPO**



Fonte: Aatoria Própria (2014)

No ano de 2008, a CA2688293 (BISTRAN, 2008), referiu-se à formulações alimentares, sob a forma de uma emulsão de óleo administrado por via enteral ou parenteral. As formulações incluem cerca de 2-60% por calorias de omega-3 e de cerca de 0,05% a 1% por calorias de ácido araquidônico, em que a formulação fornece menos de 1% das calorias totais de ácidos linoleico e alfa-ácido linoleico, e em que os ácidos graxos fornecem 5-60% das calorias totais da referida formulação dietética. Além da WO2008002116 (BENSOUA, 2008), que propõe introduzir o óleo de Argan, pela primeira vez em preparações para nutrição entérica e parentérica, onde se relata sobre sua composição mais equilibrada com uma combinação única de AG insaturados de 50% de AG monoinsaturados, incluindo o ácido oleico e mais do que 30% de AG poli-insaturados, incluindo o ácido linoleico da família omega-6. A US20080275119 (PUDER, 2011), se refere ao Tratamento e Prevenção da Doença hepática associada à Nutrição Parenteral na qual o método compreende a administração intravenosa de uma quantidade eficaz de uma emulsão de omega-3 para o paciente por um período superior a três semanas.

### 3.2. Patentes depositadas na EPO

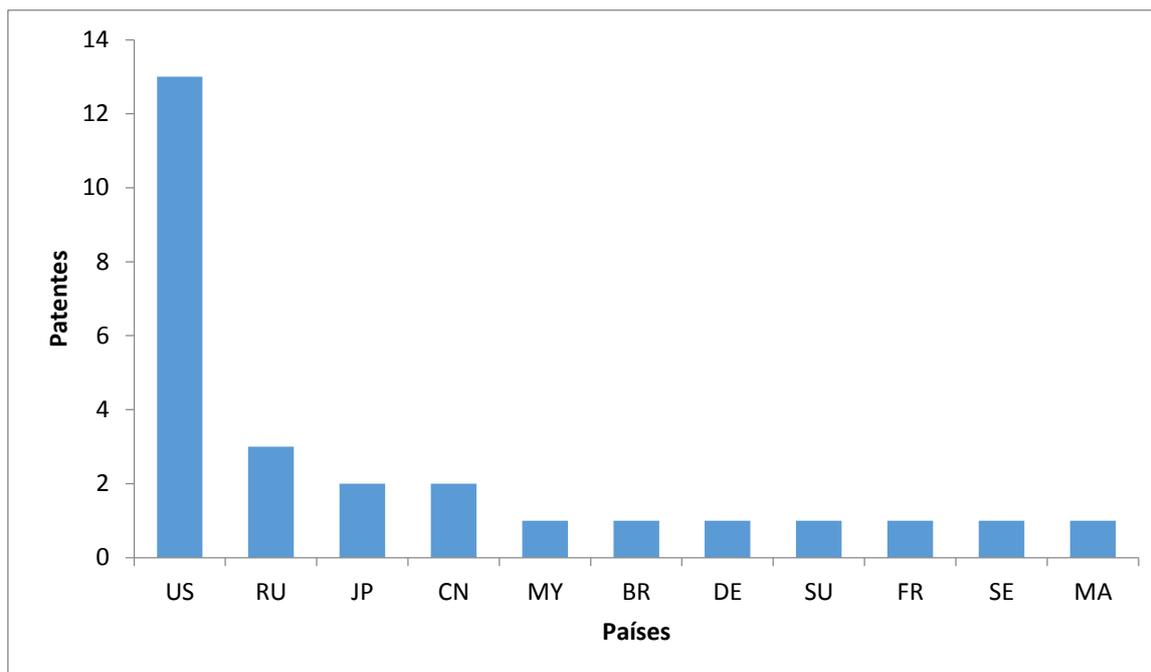
Após a análise e considerando repetições de patentes com a mesma referência, segundo os descritores citados, foram excluídas as repetidas. Assim, as patentes depositadas na EPO totalizaram 26.

O maior detentor de patentes, na base de dados europeia, foram os Estados Unidos (US), seguido da Rússia (RU) e logo depois o Japão (JP) e China (CN), como apresenta o gráfico 3. O Brasil (BR) apresentou apenas uma patente, o que demonstra sua enorme carência em pesquisas nessa área.

Os dois anos com resultado mais expressivo de patentes depositadas foram 1990 e 2008, ambos com 5 patentes. A WO9011753 (LINDMARK, 1990) teve 4 pedidos, tendo como países de origem: EP, WO e CA. Essa retrata sobre uma composição lipídica farmacêutica para Nutrição Parenteral, onde se refere ao uso terapêutico de tal emulsão para efeitos anabólicos, ou seja, para biossíntese de membranas celulares e prostanóides. Sua composição é basicamente de: a) uma mistura de óleos vegetais refinados e purificados, contendo cerca de 10 a 30% de óleo extraído do gênero *Borago*, contendo  $\omega$  -6; b) L-carnitina numa quantidade de 0,1 – 0,5g por 100g de emulsão; c) um ou mais componentes auxiliares; d) preservar uma fase aquosa numa quantidade tal que a emulsão acabada, contenha cerca de 50 – 350 g de mistura de lipídio para cada 1000 ml de emulsão.

Outra invenção do ano de 1990 foi a US4906664 (BISTRAN, 1990), que se trata de um suporte nutricional para pacientes que sofrem de caquexia do câncer. Este método teve como princípio proporcionar nutrição parentérica total a esses pacientes, produzindo uma melhora do equilíbrio de azoto, dos níveis de albumina plasmática e diminuição da depuração de glicose. A síndrome da caquexia é muito comum em pacientes portadores de neoplasia maligna em estado avançado e se caracteriza por um intenso consumo dos tecidos muscular e adiposo, com consequente perda involuntária de peso, além de anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, devido alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas (SILVA, 2005). Portanto, o objetivo dessa invenção é poupar massa magra e tecido adiposo desse paciente. Sua composição oferece uma mistura de lipídios estruturados esterificadas aleatoriamente de modo a que a proporção de ácidos gordos de cadeia longa de ácidos gordos de cadeia média é de cerca de 1:1.

**Gráfico 3 – Distribuição de patentes depositadas na Oficina Europeia de Patentes.**



Legenda: Os países correspondem a Estados Unidos (US), Rússia (RU), Japão (JP), China (CN), Malásia (MY), Brasil (BR), Alemanha (DE), França (FR), Suécia (SE) e Marrocos (MA).

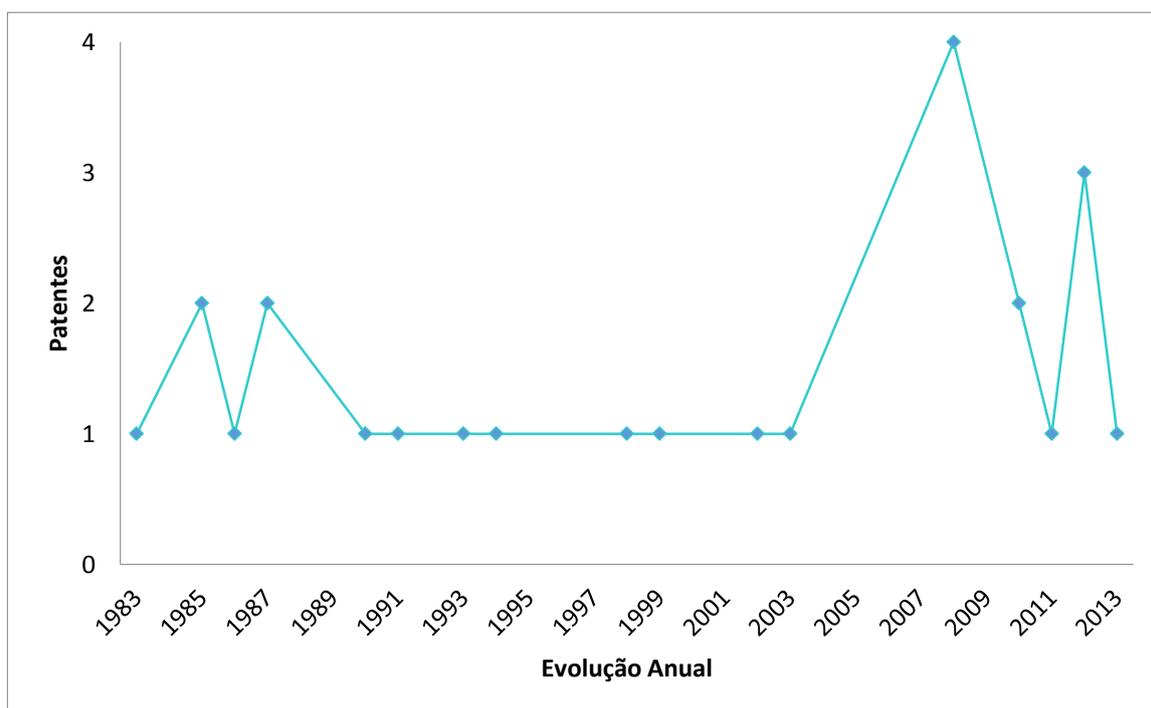
Fonte: Autoria Própria (2014)

De acordo com a Gráfico 4, o ponto inicial para esse tipo de pesquisa também foi em 1983 apresentando ainda uma quantidade mínima a cada ano. Somente no ano de 2008, os depósito de patentes tiveram um aumento para 4, posteriormente houve um declínio e um pequeno aumento foi visto no ano de 2012.

As patentes depositadas aqui no ano de 2008, foram as mesmas apresentadas na WIPO. Com a ressalva de que os países de origem foram diferentes, mas proposto pelos mesmos inventores.

Discroll (2012) patentiou a MX2011009507 e a US2012040934, ambas americanas, e defendem uma emulsão com um componente de óleo e um componente de água, o componente de óleo tais como: triglicerídeos de óleo de peixe em uma quantidade de cerca de 60% a cerca de 90% com base no peso do componente de óleo. A MY147332 que apresenta como autor SHAMSUDDIN (2012), tem como país de origem a Malásia se trata de uma emulsão lipídica que é feita de óleo de palma, através de um processo envolvendo o uso de um homogeneizador de pressão alta, estabilizada por agentes emulsionantes de lecitina de ovo e Lecitina de soja.

**Gráfico 4 – Distribuição Anual de Patentes na EPO**

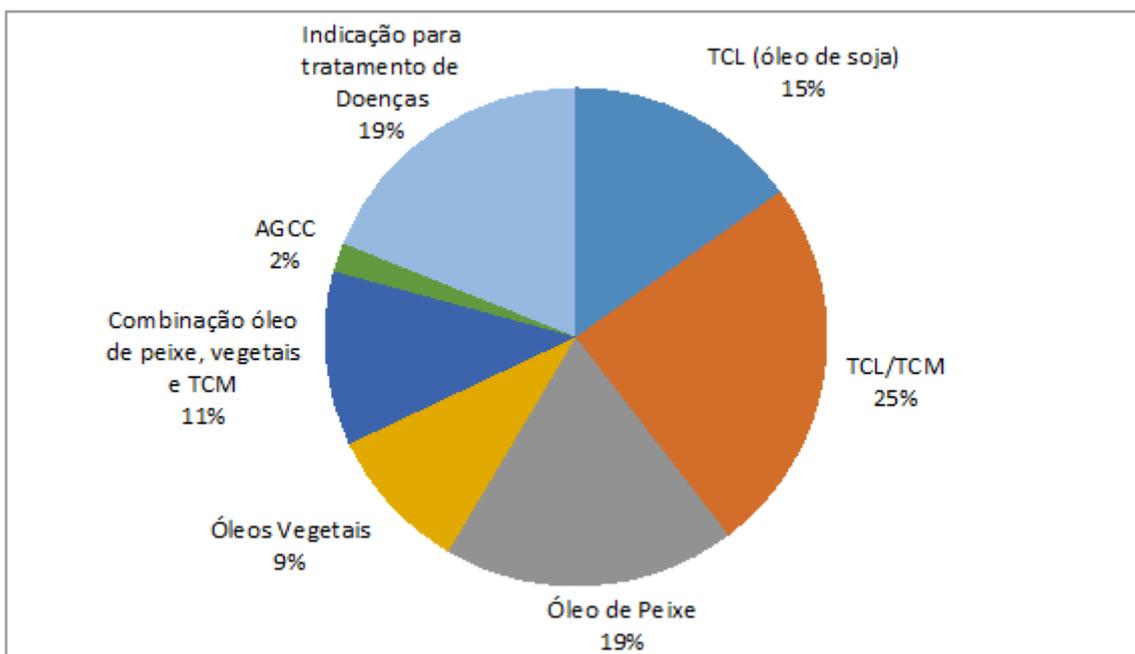


Fonte: Autoria Própria (2014)

### 3.3. Distribuição de Emulsões Lipídicas da TNP

Conforme apresentado com auxílio do Gráfico 5, houve uma variação considerável no que diz respeito à composição das emulsões lipídicas. Iniciou-se com uma composição basicamente a base de ácidos graxos de cadeia longa, evoluindo para uma mistura equiparada de TCM/TCL. Terapias a base de óleo de peixes, óleos vegetais, mistura de todos os componentes citados, também foram vistos.

As primeiras formulações foram a base de óleo de soja, com uma composição rica em TCL, ricos em AGPI  $\omega$ -6 e baixa quantidade de  $\omega$ -3. Estas apresentaram 16% das patentes apuradas. Em um esforço para lidar com as preocupações associadas a EL a base de óleo de soja, fontes alternativas de ácidos graxos livres (FA) foram investigados. Grande parte dessa pesquisa focada em minimizar as complicações a que os pacientes em estado crítico são particularmente suscetíveis, incluindo o estresse oxidativo, alterações na imunidade celular, inflamação e trombose. Embora estas sejam questões importantes a considerar, os dados clínicos bem controlados em pacientes criticamente doentes são limitados, e as discrepâncias podem ser observadas entre os estudos devido à heterogeneidade dos desenhos de estudo, populações de pacientes, e EL usadas especificamente (CALDER, 2010).



**Figura 5 – Distribuição por composição de emulsões lipídicas nas formulações pesquisadas nas patentes.**

Legenda: AGCC (Ácido Graxo de Cadeia Curta), TCL (Triglicerídeo de Cadeia Longa), TCM (Triglicerídeo de Cadeia Média).

Fonte: Autoria Própria (2014)

Reconhece-se que tanto o excesso de AGPI n-6 como o de AGPI n-3 em EL tem efeito imunossupressor, enquanto a manutenção da resposta imune pode ser observada pela infusão de EL com razão n-6/n-3 em torno de 2:1 a 4:1. EL à base de óleo de soja tem alto teor de ácidos graxos poliinsaturados n-6 e pouca quantidade de AGPI n-3, apresentando uma razão n-6/n-3 de 7:1. (HORIE, 2007).

Num estudo em adultos que necessitavam de TPN, uma mistura 1:1 de TCM (derivado do óleo de coco) e óleo de soja (óleo MCT / soja LE) suplementado com  $\alpha$ -tocoferol demonstraram uma propensão reduzida para a peroxidação de lipídeos, quando comparado com a EL à base de óleo de soja convencional (MANUEL-Y-KEENOY et al., 2002). Durante algumas décadas, essa emulsão representou a principal alternativa para infundir menores quantidades de ácidos graxos ômega-6 (potencialmente inflamatórios e imunossupressores) do que aquelas disponibilizadas por emulsões lipídicas padrão, compostas exclusivamente por óleo de soja (WAITZBERG et al., 2006).

Pesquisadores da Bélgica publicaram na revista científica The American Journal of Clinical Nutrition um estudo que avaliou os benefícios da mistura entre triglicerídeos de cadeia média (TCM) e ácidos graxos ômega-3 (AG n-3) na incorporação de células. Os autores concluíram

que a mistura com TCM permitiu um aumento da incorporação de AG n-3 em leucócitos e plaquetas, podendo potencializar os seus efeitos benéficos (CARPENTIER, 2010).

Então surgiram em todos os bancos de dados de patentes, as emulsões lipídicas a base de óleo de peixe enriquecidos com  $\omega$ -3, totalizando 10 patentes (19%) e constituída de fase nacional, ou seja, a mesma patente defendida em mais de um país.

A suplementação com  $\omega$ -3 pode ter efeito benéfico durante o estágio inicial de sepse, doenças inflamatórias, como artrite e doenças inflamatórias intestinais, além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias séricas e teciduais, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- $\alpha$  (JACINTHO, 2004). A incorporação de  $\omega$  - 3 nas membranas de células do sistema imune pode influenciar sua fluidez, estrutura e de funções de diversos receptores, transportadores, enzimas e canais iônicos a ela associados (DE NARDI et al, 2007).

Emulsões lipídicas contendo óleo de peixe têm sido utilizadas no pós- cirúrgico de adultos doentes, principalmente em cirurgia gastrointestinais. Esta abordagem tem sido associada a alterações nos padrões de mediadores inflamatórios e na função imune e, em alguns estudos, a redução do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital (TORRINHAS, 2012). Um estudo indica que a administração de óleo de peixe pré-operatório pode ser superior a administração pós-operatória (DRISCOLL, 2012). A influência sobre os processos inflamatórios, função imune e pontos finais clínicos não é clara, uma vez que existem poucos estudos e aqueles cuja o relatório seja disponível, alguns resultados são contraditórios. Um fator importante é a dose necessária de óleo de peixe para influenciar os resultados clínicos. Outros estudos que estão devidamente projetados e adequadamente alimentados são necessários, a fim de fortalecer a base de provas relativas ao uso de emulsões lipídicas que incluem óleo de oliva e óleo de peixe em pacientes criticamente doentes e em pacientes pós cirurgia (WEISS et al., 2002).

Novas EL vem sendo desenvolvidas com outros óleos vegetais, como óleo milho, girassol, oliva, palma e de argan, os quais podem conter vitaminas antioxidantes (FIGUEIREDO et al., 2013). Até o presente estudo, esse modelo de emulsões se apresentou com 9% do resultado total.

Ácidos graxos monoinsaturados, frequentemente derivados de óleo de azeitona (AO), uma conhecida fonte de antioxidantes, com apenas uma ligação dupla, tal como o ácido oleico ( $\omega$ -9), podem ser menos susceptíveis à peroxidação lipídica que  $\omega$  -6 e  $\omega$ -3 com várias ligações duplas (CALDER, 2010). Aquele não participa da síntese dos eicosanoides e diversos estudos apontam efeito neutro de EL de óleo de oliva sobre o sistema imune (DE NARDI et al., 2007).

Os estudos *in vitro* indicam que as células tratadas com óleo da azeitona foram associados a uma menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondrial de células tratadas com certa AGPI (por exemplo, DHA) ou LE base de óleo de soja. Nas crianças que necessitam de TNP, um EL, contendo 80% de óleo de azeitona conduziu a menores concentrações de certos peróxidos lipídicos do que um EL base de óleo de soja (CALDER, 2010).

Diante dos resultados, 11% das emulsões lipídicas são constituídas por uma combinação de dois ou mais componentes como TCM, óleo de peixe e óleos vegetais na mesma EL.

Vale salientar que foi realizado um depósito pelo brasileiro Leitão (2011) na EPO, que tratava de preparações a bases de óleo de peixe e óleo vegetal como suplemento nutricional e que compreendiam diferentes combinações de 3-5 óleos extraídos de canola, linhaça, peixes, azeitona, coco, girassol, buriti e o ácido docosahexaenóico gordo (DHA) - conhecido como ômega-3.

Muitas formulações propuseram o uso de emulsões lipídicas para tratamento e prevenção de hepatopatias, tratamento de inflamações e de condições urêmicas, como as nefropatias, apresentando 19% dos resultados.

Ramos e colaboradores (1996) e Barros (2011), mostraram uma experiência inicial com o uso de EL contendo ômega-3 com demonstrando que a administração da mesma promove a reversão dos parâmetros bioquímicos de lesão hepática em recém-nascidos tratados com TNP prolongada. Já em relação a transplantes hepáticos, concluiu-se que o suporte nutricional parenteral pode melhorar significativamente o metabolismo proteico e o estado nutricional dos pacientes, e a nutrição parenteral suplementada com ácidos graxos $\omega$ -3 reduz significativamente a lesão do fígado transplantado, diminuindo a incidência de morbidades infecciosas, e encurtando a hospitalização pós-transplante (PUDEK, 2011; ZHU, 2013b).

Outro caso de melhora de lesão hepática pelo uso de EL, mais especificadamente através do uso do óleo de peixe, foi em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia (DP), diminuindo a incidência de morbidade infecciosa, e reduzindo o tempo de internação pós-operatório (ZHU, 2013b).

No que diz respeito ao efeito das EL associado à respotas inflamatórias, um estudo experimental verificou que EL contendo TCM com baixa proporção  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 não modifica as manifestações inflamatórias da colite. Por outro lado, EL formada pela associação de TCM/TCM e óleo de peixe com razão  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 de 1:3 determina grande impacto benéfico, atenuando as consequências morfológicas e inflamatórias e diminuindo as concentrações teciduais de eicosanóides pró-inflamatórios. Além de que, estas emulsões parecem preservar a função imune e

prevenir alguns aspectos da resposta inflamatória, com redução do tempo de internação no hospital e na UTI (CAMPOS, 2002).

Esse efeito sobre a inflamação ainda pode ser fortalecido por um estudo onde foi encontrado em pacientes cirúrgicos, que a associação de óleo de peixe com EL TCL/TCM durante cinco dias no pós-operatório foi capaz de aumentar a concentração de EPA e DHA na membrana de eritrócitos e fosfolípidos séricos, alterando a produção de eicosanóides, com diminuição de leucotrienos pró-inflamatórios (FERREIRA, 2007).

Acredita-se também que a infusão pré-operatória de emulsão lipídica parenteral a base de óleo de peixe em pacientes com câncer gastrointestinal pode favorecer a resposta imunológica pós-operatória. No período pós-operatório, pacientes tratados com emulsão de óleo de peixe apresentaram menores níveis de interleucina IL-6 (mediador imunológico relacionado com inflamação e imunossupressão) e maiores níveis da interleucina IL-10 (propriedades anti-inflamatória), em comparação aos que foram tratados com emulsão lipídica controle (TORRINHAS, 2012).

#### 4. Conclusão

Por meio do levantamento realizado, observou-se que as bases com maior número de depósitos de patente foram a EPO e WIPO, ambas apresentando no ano de 2008 maior quantidade de novas formulações. Ainda há um pequeno número de patentes na área de Emulsões Lipídicas para TNP, principalmente no Brasil, que apresenta apenas uma patente em quaisquer das Bases de dados referidas e número escasso no próprio Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

Até hoje, a prescrição de EL baseiam-se em dados clínicos limitados disponíveis, tais como: a gama de EL disponíveis, implicações de custo e uma compreensão dos potenciais efeitos biológicos de seus componentes, tendo sempre em vista a situação e os objetivos terapêuticos de cada paciente. Essa pesquisa poderá contribuir para a melhor caracterização e comparação das propriedades biológicas de lipídios em nutrição parenteral e ainda, servirá como um recurso importante para farmacêuticos e médicos, especialmente aqueles com manejo de pacientes em estado crítico.

#### Referências

BARROS F, MOREIRA D A R, BUENO M G, MONTEIRO R F, REDONDO A C C, FALCÃO M C, TANNURI U. **Tratamento da doença hepática associada à nutrição parenteral prolongada com ômega 3: experiência inicial de três casos.** *Pediatria*, v. 33, n. 3, p. 184-90, 2011. Disponível em <<http://pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1394.pdf>>. Acesso em 15 mai 2014.

- BATISTA, A. F. R. 2012. **Nutrição parentérica em recém-nascidos prematuros**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2012.
- BENSOUDA, Y. **Formulation of argan oil-based lipid emulsion for parenteral nutrition**. WIPO. MA. WO2008002116. 1 de março de 2008.
- BISTRIAN BRUCE R.; BABAYAN VIGEN R.; BLACKBURN GEORGE L. **Nutritional supplement for treatment of cancer cachexia**. EPO. US. US4906664. 06 de março de 1990.
- BISTRIAN, B.; PUDER, M. **Dietary formulations and methods for treatment of inflammation and other disorders**. WIPO. CA. CA2688293. 04 de dezembro de 2008.
- CALDER PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. *Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions*. Intensive Care Med. 2010; 36:735–49.
- CAMPOS, Fábio Guilherme et al. **Imunonutrição em colite experimental: efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3**. *Arq. Gastroenterol.* [online]. 2002, vol.39, n.1, pp. 48-54. ISSN 0004-2803.
- COÊLHO, M., ALMEIDA, A., CARVALHO, R., FREITAS, R. **Formulações farmacêuticas contendo monoterpenos: uma prospecção tecnológica**. GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias, v. 3, n. 3, p. 058-065, 2013
- DE NARDI CAMPOS, L. Efeito da emulsão lipídica parenteral composta por mistura de triglicérides de cadeia média e óleo de soja, oliva e peixe sobre a migração e fagocitose de leucócitos de ratos. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 108p.
- DRISCOLL, D. F. **Omega-3 enriched fish oil-in-water parenteral nutrition emulsions**. EPO. US. MX2011009507. 21 de fevereiro de 2012.
- FERREIRA, Iára Kallyanna Cavalcante. **Terapia nutricional em Unidade de Terapia Intensiva**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.19, n.1, p. 90-97, 2007.
- HORIE, L. M. et al. **Lipídeos em nutrição parenteral pediátrica**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 22, n. 3, p.249-55, 2007.
- FIGUEIREDO, K.A.; BARROS, I.C.; SILVA, J.F. **Emulsões lipídicas em terapia nutricional parenteral: uma prospecção tecnológica**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 28 (Supl), p.1-179, 2013.
- JACINTHO, TM. **Efeitos de diferentes emulsões lipídicas sobre a expressão de moléculas de superfície envolvidas no processo de apresentação de antígenos em células mononucleares humanas in vitro**. 98p. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
- LINDMARK, L.; WENBERG, A. **Pharmaceutical lipid composition for parenteral nutrition**. EPO. SE. WO9011753. 18 de outubro de 1990.
- MANUEL-Y-KEENOY, B.; NONNEMAN, L.; DE BOSSCHER, H.; VERTOMMEN, J.; SCHRANS, S.; KLUTSCH, K.; DE LEEUW, I. **Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium- and long-chain triglycerides**. European Journal Clinical Nutrition; v. 56, p.121–128, 2002.
- PUDER, M.; GURA, K. M. **Treatment and Prevention of Liver Disease Associated with Parenteral Nutrition**. WIPO. US. US20080275119. 06 de novembro de 2011.

RAMOS, M.F.; RAMOS, J.L.A.; DINIZ, E.M.A.; VAZ, F.A.C. **Aspectos Polêmicos no Uso de Lípidos em Nutrição Parenteral de Recém-nascidos Pré-termo**. *Pediatria, São Paulo*, v.18, n.3, p. 125-133, 1996.

SHAMSUDDIN, A.; FUADYUSUF, E. **Palm oil-based parenteral lipid emulsion**. EPO. MY ;ID. MY147332. 30 de novembro de 2012.

TORRINHAS, R.S.M.M. **Efeito da infusão pré-operatória de emulsão lipídica parenteral de óleo de peixe sobre a resposta imunológica pós-operatória e a evolução clínica imediata de pacientes com câncer gastrointestinal**. 2012. Tese (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

ZHU, Xinhua et al. **Efeito de emulsão lipídica parenteral peixe óleo em suplementação nutricional parenteral combinado com apoio nutricional enteral em pacientes submetidos a pancreaticoduodenectomy**. *Jornal de Nutrição Parenteral e Enteral*, v.37, n. 2, p. 236-242, 2013a.

ZHU, Xinhua et al. **Efeitos da  $\omega$ -3 de peixes emulsão lipídica de óleo combinado com nutrição parenteral em pacientes submetidos a transplante de fígado**. *Jornal de Nutrição Parenteral e Enteral*, v.37, n. 1, p. 68-74, 2013b.

WEISS, G.; MEYER, F.; MATTHIES, B.; PROSS, M.; KOENIG, W.; LIPPERT, H. **Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids**. *Brasilian Journal of Nutrition*, v. 87, n.1, p. S89–S94, 2002.

Recebido: 07/07/2014

Aprovado: 27/05/2015